

ETTORE AMBROSIONI

Presidente,

Società Italiana per l'Iperensione Arteriosa

ALLHAT (*Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial*) è lo studio di maggiori dimensioni tra quelli fino ad oggi condotti per la riduzione della pressione arteriosa. Diversi studi clinici controllati ed una recente metanalisi (*Collaborative Blood Pressure lowering treatment trials*. Lancet 2000;356:1955-64) avevano suggerito che gli ACE-inibitori ed i calcio-bloccanti fossero capaci di ridurre gli eventi cardiovascolari e la mortalità degli ipertesi in misura corrispondente a quella dei beta-bloccanti e dei diuretici. Purtroppo questi studi non avevano la potenza statistica per attribuire uno specifico effetto ad un singolo farmaco. Da qui la programmazione di uno studio di grandi dimensioni capace di sopperire a tale limitazione.

RAZIONALE

Nello studio sono stati arruolati 33.357 pazienti con ipertensione lieve moderata, con almeno un altro fattore di rischio cardiovascolare e di età > 55 anni. Lo studio era stato progettato per stabilire se l'incidenza della malattia coronarica fatale e degli infarti miocardici non fatali fosse minore nei pazienti ipertesi ad alto rischio trattati con un calcio-bloccante (rappresentato dall'amlodipina), con un ACE-inibitore (rappresentato dal lisinopril), con un alfa-bloccante* (rappresentato dal doxazosin), ciascuno confrontato con un diuretico (rappresentato dal clortalidone). Inoltre in circa 10.000 di questi pazienti ipertesi che presentavano una moderata ipercolesterolemia (valore medio 5,8 mmol/l cioè 223 mg/dl) veniva valutato l'effetto di 40 mg di pravastatina in confronto a quello della "terapia usuale". Lo studio era stato concepito in modo da poter essere condotto in condizioni che rispecchiassero quelle della pratica clinica del Medico di Medicina Generale con l'obiettivo di fornire valutazioni di costo-beneficio.

TRATTAMENTO

Al momento della randomizzazione con uno degli antiipertensivi in studio i pazienti interrompevano il precedente trattamento antiipertensivo in atto senza un periodo di washout.

* Il braccio dei pazienti trattati con doxazosin era stato interrotto precocemente per la preoccupazione che il trattamento con tale farmaco potesse aumentare il rischio di scompenso cardiaco.

Il livello di pressione arteriosa da raggiungere con ciascun trattamento era un valore inferiore a 140/90 mmHg. A questo fine erano previsti i seguenti modi di procedere:

- livello 1: crescere gradualmente il dosaggio di ciascuno dei tre farmaci nel modo seguente: clortalidone da 12,5 a 25 mg/die; amlodipina da 2,5 a 5,0 poi a 10,0 mg/die; lisinopril da 10,0 a 20,0 a 40,0 mg/die;
- livello 2: associando in aperto uno dei seguenti farmaci: atenololo 25-100 mg/die; reserprina 0,05-0,2 mg/die; clonidina 0,1-0,3 mg 2 volte al dì;
- livello 3: se le procedure erano insufficienti si aggiungeva idralazina 25-100 mg 2 volte al dì;
- livello 4: se il risultato non era raggiunto si potevano aggiungere anche: diuretici, calcioantagonisti e ACE-inibitori.

OBIETTIVI

Obiettivo primario dello studio era la malattia coronarica fatale e non fatale.

Gli obiettivi secondari pre-specificati erano quattro:

- 1) tutte le cause di mortalità;
- 2) ictus fatale e non fatale;
- 3) la combinazione dell'obiettivo primario con la rivascolarizzazione coronarica e l'ospedalizzazione per angina;
- 4) la combinazione di malattie cardiovascolari costituita da: le condizioni previste all'obiettivo n. 3, ictus, altri tipi di angina con necessità di trattamento, scompenso cardiaco (fatale, ospedalizzato e non), arteriopatia periferica.

RISULTATI

Caratteristiche dei pazienti

Dei 33.357 pazienti ipertesi il 47% erano donne, il 35% erano afroamericani, il 19% ispanici, il 36% diabetici e l'età media era di 67 anni.

La percentuale di pazienti in trattamento di associazione (livello 2 o 3) era:

- ad 1 anno il: 26% del gruppo clortalidone, 25,9% del gruppo amlodipina e 32,6% del gruppo lisinopril;
- a 5 anni il: 40,7% del gruppo clortalidone, 39,5% del gruppo amlodipina e 43,0% del gruppo lisinopril.

