

# IL DIURETICO COME TERAPIA DI PRIMA SCELTA NELL'IPERTENSIONE ARTERIOSA: commento allo studio ALLHAT

ALESSANDRO FILIPPI

Medico di Medicina Generale,  
Responsabile dell'Area Cardiovascolare, SIMG

La pubblicazione <sup>1</sup> (Tab. I) dei risultati principali dello studio ALLHAT (*The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial*) ha fornito nuovi ed importanti elementi per la scelta della terapia anti-ipertensiva.

In questa sede verranno commentati in modo sintetico solo gli elementi più rilevanti dal punto di vista della pratica del Medico di Medicina Generale.

## TABELLA I

### *The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial.*

#### ABSTRACT

**Contesto.** È ben dimostrato come la terapia anti-ipertensiva riduca la morbilità e mortalità correlata all'ipertensione arteriosa, ma non è noto quale sia la scelta ottimale del primo farmaco da utilizzarsi.

**Obiettivi dello studio.** Determinare se il trattamento con un calcio-antagonista o con un ACE-inibitore riduca l'incidenza di malattia coronaria (CHD) o di altre malattie cardiovascolari (CVD) rispetto al trattamento con un diuretico.

**Disegno dello studio.** Lo studio ALLHAT è un trial clinico, randomizzato, controllato, in doppio cieco, condotto tra il febbraio 1994 e il marzo 2002.

**Localizzazione e partecipanti.** I partecipanti, provenienti da 623 centri nord-americani, sono stati 33.357, di età pari o superiore ai 55 anni, ipertesi con almeno un altro fattore di rischio CHD.

**Intervento.** I partecipanti sono stati assegnati, con procedura random, a ricevere clortalidone (n. 15.255), con dosaggio da 12,5 mg a 25 mg al dì, amlodipina (n. 9.048), con dosaggio da 2,5 a 10 mg al dì o lisinopril (n. 9.054), con dosaggio da 10 a 40 mg al dì; il follow-up era previsto approssimativamente per un periodo di 4-8 anni.

**Eventi principali.** L'evento principale era costituito dalla combinazione di evento CHD fatale e infarto miocardio non fatale, analizzato secondo "l'intenzione di trattamento" (*intention to treat*). Eventi secondari erano la mortalità per qualsiasi causa, l'ictus, la CHD combinata (eventi principali, rivascolarizzazione coronarica o angina con ospedalizzazione) e la CVD combinata (CHD combinata, ictus, angina trattata senza ospedalizzazione, scompenso cardiaco, malattia arteriosa periferica).

**Risultati.** Il follow-up medio è stato di 4,9 anni. L'evento principale si è verificato in 2.956 pazienti, senza differenze rispetto ai trattamenti. In paragone al clortalidone (tasso di comparsa dell'evento stimato su 6 anni = 11,5%), i rischi relativi (RR) per amlodipina (tasso di comparsa dell'evento stimato su 6 anni = 11,3%) e per lisinopril (tasso di comparsa dell'evento stimato su 6 anni = 11,4%) sono risultati rispettivamente 0,98 (intervallo di confidenza al 95%: 0,90-1,07) e 0,99 (intervallo di confidenza al 95%: 0,91-1,08).

In modo analogo, la mortalità per tutte le cause non è risultata differente tra i tre gruppi.

La pressione arteriosa sistolica a 5 anni è risultata significativamente più alta nel gruppo assegnato ad amlodipina (0,8 mmHg,  $p = 0,03$ ) e lisinopril (2 mmHg,  $p < 0,01$ ) rispetto al gruppo assegnato al clortalidone.

La pressione arteriosa diastolica a 5 anni è risultata significativamente più bassa nel gruppo assegnato all'amlodipina (0,08 mmHg;  $p < 0,01$ ).

Confrontando i gruppi assegnati ad amlodipina e clortalidone, gli eventi secondari sono risultati simili, con l'eccezione di una maggior comparsa di scompenso cardiaco stimato sui 6 anni per l'amlodipina (10,2 rispetto a 7,7%; RR 1,38 con intervallo di confidenza al 95%: 1,25-1,52).

