

I deludenti risultati della terapia *upstream* con inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina e sartani nella prevenzione delle recidive di fibrillazione atriale

Marcello Disertori, Prisca Zeni, Silvia Quintarelli, Roberto Bonmassari

Cardiologia, Ospedale S. Chiara, Trento

Key words:
ACE-inhibitors;
Angiotensin receptor
blockers;
Atrial fibrillation;
Atrial remodeling.

Atrial fibrillation (AF) is a very common arrhythmia. Currently available tools to control arrhythmic recurrences (antiarrhythmic agents, catheter ablation) are not entirely satisfactory. Recently attention has been directed to upstream therapy, in order to alter the arrhythmia substrate; the most promising drugs seem to be those targeting the renin-angiotensin-aldosterone system. Several *post-hoc* analyses from large trials, in different clinical situations, confirmed the efficacy of angiotensin-converting enzyme-inhibitors and angiotensin II receptor blockers in primary prevention of AF. On the contrary prospective randomized, placebo-controlled, and double-blind studies showed negative results as for secondary prevention of AF. The GISSI-AF trial, the largest study (1442 patients) dealing with the use of angiotensin II receptor blockers in prevention of AF recurrences, has not demonstrated any difference between patients treated with valsartan (51.4% AF recurrences in a 12-month follow-up) vs the placebo group (52.1%, $p = NS$). Therefore, available data do not support the use of these drugs in secondary prevention of AF.

(G Ital Cardiol 2010; 11 (11): 829-834)

© 2010 AIM Publishing Srl

Ricevuto l'1 aprile 2010;
nuova stesura il 3 giugno
2010; accettato il 7
giugno 2010.

Per la corrispondenza:

Dr. Marcello Disertori

Cardiologia
Ospedale S. Chiara
Largo Medaglie d'Oro
38122 Trento

E-mail:
marcello.disertori@
apss.tn.it

Premesse

La fibrillazione atriale (FA) rappresenta un problema clinico, sociale ed economico di sempre maggiore importanza essendo l'aritmia sostenuta più frequente, con una prevalenza che raggiunge il 6% dopo i 65 anni di età¹. Nello studio osservazionale FIRE², che ha coinvolto 207 ospedali italiani (corrispondenti al 33% delle strutture operanti sul nostro territorio), l'1.5% degli accessi al Pronto Soccorso e il 3.3% dei ricoveri erano imputabili a FA o flutter atriale.

Per quanto riguarda il ripristino del ritmo sinusale, sia i farmaci antiaritmici che la cardioversione elettrica sono estremamente efficaci nella maggior parte dei pazienti. Per quanto riguarda invece la profilassi delle recidive di FA i farmaci antiaritmici tradizionali sono abbastanza deludenti³. Anche impiegando l'amiodarone, che è il farmaco antiaritmico più efficace nella prevenzione della FA, la percentuale di recidive ad 1 anno è di circa il 40-50%⁴. Recentemente sono stati presentati i dati relativi ad un nuovo antiaritmico, il dronedarone, che presenta un profilo di maggior sicurezza rispetto all'amiodarone, ma purtroppo risulta meno efficace⁵. I farmaci antiaritmici sono poi tutti gravati da importanti effetti collaterali che spesso ne impongono la sospensione³.

Negli ultimi anni grandi progressi sono stati fatti nel trattamento della FA con l'ablazione transcateretere. La probabilità di mantenimento del ritmo sinusale da attendersi è circa del 65-70%, senza farmaci antiaritmici, nell'indagine recentemente pubblicata da Capato et al.⁶ relativa a 20 825 procedure ablativo in 16 309 pazienti; la mortalità è stata dello 0.15% e l'incidenza di complicanze maggiori del 4.5%.

Per la scarsa efficacia dei farmaci antiaritmici classici nella prevenzione delle recidive di FA e per i problemi ancora connessi con la tecnica ablativa (costi, complicanze e possibilità di trattamento solo di un numero limitato di pazienti), sono stati presi in considerazione anche farmaci non antiaritmici.

Il cosiddetto trattamento *upstream* della FA è finalizzato alla correzione del substrato dell'aritmia. Tale trattamento include farmaci quali gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE), i bloccanti dei recettori dell'angiotensina II (sartani), le statine e gli n-3 acidi grassi polinsaturi. Quelli che in base ai dati sperimentali sono sembrati più promettenti sono gli ACE-inibitori e i sartani.

