

Diuretici nell'ipertensione: tra pregiudizi, condizionamenti ed evidenze

Diuretici come farmaci insuperabili nel trattamento dell'ipertensione arteriosa? Stando ai risultati di grandi studi e alle indicazioni di linee-guida autorevoli, è proprio così. Senza ma e senza se, dal momento che *efficacia, tollerabilità e convenienza* sono inequivocabilmente a loro favore. In campo cardiovascolare, la novità sta, quindi, nel "vecchio" e tanto vituperato diuretico. Il diuretico in questione non è, però, il farmaco che secondo la gente comune "fa urinare di più", in buona sostanza una seccatura o quello che elimina vantaggiosamente gonfiori di varia natura. Si tratta dei diuretici tiazidici come il clortalidone (*Igroton*) o l'idroclorotiazide (*Esidrex*), che alle dosi normalmente utilizzate nella terapia dell'ipertensione (da 12,5 a 25 mg al giorno di clortalidone) nella maggior parte dei pazienti fanno aumentare la diuresi in modo praticamente trascurabile, salvo talvolta solo i primi giorni di assunzione.

Efficacia

Alla fine del 2002 si è concluso lo studio clinico randomizzato, in doppio cieco, più grande sinora mai realizzato nel trattamento dell'ipertensione, l'ALLHAT. L'intento della sperimentazione era valutare l'occorrenza di eventi cardiovascolari fatali e non in pazienti ipertesi ad alto rischio, trattati con farmaci diversi: un diuretico tiazidico (clortalidone), un calcio-antagonista (amlodipina), un ACE-inibitore (lisinopril) e un alfa-bloccante (doxazosin). Resasi chiara la minor efficacia di quest'ultimo, per motivi etici il confronto è proseguito fra le prime tre molecole. Gli oltre 30.000 pazienti in esame erano uomini e donne di gruppi etnici diversi, di età superiore ai 55 anni, con ipertensione lieve o moderata e con almeno un fattore di rischio cardiovascolare aggiuntivo, quale diabete, fumo, basso colesterolo HDL, pregresso evento coronarico o documentata malattia aterosclerotica, equamente distribuiti nei tre gruppi terapeutici. Al termine del follow up, durato circa 5 anni, non è emersa alcuna differenza significativa tra i tre farmaci rispetto alla misura di esito principale (malattia coronarica fatale o non fatale), né rispetto alle misure di esito secondarie (ictus, malattia cardiovascolare, arteriopatie periferiche, cancro e insufficienza renale). Il clortalidone è risultato invece superiore all'amlodipina nel prevenire l'insufficienza cardiaca e al lisinopril nel prevenire ictus e angina. Si è rivelata pressoché sovrapponibile anche la tollerabilità dei tre farmaci, con particolare riferimento alla funzionalità renale. Il gran numero e la distribuzione per sesso, etnia e rischi aggiuntivi dei soggetti arruolati rende i risultati di questo studio molto solidi e generalizzabili.

Non si tratta, tuttavia, di un solo studio, pur se così importante. L'ultima metanalisi pubblicata nel campo del trattamento dell'ipertensione arteriosa, sulla base di ben 42 studi clinici randomizzati che hanno reclutato quasi 200.000 persone, conferma ampiamente che i diuretici tiazidici sono farmaci di prima scelta. Per la verità, i diuretici venivano indicati dalle linee-guida per l'ipertensione come opzione da cui partire per la terapia già prima delle conclusioni dell'ALLHAT, essendo i soli farmaci, insieme ai beta-bloccanti, a disporre di prove di efficacia nel ridurre la mortalità cardiovascolare nei pazienti ipertesi, ma non hanno mai trovato molto seguito tra i medici per i loro temuti effetti metabolici, in particolare l'iperglicemia e l'ipokaliemia.

Tollerabilità

Il rapporto tra diuretici tiazidici e diabete era già noto sin dagli anni sessanta e l'ALLHAT ha confermato la maggiore incidenza di *iperglicemia* nel gruppo trattato con clortalidone, ma lo studio ha dimostrato anche che a questi effetti non segue un peggior esito clinico né nella popolazione generale, né nei diabetici (nello studio ALLHAT, i diabetici rappresentavano più di un terzo dei pazienti arruolati). In termini assoluti il potenziale diabetogeno del clortalidone si traduce nell'1,8% in più rispetto all'amlodipina e nel 3,5% in più rispetto al lisinopril. Nell'arco di 5 anni, questo significa un caso di diabete in più ogni 55 ipertesi rispetto a quanto avviene con l'amlodipina o ogni 28 ipertesi rispetto al lisinopril.