Confrontando i gruppi assegnati a lisinopril e clortalidone, nel primo gruppo (lisinopril) sono risultati più numerosi gli eventi combinati per CVD (33,3 rispetto a 30,9%; RR 1,10 con intervallo di confidenza al 95%: 1,05-1,16), per ictus (6,3 rispetto a 5,6%, con intervallo di confidenza al 95%: 1,02-1,30) e per scompenso cardiaco (8,7 rispetto a 7,7% con intervallo di confidenza al 95%: 1,07-1,31).

**Conclusione.** I diuretici tiazidici sono superiori nel prevenire una o più forme di malattie cardiovascolari maggiori e sono meno costosi. Dovrebbero essere preferiti come farmaci anti-ipertensivi di prima scelta.

## COS'È LO STUDIO ALLHAT

Ci si riferisce qui alla sola parte che riguarda i risultati principali del confronto tra diuretico, calcio-antagonista ed ACE-inibitore. In precedenza il braccio dello studio che confrontava un alfa-bloccante (doxazosin) con clortalidone era stato chiuso anticipatamente per motivi etici perché era stata riportata una maggior incidenza di scompenso cardiaco nel gruppo trattato con doxazosin<sup>2</sup>; ulteriori e più approfonditi dati in proposito dovrebbero essere disponibili in futuro.

## I RISULTATI DI QUESTO STUDIO SONO VALIDI ANCHE PER I MIEI PAZIENTI?

Il campione studiato è molto grande (> 33.000 pazienti con follow-up medio di quasi 5 anni) ed è composto da soggetti di età  $\geq 55$  anni con ipertensione di stadio I o II e con almeno un ulteriore fattore di rischio CV (precedente infarto miocardico e/o ictus > 6 mesi, altra patologia CV documentata, ipertrofia ventricolare sinistra all'ECG o all'ecocardiogramma, diabete mellito di tipo 2, fumo di sigaretta, HDL < 35 mg/dl). Dallo studio sono stati esclusi i pazienti con scompenso cardiaco in trattamento e i soggetti con frazione di eiezione nota < 35%, indipendentemente dalla presenza o meno di trattamento. I risultati saranno quindi validi per questi soggetti. Sono estensibili anche ai soggetti con minor rischio CV? Uno studio su questi soggetti avrebbe dimensioni ancora maggiori (dato il minor numero di eventi CV che verranno osservati durante il follow-up) e, verosimilmente, non sarà mai effettuato. Non vi sono però elementi che possano indicare che la conclusione raggiunta (il diuretico è il farmaco di prima scelta in virtù di pari efficacia e minor costo) possa non essere valida anche per pazienti ipertesi a rischio minore.

Le modalità di gestione e follow-up dei pazienti arruolati sono compatibili con la normale attività della Medicina Generale, per cui, anche da questo punto di vista, i risultati sono generalizzabili (anche se alcune riserve possono essere fatte circa l'uso di reserpina e clonidina come farmaci di seconda scelta, almeno viste le modalità di utilizzo di questi farmaci nella realtà italiana).

## LE CONCLUSIONI DELLO STUDIO SONO VALIDE?

Non si tratta certo di entrare nei dettagli tecnici dei metodi e dell'analisi statistica, ma soltanto di verificare se i limiti dello studio possano limitare la validità della conclusione (il diuretico è il farmaco di prima scelta).

La prima osservazione è che i risultati (eventi principali) sono consistenti all'interno dei sottogruppi predefiniti (sesso, razza, diabete) e questo rinforza la validità dello studio (per gli eventi principali).

La seconda osservazione è che il confronto non comprende i beta-bloccanti e gli inibitori dell'angiotensina II. Questo problema viene discusso dagli autori e dall'editoriale che accompagna l'articolo<sup>3</sup>. In sintesi: in assenza di

evidenze che mostrino una rilevante superiorità di sartanici e beta-bloccanti nei confronti dei diuretici e in considerazione del costo minore di questi ultimi farmaci, non vi sono motivi, almeno al momento, per non estendere le conclusioni anche a sartanici e beta-bloccanti.