Il meccanismo alla base della FA è complesso con alterazioni elettriche e/o strutturali. La FA stessa, se di lunga durata, provoca alterazioni atriali che vanno sotto il nome di rimodellamento atriale e che tendono a perpe-

Chiave di Lettura

Ragionevoli certezze. Il meccanismo della fibrillazione atriale (FA) è molto complesso e differente da caso a caso tanto che sarebbe meglio parlare di "fibrillazioni atriali" e non di "fibrillazione atriale". Oltre al substrato di base dell'aritmia, costituito spesso da un esaltato automatismo di cellule localizzate allo sbocco delle vene polmonari e/o da fibrosi atriale, si aggiungono nel tempo anche delle alterazioni indotte dall'aritmia stessa che vanno sotto il nome di rimodellamento atriale, sia di tipo elettrico che strutturale. Alla complessità del meccanismo della FA contribuisce anche l'eterogeneità dell'eventuale cardiopatia sottostante. Negli ultimi anni è stata proposta e studiata una terapia *upstream* per la FA, con farmaci attivi sul sistema renina-angiotensina-aldosterone, volta a modificare il substrato dell'aritmia e a contrastare il rimodellamento atriale. I dati sperimentali sono apparsi molto incoraggianti. Anche le prime valutazioni cliniche con analisi *post-hoc* di trial a differenti endpoint, hanno dato risultati positivi con una riduzione statisticamente significativa di primi episodi di FA in soggetti senza precedente storia aritmica, impiegando sia inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE) che sartani. Sembra quindi confermata l'efficacia di questi farmaci nella prevenzione primaria dell'aritmia. Ciò però dal punto di vista pratico è di relativa utilità in quanto non è mai stata proposta in clinica una prevenzione primaria della FA. Il dato può essere utile solo nella scelta della terapia per altre patologie, conoscendo questo effetto positivo aggiuntivo degli ACE-inibitori e dei sartani.

Questioni aperte. I dati sulla prevenzione secondaria della FA (cioè in soggetti che abbiano già una storia aritmica) non hanno confermato i dati della prevenzione primaria. Dopo alcuni studi di piccole dimensioni, in aperto e non contro placebo, con risultati positivi, gli studi più ampi, prospettici, randomizzati contro placebo, in doppio cieco, hanno dato quasi tutti risultati negativi. In particolare il GISSI-AF, il più ampio studio sull'uso di un sartano nella prevenzione delle recidive di FA, non ha evidenziato nessun vantaggio nel gruppo di trattamento rispetto al placebo. In base a questi dati, anche se ancora in parte contrastanti, non sembra attualmente indicato l'uso di questi farmaci per prevenire le recidive di FA. Potrebbero forse fare eccezione alcune particolari situazioni cliniche quali lo scompenso cardiaco, in cui però l'indicazione ad ACE-inibitori e sartani è già presente per la patologia di base, e la *lone* FA, poco rappresentata nella casistica del GISSI-AF e numerosa invece in altri piccoli studi con risultati positivi.

Le ipotesi. Su un substrato atriale già alterato, come è probabile avvenga nei soggetti con precedente storia aritmica, difficilmente i farmaci possono far regredire le alterazioni e modificare quindi la storia clinica del paziente. Nei casi invece con substrato atriale solo minimamente alterato come nei pazienti con *lone* AF o senza precedenti episodi aritmici, è più probabile che i farmaci attivi sul sistema renina-angiotensina-aldosterone possano essere efficaci in accordo con i dati sperimentali.

tuare l'aritmia o a facilitarne la recidiva^{7,8}. Il rimodellamento atriale può essere di tipo elettrico, con accorciamento dei periodi refrattari, o di tipo strutturale, in particolare con un ingrandimento atriale e con un processo di fibrosi.

I farmaci della terapia *upstream*, oltre a tentare di correggere le alterazioni di base dell'aritmia, dovrebbero esplicare anche un effetto antirimodellamento.