In ogni caso, i vantaggi del diuretico, evidenziati dall'ALLHAT, sopravanzano di gran lunga gli eventi connessi alle potenziali complicanze indotte dal diabete a distanza di molti più anni. Occorre ricordare che il controllo metabolico del diabete non influenza le complicanze cardiovascolari (es. infarto e ictus), ma solo le complicanze microangiopatiche (es. retino- e nefropatia), in cui la qualità dell'assistenza si gioca più sul monitoraggio e sulla diagnostica precoce. Le maggiori linee-guida sull'ipertensione per i pazienti diabetici proponevano elettivamente gli ACE-inibitori in virtù del loro effetto nefroprotettivo e la mancanza di influenze negative sul controllo metabolico. Queste considerazioni sono tuttora valide, ma si è ridimensionata l'esclusività dell'indicazione:

- nello studio ALLHAT, i diabetici trattati con l'ACE-inibitore non hanno ottenuto nessun vantaggio rispetto a quelli trattati con clortalidone;
- lo studio UKPDS39, pubblicato nel 1998, ha dimostrato l'equivalenza e l'utilizzabilità dell'atenololo rispetto agli ACE-inibitori nei diabetici di tipo 2;
- infine, le settime linee-guida del Joint National Committee del 2003, considerano elettive nei diabetici molte classi di farmaci (compresi i diuretici tiazidici) e non più solo gli ACE-inibitori.

Il trattamento con i diuretici tiazidici si associa anche ad una *aumentata eliminazione di potassio*, ma alle dosi ipotensive usualmente impiegate, non è necessaria l'assunzione di supplementi di K. Solo nei coronaropatici gravi e nei pazienti in terapia digitalica (l'ipokaliemia potenzia la tossicità cardiaca della digitale e espone al rischio di aritmie) è necessario monitorare gli elettroliti e integrare la dieta con supplementi, quando il potassio scende sotto i 3mEq/l. Spesso l'uso combinato con diuretici risparmiatori di potassio come l'amiloride (presente in associazione con l'idroclorotiazide nel *Moduretic*) evita l'aggiunta di integratori. Nello studio ALLHAT, l'incidenza di ipokaliemia è risultata significativamente più alta nei soggetti in terapia con clortalidone, ma questo effetto metabolico non si è tradotto in una aumentata incidenza di coronaropatie, di eventi cardiovascolari o di mortalità, che sono risultate analoghe nei gruppi trattati col diuretico e coi farmaci di confronto. Una conferma della tollerabilità a lungo termine dei diuretici viene sempre dallo studio ALLHAT: dopo 5 anni, la percentuale di pazienti rimasti in trattamento con clortalidone è risultata dell'80%, simile a quella dei pazienti in trattamento con amlodipina e superiore a quella dei pazienti che hanno continuato ad assumere lisinopril (73%).

Costo

Il trattamento più efficace nell'abbassare la pressione arteriosa e nel diminuire la mortalità è anche il meno costoso. Il medico di medicina generale ha quindi la possibilità di scegliere come trattare l'ipertensione arteriosa dei suoi assistiti (e prevenire le complicanze più gravi): accanto ai farmaci più nuovi e costosi tornano buoni, almeno a pari merito, i vecchi ed economici diuretici tiazidici. Sostenere, come sinora spesso è stato fatto, che i diuretici sono farmaci "superati" e poco maneggevoli o che le prescrizioni dei nuovi antipertensivi sono frutto di induzione dei cardiologi, non è più possibile. Se è vero che nell'ambito della medicina esistono ancora aree di incertezza, quella dei diuretici non la è più (semmai la è stata): il diuretico costa 10 volte meno degli altri antipertensivi, controlla più spesso la pressione senza ricorrere ad associazioni e riduce l'incidenza di eventi ad alto impatto economico (insufficienza cardiaca e ictus) a parità di incidenza di cardiopatia ischemica. Il costo della spesa sanitaria è un elemento di cui il medico di famiglia deve tenere conto in modo più vincolante di molti specialisti. In una condizione che riguarda il 20-30% dei suoi assistiti, se il farmaco più economico risulta essere anche il migliore, non c'è nessun margine di mediazione.

A cura del dott. Mauro Miselli

Bibliografia

- ALLHAT Collaborative Research Group. 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.
- Psaty B.M. et al. Health outcomes associated with various antihypertensive therapies used as first line agents. *JAMA* 2003; 289:2534.
- UK Prospective Diabetes Study Group. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS39. *BMJ* 1998; 317:713
- The seventh report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure. JNC 7. *JAMA* 2003; 289:2560.