La terza osservazione è che non necessariamente i farmaci studiati (clortalidone, amlodipina e lisinopril) rappresentano adeguatamente la classe farmacologica cui appartengono. Se per clortalidone e lisinopril non vi sono motivi<sup>4</sup> per ipotizzare differenze rilevanti nei confronti degli altri farmaci della stessa classe, il problema si pone per l'amlodipina (calcio-antagonista diidropiridinico), che non necessariamente può rappresentare anche i calcio-antagonisti non diidropiridinici (es. verapamil). Se, però, ci riferiamo esclusivamente alla conclusione dello studio (il diuretico è il farmaco di prima scelta perché meno costoso a parità di efficacia), anche per i calcio-antagonisti non diidropiridinici valgono le considerazioni del punto precedente, per cui il diuretico rimane il primo farmaco di scelta.

## VI POSSONO ESSERE ECCEZIONI RISPETTO ALLE CONCLUSIONI DELLO STUDIO?

Sicuramente sì. Tralasciando le situazioni in cui il farmaco non è tollerato (vedi dopo), la presenza di co-patologie può modificare la scelta della terapia iniziale.

Nei pazienti con infarto miocardico i beta-bloccanti hanno dimostrato di migliorare la prognosi<sup>5</sup> e, per questo motivo, vengono raccomandati, in assenza di controindicazioni, in molti di questi pazienti<sup>6</sup> e, in presenza d'ipertensione arteriosa, questi farmaci possono rappresentare la prima scelta.

Anche in caso di angina pectoris i beta-bloccanti sono indicati per il controllo dei sintomi<sup>7</sup> e, pertanto, possono essere il farmaco di primo utilizzo in caso di concomitante ipertensione arteriosa. Il recente aggiornamento delle linee guida AHA/ACC sul trattamento dell'angina pectoris stabile<sup>8</sup> raccomandano inoltre l'uso di ACE-inibitori in tutti i pazienti con malattia coronaria e almeno una delle seguenti: diabete mellito, pregresso intervento di rivascolarizzazione, pregresso infarto miocardico e altra patologia vascolare. In attesa di ulteriori dati e di eventuali nuovi report su sottogruppi di pazienti dello studio ALLHAT, ci sembra prudente mantenere come riferimento le attuali linee guida.

In caso di emicrania alcuni beta-bloccanti hanno mostrato un'attività preventiva<sup>9,10</sup>; in caso di attacchi frequenti questi farmaci possono rappresentare quindi il primo anti-ipertensivo.

In presenza d'incontinenza urinaria, soprattutto se dovuta ad instabilità del detrusore<sup>11</sup>, i diuretici possono peggiorare la sintomatologia; l'uso di questi farmaci potrebbe quindi non essere la miglior scelta in questi soggetti.

I diuretici tiazidici, mostrano efficacia ridotta in presenza d'insufficienza renale con clearance della creatinina <

40-50<sup>12</sup> e per questo motivo vi sono riserve per quanto riguarda il loro impiego in queste situazioni cliniche.

Un'altra situazione in cui gli esperti potrebbero discutere a lungo è quella del diabete con danno renale (anche iniziale: microalbuminuria); chi scrive non ha certo la competenza per dirimere la questione, ma si può però osservare che, in realtà, si tratta di un falso problema. In questi pazienti, infatti, è praticamente sempre necessaria una politerapia per cercare di raggiungere gli obiettivi pressori proposti dalla LG; in questo senso è indicativa la presa di posizione dell'*American Diabetes Association*<sup>13</sup>, che indica come mediamente necessari, nei diabetici, tre farmaci anti-ipertensivi per raggiungere la PA raccomandata.

## QUALI ULTERIORI INFORMAZIONI CI FORNISCE LO STUDIO?

Abbiamo fin qui esaminato le conclusioni dello studio, ma le informazioni contenute nell'articolo e utili per la gestione dei pazienti ipertesi sono più numerose.