Sistema renina-angiotensina-aldosterone e fibrillazione atriale

Evidenze sperimentali

Il sistema renina-angiotensina-aldosterone svolge un ruolo chiave nel rimodellamento morfologico e funzionale del ventricolo, ma i dati a disposizione per l'atrio sono limitati. La densità dei recettori per l'angiotensina II appare superiore negli atri rispetto ai ventricoli. Ciò fa ipotizzare che anche a livello atriale l'angiotensina II possa modulare l'espressione genica modificandone le proprietà funzionali. Tale fenomeno è stato documentato da Nakashima et al.⁹ nel cane per il rimodellamento a breve termine indotto dalla rapida stimolazione atriale testando sia captopril che candesartan. Risultati simili sono stati ottenuti da Li et al.¹⁰ anche con l'enalapril in un modello sperimentale di insufficienza cardiaca indotta da pacing atriale prolungato; il pretrattamento con enalapril determinava una significativa riduzione dei valori di angiotensina II, si associava ad un'attenuazione della velocità di propagazione dell'impulso a livello atriale indotta dal pacing negli animali di controllo, e dell'entità della fibrosi e dell'inducibilità di FA. Anche per il candesartan è stato dimostrato da Kumagai et al.¹¹ un effetto simile nel ridurre la fibrosi interstiziale dopo FA indotta nei cani.

Chen et al.¹² hanno valutato l'effetto dell'angiotensina II e dei bloccanti del suo recettore sulle proprietà elettrofisiologiche ed elettriche delle vene polmonari, dimostrando che l'angiotensina II aumenta l'attività spontanea e quella triggerata a livello delle vene polmonari, e che il trattamento con losartan può prevenire o ridurre l'effetto proaritmico dell'angiotensina II sui miociti delle vene polmonari.

Tali dati sembrano confermare un effetto del sistema renina-angiotensina-aldosterone a livello del rimodellamento atriale, sia elettrico che strutturale.

Evidenze cliniche

Prevenzione primaria della fibrillazione atriale

Per prevenzione primaria della FA si intende la riduzione, a seguito del trattamento, del numero di pazienti che sviluppano il loro primo episodio di FA, in assenza di una precedente storia aritmica.

Le sottoanalisi di alcuni grandi trial nei quali i pazienti erano stati trattati con ACE-inibitori o sartani, in vari contesti clinici, hanno evidenziato una riduzione statisticamente significativa degli episodi di FA (intesi come primi episodi di FA) nei pazienti randomizzati al trattamento con questi farmaci¹³⁻¹⁷ (Tabella 1).

Per primi nel 1999, in un'analisi *post-hoc* dello studio TRACE, Pedersen et al.¹³, in pazienti con disfunzione ventricolare da infarto miocardico, hanno dimostrato in un follow-up di 4 anni una riduzione del 55% ($p < 0.05$) dell'incidenza di FA in associazione al trattamento con l'ACE-inibitore trandolapril. Anche un'analisi *post-hoc* di un sottogruppo di pazienti dello studio SOLVD¹⁴ che al momento della randomizzazione erano in ritmo sinusale, sembra indicare un ruolo degli ACE-inibitori nella prevenzione della FA. Infatti, nel confronto enalapril vs placebo, è stato possibile evidenziare una significativa riduzione di nuovi episodi di FA (dal 24% al 5.4%; $p < 0.0001$) nel gruppo con ACE-inibitore.

Tabella 1. Studi di prevenzione primaria della fibrillazione atriale (FA) con inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina e sartani.

Autori	N. pazienti	Tipo di studio	Cardiopatía	Trattamento	Follow-up	Risultati	p
Pedersen et al. ¹³ , 1999	1577	Analisi <i>post-hoc</i> dello studio TRACE	FE depressa post-IMA	Trandolapril vs placebo	2-4 anni	Riduzione <i>new onset</i> FA	<0.05
Vermes et al. ¹⁴ , 2003	374	Analisi <i>post-hoc</i> dello studio SOLVD	FE ≤35%	Enalapril vs placebo	33 mesi	Riduzione <i>new onset</i> FA	<0.0001
Maggioni et al. ¹⁶ , 2005	4395	Analisi <i>post-hoc</i> dello studio Val-HeFT	SC e FE <40%	Valsartan vs placebo	23 mesi	Riduzione <i>new onset</i> FA	0.0002
Ducharme et al. ¹⁷ , 2006	6379	Endpoint secondario predefinito dello studio CHARM	SC e FE <40%	Candesartan vs placebo	37 mesi	Riduzione <i>new onset</i> FA	<0.05

FE = frazione di eiezione; IMA = infarto miocardico acuto; *new onset* FA = primo episodio di FA in paziente senza precedente storia aritmica; SC = scompenso cardiaco.