Pressione arteriosa

La pressione arteriosa al momento della randomizzazione (cioè prima di assumere uno dei tre farmaci in studio) aveva un valore medio di 147/84 mmHg.

La riduzione della pressione arteriosa risultava: per la sistolica sempre significativamente maggiore con il clortalidone rispetto ad amlodipina e lisinopril; per la diastolica, maggiore con l'amlodipina rispetto al clortalidone e non diversa tra clortalidone e lisinopril.

La percentuale dei pazienti che raggiungeva la normalizzazione pressoria (PA < 140/90 mmHg) era sempre superiore nel clortalidone rispetto al lisinopril e ancora nel clortalidone era superiore all'amlodipina ma soltanto fino al secondo anno di trattamento poi la differenza non era più significativa.

Obiettivi primari e secondari

Amlodipina verso clortalidone: nessuna differenza nell'obiettivo primario; nessuna differenza in nessuno dei 4 obiettivi secondari prefissati ad eccezione della componente di un obiettivo secondario, il rischio di scompenso cardiaco, significativamente superiore per l'amlodipina.

Lisinopril verso clortalidone: nessuna differenza nell'obiettivo primario; negli obiettivi secondari maggior rischio per il lisinopril di: ictus, angina, rivascolarizzazione coronaria e scompenso cardiaco.

Effetti metabolici

I livelli di colesterolo, la prevalenza di ipokaliemia (< 3,5 mEq/l), l'insorgenza di nuovi casi di diabete erano significativamente e marcatamente più alti nel gruppo trattato con clortalidone rispetto agli altri 2 gruppi.

COMMENTI

- L'ALLHAT è un importante studio clinico controllato di grandi dimensioni che mette a confronto, in qualità di farmaci anti-ipertensivi di prima scelta, un calcio-antagonista, l'amlodipina, un ACE-inibitore, il lisinopril, con un diuretico, il clortalidone.
- Scopo dello studio era di valutare la capacità di questi farmaci di ridurre il rischio coronarico e quello cardiovascolare in generale in un contesto di pratica clinica quotidiana così da poterne ricavare anche delle informazioni costo-beneficio. Il tutto anche in sottogruppi di pazienti che per sesso, razza e presenza di diabete erano presenti solo in modesti numeri nei precedenti studi clinici.
- I risultati dello studio suggeriscono che non vi è alcuna differenza clinicamente importante fra i tre farmaci considerati nel ridurre il rischio di malattia coronarica.
- Differenze significative fra i tre farmaci sono state invece rilevate per alcuni dei quattro obiettivi secondari o solo per alcune componenti in maniera diversa per amlodipina e lisinopril.
- Per una corretta valutazione di queste differenze è necessario esaminare alcuni elementi che possono avere influito sui risultati:
 - la maggior incidenza di scompenso cardiaco nel gruppo amlodipina rispetto al clortalidone si manifesta fin dall'inizio del trattamento che non era stato preceduto da un periodo di washout. Questo suggerisce la possibilità che un precedente trattamento anti-ipertensivo con diuretico mascherasse un quadro clinico di scompenso divenuto evidente con la sospensione del diuretico, il farmaco più usato nei pazienti arruolati nello studio e aggravato dalla somministrazione dell'amlodipina che in tal caso avrebbe dovuto essere evitata. Alle riserve sulla validità della diagnosi di scompenso espresse già al momento della precoce interruzione nel gruppo trattato con doxazosin, si aggiunge il fatto che anche per questa parte dello studio l'end point committee, a cui spetta di validare la diagnosi del medico, ha effettuato un'analisi random soltanto per il 10% dei pazienti con eventi coronarici o ictus e che le differenze di incidenza di una condizione ad alta mortalità come lo scompenso non si sono tradotte in differenze sulla mortalità globale.
 - L'ALLHAT ha cancellato le preoccupazioni relative alla possibilità che i calcioantagonisti fossero farmaci non sicuri. Al contrario la mortalità per cause non vascolari è risultata significativamente ridotta nel gruppo dell'amlodipina.
 - In oltre il 40% dei pazienti è stato necessario associare più di un farmaco per il controllo della pressione arteriosa nonostante si trattasse di pazienti di grado 1-2 con buona probabilità di rispondere ad una monoterapia, confermando i risultati degli studi precedenti che dimostravano come la maggioranza dei pazienti necessiti di due o più farmaci per raggiungere i livelli di pressione desiderati.
 - I farmaci consentiti per l'associazione erano farmaci non più di uso corrente che difficilmente o quasi mai il medico avrebbe impiegato nella sua pratica clinica quotidiana. Inoltre tali farmaci possono essere utilmente associati al diuretico mentre sono di scarsa utilità se associati all'ACE-inibitore. Era possibile che con tali combinazioni si sarebbe aumentata l'efficacia del clortalidone di più di quella del lisinopril.
 - Lo studio non fornisce alcuna indicazione sui criteri da soddisfare per rendere più efficaci le combinazioni tra anti-ipertensivi.
 - I valori di pressione arteriosa sistolica sono rimasti per l'intero studio significativamente più elevati nel gruppo del lisinopril. Questa condizione in parte dovuta al fatto che un terzo dei pazienti era di razza afroamericana e quindi poco sensibili agli ACE-inibitori, può avere significativamente influenzato la minore efficacia del lisinopril nel prevenire l'ictus e lo scompenso cardiaco. Differenza che in senso opposto può aver parzialmente contribuito ai risultati positivi dello studio HOPE, nel quale la somministrazione di un ACE-