### Abbandono della terapia iniziale

Dopo il primo anno di follow-up circa il 13% dei soggetti non assumeva più il farmaco di randomizzazione (o altro appartenente alla stessa classe, assunto non in cieco); la percentuale saliva a circa il 20% (quasi il 28% per il lisinopril) al termine del follow-up. Questo dato fornisce due informazioni: a) la compliance è simile per i tre farmaci b) una consistente minoranza di pazienti sospende la terapia, indipendentemente dal farmaco iniziale scelto. È naturalmente possibile che le percentuali possano essere differenti in soggetti diversi da quelli arruolati nello studio, ma è difficile ipotizzare che il fenomeno sia di minor rilevanza nella pratica clinica quotidiana, dove il tasso di abbandono della terapia iniziale è riportato in misura molto maggiore per tutte le categorie farmacologiche, sia pur con variazioni a seconda delle classi di farmaci<sup>14-16</sup>.

Le implicazioni pratiche sono evidenti: a) i pazienti devono essere avvertiti che, in un numero di casi non basso, la terapia iniziale verrà sostituita e che ciò non rappresenta un "fallimento", bensì una "normale" caratteristica della terapia dell'ipertensione; b) i medici dovranno essere pronti a sostituire i farmaci ogni volta che ciò sia necessario; c) l'incremento della dose dovrà essere graduale per ridurre gli effetti collaterali e migliorare la compliance dei pazienti.

### Necessità di politerapia

Al termine del follow-up più del 40% dei pazienti era in politerapia e la media di farmaci utilizzati nell'intero gruppo (tutti i 33.000 soggetti circa) era due.

Sfortunatamente i dati riportati non consentono una valutazione esatta del fenomeno, ma è comunque chiaro come un largo numero di pazienti dovrà essere trattato con più farmaci. Questo aspetto è ancor più rilevante se consideriamo anche che non tutti i soggetti hanno raggiunto l'obiettivo pressorio prefissato (vedi sotto).

### Raggiungimento dell'obiettivo pressorio (PA < 140/90 mmHg)

Al termine del follow-up si registrava una PA < 140/90 mmHg tra il 68 ed il 61% dei pazienti a seconda dei gruppi. L'analisi di questo aspetto (e delle differenze di PA medie raggiunte) può essere rilevante<sup>17</sup> e viene lasciato a successivi approfondimenti da parte di chi ha maggior competenza. A noi basta osservare che, indipendentemente dalle differenze tra i gruppi, il livello pressorio raccomandato era raggiunto in una percentuale molto più elevata rispetto a quella normalmente riportata nella comune pratica clinica<sup>18,19</sup>; questi dati sono in linea con quelli riportati dallo studio HOT<sup>20</sup>. Anche se l'inclusione in uno studio favorisce sicuramente l'adesione alla terapia, queste cifre indicano comunque come sia possibile un rilevante miglioramento nel controllo della PA della popolazione ipertesa.

## CONCLUSIONI

Lo studio ALLHAT consente di indicare il diuretico come farmaco di prima scelta nel trattamento dell'ipertensione arteriosa in virtù (solo) del suo minor costo. La presenza di co-patologie e la necessità di sostituire il farmaco per effetti indesiderati non consentirà di adottare e mantenere questa scelta in molti soggetti. Inoltre è verosimile che l'impatto dello studio riguardi inizialmente soprattutto i pazienti con nuova o recente diagnosi d'ipertensione<sup>3</sup>. Ciò nonostante l'adozione di questa strategia può consentire un importante risparmio di risorse. Per contro vale forse la pena di ricordare che le valutazioni dei costi non possono mai limitarsi alla pura spesa farmaceutica, ma debbono comprendere tutti gli aspetti della gestione (diagnostica, ricoveri, eventi evitati o non evitati, mancata efficacia di terapie discontinue o precocemente interrotte, ecc.) nel corso della vita, si spera lunga, del paziente. Rimane poi, come priorità indiscutibile, la necessità di migliorare il controllo pressorio nella maggioranza della popolazione ipertesa; questo obiettivo appare possibile in base ai dati dello studio ALLHAT e di altri precedenti studi. Uno strumento fondamentale per raggiungere questo obiettivo è rappresentato dall'aumento dell'utilizzo di politerapia. È quindi probabile che la modalità di più frequente utilizzo del diuretico sia rappresentata dall'associazione con altri anti-ipertensivi.