Per quanto riguarda i sartani una specifica analisi dello studio LIFE (in pazienti ipertesi con ipertrofia ventricolare) ha evidenziato una più bassa incidenza di episodi di FA nei pazienti trattati con losartan rispetto a quelli trattati con atenololo¹⁵. Anche una recente sottoanalisi dello studio Val-HeFT¹⁶, in una popolazione di 4395 pazienti, ha evidenziato come il valsartan, aggiunto alla miglior terapia per lo scompenso cardiaco, riducesse in maniera significativa (dal 7.9% al 5.3%; p = 0.0002) l'incidenza di FA in un follow-up medio di 23 mesi. Questi dati sono stati confermati anche con il candesartan nello studio CHARM¹⁷.

Si evidenzia quindi un'efficacia di ACE-inibitori e sartani nella prevenzione primaria della FA.

Prevenzione secondaria

Per prevenzione secondaria della FA si intende la cancellazione o riduzione, a seguito del trattamento, delle recidive di FA nei soggetti che abbiano già presentato una storia clinica di FA.

Escludendo gli studi contro farmaco e quelli dose/efficacia^{18,19}, vi sono 6 lavori prospettici randomizzati che af-

frontano il problema della prevenzione secondaria della FA con farmaci ACE-inibitori o sartani²⁰⁻²⁶ (Tabella 2).

Studi in aperto. I primi 3 studi sono di piccole dimensioni, per un totale di 476 pazienti trattati; sono in aperto e senza confronto con placebo. Hanno tutti in comune il confronto tra amiodarone da solo e l'associazione amiodarone e ACE-inibitore o amiodarone e sartano.

Il primo pubblicato è lo studio di Madrid et al.²⁰ nel 2002: 154 pazienti, dopo cardioversione di FA, sono stati randomizzati al trattamento con amiodarone o ad amiodarone + irbesartan. Dopo 2 mesi di osservazione, vi era una differenza significativa nell'incidenza di recidive: 84% dei pazienti in amiodarone + irbesartan vs 63% dei pazienti nel gruppo con solo amiodarone erano in ritmo sinusale (p = 0.007). Risultati simili sono stati ottenuti successivamente da Ueng et al.²¹ confrontando amiodarone ad amiodarone + enalapril in 145 pazienti. In un follow-up medio di 270 giorni è stata osservata una percentuale di mantenimento del ritmo sinusale del 74% in quelli trattati con enalapril + amiodarone rispetto al 57% di quelli trattati solo con amio-

Tabella 2. Studi di prevenzione secondaria della fibrillazione atriale (FA) con inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina e sartani.

Autori	N. pazienti	Tipo di studio	Farmaco	Cardiopatía	Tipo di controllo	Follow-up	Risultato	p
Madrid et al. ²⁰ , 2002	154	Randomizzato in aperto	Amiodarone+ irbesartan vs amiodarone	Lone FA 21% Ipertensione 54%	Visite programmate	Medio 254 giorni	Riduzione recidive	0.007
Ueng et al. ²¹ , 2003	145	Randomizzato in aperto	Amiodarone+ enalapril vs amiodarone	Lone FA 20% Ipertensione 32%	Holter e visite programmate	Medio 270 giorni	Riduzione recidive	0.021
Yin et al. ²² , 2006	177	Randomizzato in aperto	Amiodarone+ perindopril vs amiodarone+ losartan vs amiodarone	Lone FA 100%	Holter e visite programmate	24 mesi	Riduzione recidive	0.02
Belluzzi et al. ²³ , 2009	62	Randomizzato doppio cieco	Ramipril vs placebo	Lone FA 100%	Holter e visite programmate	3 anni	Riduzione recidive	<0.03
Tveit et al. ²⁴ , 2007	171	Randomizzato doppio cieco	Candesartan vs placebo	Lone FA 51% Ipertensione 24%	Visite programmate	6 mesi	Nessun effetto	NS
GISSI-AF ²⁶ , 2009	1442	Randomizzato doppio cieco	Valsartan vs placebo	Lone FA 11% Ipertensione 85%	Cardiotelefono e visite programmate	12 mesi	Nessun effetto	NS