inibitore è risultata protettiva nei confronti di eventi cardiovascolari.

- Gli effetti negativi sul quadro metabolico indotti dal clortalidone (insorgenza di nuovi casi di diabete, ipopotassemia e l'incremento dei livelli di colesterolo) rappresentano un aspetto molto preoccupante. È noto che il diabete ed i più elevati valori di colesterolo sono tra i principali fattori di rischio cardiovascolare, tanto da essere stati scelti come obiettivi specifici dello stesso studio ALLHAT. Non dare il giusto peso a questi dati vorrebbe dire semplicemente negare valore a tutto l'indiscusso programma di prevenzione cardiovascolare perseguito a livello mondiale. Vorrebbe dire non calcolare i conseguenti incrementi dei costi che si assocerebbero a quelli della terapia.

Non si può certo liquidare il problema con l'osservazione degli autori dell'ALLHAT che nei 2-4 anni di follow-up queste differenze metaboliche non si sono tradotte in un aumento degli eventi cardio-vascolari o di tutte le cause di morte. Non è in un così breve intervallo di tempo che si manifesta l'effetto cardiovascolare di questi fattori di rischio.

- Non vi è stata alcuna significativa differenza in malattia coronarica e ictus fatali e non fatali tra il gruppo di pazienti ipertesi che ricevevano la pravastatina rispetto a quello in cura usuale. Questo può essere dovuto alle modeste differenze nei livelli di colesterolo tra i due gruppi trattati.

Il mancato effetto della pravastatina che contrasta con quello positivo di riduzione di eventi e mortalità cardiovascolare in sottogruppi di pazienti ipertesi con ipercolesterolemia osservati in precedenti studi clinici controllati, non autorizza ad affermare che le statine non sono indicate nei pazienti ipertesi trattati per la loro pressione. Lo studio ASCOT (non ancora pubblicato) ma interrotto per

l'elevato grado di beneficio nei pazienti ipertesi trattati con statine ne è un'importante conferma.

CONSIDERAZIONI CONCLUSIVE

Lo studio ALLHAT rappresenta lo studio più ampio di trattamento dei pazienti ipertesi fino ad ora condotto. Esso:

- conferma che la protezione cardiovascolare può essere ottenuta con diversi farmaci;
- cancella le preoccupazioni di un più elevato rischio dei calcio-antagonisti;
- rinforza il concetto che la maggioranza dei pazienti ipertesi richiede l'uso di farmaci in associazione e che i diuretici debbono essere parte di questa combinazione ogni qual volta possibile;
- conferma l'esperienza che condurre uno studio clinico controllato in condizioni realmente rappresentative della pratica clinica è molto difficile. L'esclusione dei beta-bloccanti dai tre farmaci di prima scelta da mettere a confronto e l'uso in associazione di farmaci obsoleti, non più in uso e inefficaci nell'associazione con uno di quelli in studio, rende il contesto artificiale e lontano da quello della pratica clinica, requisito indispensabile per una valutazione di confronto tra farmaci di prima scelta per il trattamento anti-ipertensivo. Escludere dalla valutazione globale gli effetti metabolici negativi nel lungo termine dei diuretici elimina la possibilità di formulare una corretta valutazione di "effectiveness" tra i tre farmaci studiati;
- l'attribuzione ad uno dei tre farmaci a confronto di una maggiore capacità di prevenire gli eventi cardiovascolari può avvenire solo a parità di riduzione dei valori pressori. Soprattutto se come nello studio gli eventi cardiovascolari si sono verificati in minor misura nel gruppo con i valori pressori più bassi.