## Bibliografia

- <sup>1</sup> Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002;288:2981-97.
- <sup>2</sup> Major cardiovascular events in hypertensive patients randomized to doxazosin vs chlorthalidone: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). ALLHAT Collaborative Research Group. *JAMA* 2000;283:1967-75.
- <sup>3</sup> Appel LJ. The verdict from ALLHAT - thiazide diuretics are the preferred initial therapy for hypertension. *JAMA* 2002;288:3039-42.
- <sup>4</sup> McAlister FA, Laupacis A, Wells GA, Sackett DL. Users' Guides to the Medical Literature: XIX. Applying clinical trial results B. Guidelines for determining whether a drug is exerting (more than) a class effect. *JAMA* 1999;282:1371-7.
- <sup>5</sup> Freemantle N, Cleland J, Young P, Mason J, Harrison J. Beta blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis. *BMJ* 1999;318:1730-7.
- <sup>6</sup> Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the Second Joint Task Force of European and other Societies on coronary prevention. *Eur Heart J* 1998;19:1434-503.
- <sup>7</sup> ACC/AHA/ACP-ASIM Guidelines for the management of patients with chronic stable angina: executive summary and recommendations. *Circulation* 1999;99:2829-48.
- <sup>8</sup> Gibbons RJ, Abrams J, Chatterjee K, Daley J, Deedwania PC, et al. ACC/AHA 2002. Guideline update for the management of patients with chronic stable angina-summary article. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *JACC* 2003;41:159-68.
- <sup>9</sup> Ramadan NM, Schultz LL, Gilkey SJ. Migraine Prophylactic Drugs: Proof of Efficacy, Utilization, and Cost. *Cephalgia* 1997;17:73-80.
- <sup>10</sup> Holroyd KA, Penzien DB, Cordingley GE. Propranolol in the management of recurrent migraine: a meta-analytic review. *Headache* 1991;31:333-40.
- <sup>11</sup> Diokno AC, Brown MB, Herzog AR. Relationship between use of diuretics and continence status in the elderly. *Urology* 1991;38:39-42.
- <sup>12</sup> Hardman JG, Limbird LE, Goodman Gilman A. *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. IX Edition. McGraw-Hill 1996.
- <sup>13</sup> Standards of medical care for patients with diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2002;25:213-29.
- <sup>14</sup> Caro JJ, Speckman JL, Salas M, Raggio G, Jackson JD. Effect of initial drug choice on persistence with antihypertensive therapy: the importance of actual practice data. *CMAJ* 1999;160:41-6.
- <sup>15</sup> Jones JK, Gorkin L, Lian JF, Staffa JA, Fletcher AP. Discontinuation of and changes in treatment after start of new courses of antihypertensive drugs: a study of a United Kingdom population. *BMJ* 1995;311:293-5.
- <sup>16</sup> Degli Esposti E, Sturani A, Di Martino M, Falasca P, Novi MV, Baio G, et al. Long-term persistence with antihypertensive drugs in new patients. *J Hum Hypertens* 2002;16:439-44.
- <sup>17</sup> Williams B. Drug treatment of hypertension. *BMJ* 2003;326: 61-2.
- <sup>18</sup> Lloyd-Jones DM, Evans JC, Larson MG, O'Donnell CJ, Roccella EJ, Levy D. Differential control of systolic and diastolic blood pressure: factors associated with lack of blood pressure control in the community. *Hypertension* 2000;36:594-599.
- <sup>19</sup> Hyman DJ, Pavlik VN. Characteristics of patient with uncontrolled hypertension in the United States. *New Eng J Med* 2001;345:479-86.
- <sup>20</sup> Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlöf B, Elmfeldt D, Julius S, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet* 1998;351:1755-62.