darone ($p = 0.021$). Nello studio di Yin et al.²² 177 pazienti con *lone* FA parossistica sono stati randomizzati in tre gruppi a ricevere rispettivamente il primo gruppo amiodarone, il secondo amiodarone + losartan ed il terzo amiodarone + perindopril. In un follow-up di 24 mesi l'associazione di perindopril o losartan con amiodarone risultava più efficace del solo amiodarone nella prevenzione delle recidive di FA (41%, 19% e 24% rispettivamente di recidive aritmiche; $p = 0.02$). L'efficacia di losartan + amiodarone era simile a quella di perindopril + amiodarone.

Studi in doppio cieco. Sono stati successivamente realizzati 3 studi prospettici randomizzati contro placebo, in doppio cieco.

Uno di questi, di Belluzzi et al.²³, che comprendeva però solo 62 pazienti e tutti con *lone* FA, ha confermato i dati precedenti. Gli altri 2 grandi studi, per un totale di 1613 pazienti, hanno avuto invece esito negativo. Infatti nello studio di Tveit et al.²⁴ 171 pazienti (di cui 51% con *lone* FA) sono stati randomizzati ad un trattamento con candesartan contro placebo e in un follow-up di 6 mesi non vi era alcuna differenza significativa nelle recidive di FA nei due gruppi.

Infine, sono stati pubblicati sul *New England Journal of Medicine*^{25,26} i risultati del GISSI-AF, il primo grande trial prospettico, randomizzato contro placebo, sull'impiego di un sartano (valsartan) nella prevenzione secondaria della FA. Lo studio, che ha arruolato 1442 pazienti secondo criteri di selezione che rispecchiano la comune pratica clinica (sia come cardiopatia di base che come trattamento associato al sartano), non ha evidenziato alcuna efficacia del valsartan nel ridurre il numero delle recidive di FA in un follow-up di 12 mesi. Nel gruppo valsartan presentavano almeno una recidiva di FA il 51.4% dei pazienti vs un 52.1% del gruppo placebo ($p = NS$). Per quanto riguarda la presenza di più di una recidiva di FA, queste erano documentate nel 26.9% del gruppo valsartan vs 27.9% del gruppo placebo ($p = NS$). Neppure le sottoanalisi già previste nei gruppi con associato amiodarone o ACE-inibitori, evidenziavano un'efficacia del valsartan nella prevenzione delle recidive di FA (Tabella 3)²⁶. Una successiva analisi *post-hoc*²⁷ dei dati del GISSI-AF, limitata all'efficacia dei soli ACE-inibitori nella prevenzione delle recidive di FA (823 pazienti), è risultata anch'essa negativa.

In base a questi dati attualmente appare scarsamente giustificato l'impiego dei sartani nella prevenzione secondaria delle recidive di FA. Per quanto riguarda gli ACE-ini-

bitori i dati sono ancora troppo scarsi e discordanti per un giudizio definitivo (solo 62 pazienti randomizzati in cieco), anche se è presumibile che il meccanismo d'azione nella FA, e quindi anche l'efficacia, siano simili per sartani ed ACE-inibitori.

I differenti risultati tra gli studi in aperto e quelli in cieco sono probabilmente imputabili alle importanti differenze metodologiche degli studi ed alla selezione delle casistiche. Gli studi in aperto sono più influenzabili da *bias* rispetto a quelli in cieco. Inoltre in tutti gli studi in aperto era costante l'associazione con un potente farmaco antiaritmico (amiodarone); gli studi in cieco erano invece contro placebo. Il numero totale di pazienti randomizzati negli studi in aperto era abbastanza basso (233 con ACE-inibitori e 243 con sartani vs 1613 randomizzati in cieco con sartani). Solo nello studio GISSI-AF veniva utilizzata, per l'identificazione degli eventi, la trasmissione con cardiotelefono, programmata e al bisogno in presenza di sintomi. Infine la percentuale di *lone* FA era nettamente più elevata negli studi in aperto, come nell'unico piccolo studio in cieco con esito positivo²³.

Perché i risultati non sono stati pari alle aspettative

I presupposti sperimentali per l'efficacia della terapia *upstream*, con ACE-inibitori e sartani, sono convincenti ed è probabile che effettivamente questi farmaci abbiano un'azione nel ritardare le alterazioni atriali che facilitano l'insorgenza della FA. Infatti gli studi clinici di prevenzione primaria (anche se sono prevalentemente analisi *post-hoc*) dimostrano una riduzione del numero di primi episodi di FA nei pazienti trattati. In campo clinico tuttavia non è mai stato ipotizzato l'uso di una terapia come profilassi primaria della FA e non esistono studi di costo-efficacia in tal senso. Il dato può essere tuttavia utile nella scelta della terapia per altre patologie, conoscendo questo effetto positivo aggiuntivo degli ACE-inibitori e dei sartani. Ad esempio nel trattamento dell'ipertensione arteriosa o dello scompenso cardiaco (patologie che spesso si complicano con una FA) l'effetto di prevenzione primaria della FA potrebbe far preferire gli ACE-inibitori e i sartani ad altri farmaci.

Nei pazienti invece che presentino già una storia aritmica, con episodi di FA, quello che conta è l'efficacia dei farmaci nel prevenire le recidive aritmiche. In questo senso il trattamento con ACE-inibitori e sartani non sembra essere particolarmente efficace e non vi sono attualmente indicazioni condivise al suo utilizzo.

La mancata corrispondenza tra dato sperimentale e dato clinico può essere legato a vari fattori. Innanzitutto non esiste una sola forma di FA. L'aritmia è la conseguenza di meccanismi elettrofisiologici e di substrati anatomici complessi e profondamente diversi da malato a malato e diversi anche nello stesso paziente in fasi evolutive successive della patologia. La stessa presentazione clinica dell'aritmia è variabile (parossistica, persistente e permanente). Nella genesi dell'aritmia sono stati recentemente segnalati anche fattori genetici²⁸. In clinica pertanto appare più corretto parlare di "fibrillazioni atriali" piuttosto che di "fibrillazione atriale".

Tabella 3. Effetto del trattamento con valsartan nella prevenzione delle recidive di fibrillazione atriale (FA) nello studio GISSI-AF²⁶. Analisi nei sottogruppi predefiniti.

Sottogruppo	N. eventi		p
	Valsartan	Placebo	
Lone FA	42/78 (54%)	55/94 (58%)	NS
SC o DVS	27/56 (48%)	32/58 (55%)	NS
ACE-inibitori	217/420 (52%)	208/402 (52%)	NS
Amiodarone	109/253 (43%)	113/248 (46%)	NS

ACE = enzima di conversione dell'angiotensina; SC = scompenso cardiaco; DVS = disfunzione ventricolare sinistra.

La malattia può essere in fase evolutiva diversa. In base agli studi pubblicati, alcuni sottogruppi di pazienti sembrano rispondere meglio alla terapia con ACE-inibitori e sartani. Ad esempio nei pazienti con *lone* FA, nei quali è ipotizzabile una minima alterazione strutturale atriale, questi farmaci potrebbero rallentare l'evoluzione della patologia ed agire quindi anche in prevenzione secondaria. Nello studio GISSI-AF i pazienti con *lone* FA erano poco rappresentati e dovevano già avere, per protocollo, un ingrandimento atriale. Negli studi di Yin et al.²² e Belluzzi et al.²³, entrambi positivi, i pazienti avevano tutti *lone* FA. Anche nei pazienti con scompenso cardiaco sembra esservi una *trend* favorevole all'efficacia di ACE-inibitori e sartani nella prevenzione secondaria della FA^{26,29}.

Pur con queste limitazioni, i dati attualmente disponibili indicano un sostanziale fallimento della terapia *upstream* con i sartani (e probabilmente anche con gli ACE-inibitori) nella prevenzione delle recidive di FA e non è per ora proponibile il loro impiego in alternativa ai farmaci antiaritmici classici o alla procedura ablativa transcatetere.

Riassunto

La fibrillazione atriale (FA) è un'aritmia estremamente comune. Purtroppo i mezzi attualmente a nostra disposizione per controllare le recidive aritmiche (farmaci antiaritmici, ablazione transcatetere) hanno un'efficacia non ottimale. Pertanto negli ultimi anni è stata posta attenzione alla terapia farmacologica *upstream*, volta a modificare il substrato dell'aritmia; i farmaci più promettenti sono sembrati quelli attivi sul sistema renina-angiotensina-aldosterone. Numerose analisi *post-hoc* di grandi trial, in vari contesti clinici, hanno dimostrato l'efficacia degli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina e dei sartani nella prevenzione primaria della FA. I risultati sono stati invece molto più deludenti nella prevenzione secondaria della FA. Gli studi prospettici, randomizzati contro placebo e in doppio cieco, hanno dato quasi tutti risultati negativi. In particolare il GISSI-AF, il più ampio studio sull'impiego di un sartano nella profilassi delle recidive di FA, con 1442 pazienti arruolati, non ha evidenziato alcuna differenza tra i pazienti trattati con valsartan (51.4% di recidive di FA a 12 mesi) rispetto a quelli trattati con placebo (52.1%, $p = NS$). Attualmente non sembra quindi giustificato l'impiego di questi farmaci per prevenire le recidive di FA.

Parole chiave: ACE-inibitori; Bloccanti dei recettori dell'angiotensina II; Fibrillazione atriale; Rimodellamento atriale.

Bibliografia

- Kannel WB, Abbott RD, Savage DD, McNamara PM. Epidemiologic features of atrial fibrillation: the Framingham study. *N Engl J Med* 1982; 306: 1018-22.
- Santini M, De Ferrari GM, Pandozi C, et al; FIRE Investigators. Atrial fibrillation requiring urgent medical care. Approach and outcome in the various departments of admission. Data from atrial Fibrillation/flutter Italian REgistry (FIRE). *Ital Heart J* 2004; 5: 205-13.
- Lafuente-Lafuente C, Mouly S, Longàs-Tejero MA, Mahé I, Bergmann JF. Antiarrhythmic drugs for maintaining sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation: a systematic review of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2006; 166: 719-28.
- Roy D, Talajic M, Dorian P, et al. Amiodarone to prevent recurrence of atrial fibrillation. Canadian Trial of Atrial Fibrillation Investigators. *N Engl J Med* 2000; 342: 913-20.
- Singh BN, Connolly SJ, Crijns HJ, et al; EURIDIS and ADONIS Investigators. Dronedarone for maintenance of sinus rhythm in atrial fibrillation or flutter. *N Engl J Med* 2007; 357: 987-99.
- Cappato R, Calkins H, Chen SA, et al. Updated worldwide survey on the methods, efficacy, and safety of catheter ablation for human atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2010; 3: 32-8.
- Wijffels MC, Kirchhof CJ, Dorland R, Allesie MA. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats. *Circulation* 1995; 92: 1954-68.
La prima dimostrazione del rimodellamento atriale legato alla fibrillazione atriale.
- Allesie M, Ausma J, Schotten U. Electrical, contractile and structural remodeling during atrial fibrillation. *Cardiovasc Res* 2002; 54: 230-46.
- Nakashima H, Kumagai K, Urata H, Gondo N, Ideishi M, Arakawa K. Angiotensin II antagonist prevents electrical remodeling in atrial fibrillation. *Circulation* 2000; 101: 2612-7.
- Li D, Shinagawa K, Pang L, et al. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibition on the development of the atrial fibrillation substrate in dogs with ventricular tachypacing-induced congestive heart failure. *Circulation* 2001; 104: 2608-14.
- Kumagai K, Nakashima H, Urata H, Gondo N, Arakawa K, Saku K. Effects of angiotensin II type 1 receptor antagonist on electrical and structural remodeling in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 2197-204.
- Chen YJ, Chen YC, Tai CT, Yeh HI, Lin CI, Chen SH. Angiotensin II and angiotensin II receptor blocker modulate the arrhythmogenic activity of pulmonary veins. *Br J Pharmacol* 2006; 147: 12-22.
- Pedersen OD, Bagger H, Kober L, Torp-Pedersen C for the TRACE Study Group. Trandolapril reduces the incidence of atrial fibrillation after acute myocardial infarction in patients with left ventricular dysfunction. *Circulation* 1999; 100: 376-80.
Prima analisi *post-hoc* sull'efficacia degli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina nella prevenzione primaria della fibrillazione atriale.
- Vermes E, Tardif JC, Bourassa MG, et al. Enalapril decreases the incidence of atrial fibrillation in patients with left ventricular dysfunction: insight from the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) trials. *Circulation* 2003; 107: 2926-31.
- Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al; LIFE Study Group. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 995-1003.
- Maggioni AP, Latini R, Carson PE, et al; Val-HeFT Investigators. Valsartan reduces the incidence of atrial fibrillation in patients with heart failure: results from the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). *Am Heart J* 2005; 149: 548-57.
- Ducharme A, Swedberg K, Pfeffer MA, et al; CHARM Investigators. Prevention of atrial fibrillation in patients with symptomatic chronic heart failure by candesartan in the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) program. *Am Heart J* 2006; 152: 86-92.
- Madrid AH, Marin IM, Cervantes CE, et al. Prevention of recurrences in patients with lone atrial fibrillation. The dose-dependent effect of angiotensin II receptor blockers. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2004; 5: 114-20.
- Fogari R, Mugellini A, Destro M, et al. Losartan and prevention of atrial fibrillation recurrence in hypertensive patients. *J Cardiovasc Pharmacol* 2006; 47: 46-50.
- Madrid AH, Bueno MG, Rebollo JM, et al. Use of irbesartan to maintain sinus rhythm in patients with long-lasting persistent atrial fibrillation: a prospective and randomized study. *Circulation* 2002; 106: 331-6.

Il primo piccolo studio che ha innescato le speranze sull'utilizzo dei sartani nella prevenzione secondaria della fibrillazione atriale.

21. Ueng KC, Tsai TP, Yu WC, et al. Use of enalapril to facilitate sinus rhythm maintenance after external cardioversion of long-standing persistent atrial fibrillation. Results of a prospective and controlled study. *Eur Heart J* 2003; 24: 2090-8.
22. Yin Y, Dalal D, Liu Z, et al. Prospective randomized study comparing amiodarone vs amiodarone plus losartan vs amiodarone plus perindopril for prevention of atrial fibrillation recurrence in patients with lone paroxysmal atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2006; 27: 1841-6.
23. Belluzzi F, Sernesi L, Preti P, Salinaro F, Fonte ML, Perlini S. Prevention of recurrent lone atrial fibrillation by angiotensin-II converting enzyme inhibitor ramipril in normotensive patients. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 24-9.
24. Tveit A, Grundvold I, Olufsen M, et al. Candesartan in the prevention of relapsing atrial fibrillation. *Int J Cardiol* 2007; 120: 85-91.
25. Disertori M, Latini R, Maggioni AP, et al; GISSI-AF investigators. Rationale and design of the GISSI-Atrial Fibrillation Trial: a randomized, prospective, multicentre study on the use of valsartan, an angiotensin II AT1-receptor blocker, in the prevention of atrial fibrillation recurrence. *J Cardiovasc Med* 2006; 7: 29-38.
26. Disertori M, Latini R, Barlera S, et al; GISSI-AF Investigators. **Valsartan for prevention of recurrent atrial fibrillation. N Engl J Med 2009; 360: 1606-17.**
Il grande studio, prospettico randomizzato in doppio cieco, che ha ridimensionato l'ipotesi della terapia *upstream* con sartani nella prevenzione secondaria della fibrillazione atriale.
27. Disertori M, Lombardi F, Barlera S, et al; GISSI-AF Investigators. Clinical predictors of atrial fibrillation recurrence in the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico-Atrial Fibrillation (GISSI-AF) trial. *Am Heart J* 2010; 159: 857-63.
28. Roberts JD, Gollob MH. Impact of genetic discoveries on the classification of lone atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 705-12.
29. Murray KT, Rottman JN, Arbogast PG, et al; AFFIRM Investigators. Inhibition of angiotensin II signaling and recurrence of atrial fibrillation in AFFIRM. *Heart Rhythm* 2004; 1: 669-75.