

La combinazione delapril-indapamide nel trattamento dell'ipertensione arteriosa: implicazioni pratiche alla luce delle nuove linee guida

PAOLO VERDECCHIA^{1,2}, FABIO ANGELI²

¹Fondazione Umbra Cuore e ipertensione - Onlus, Perugia; ²Dipartimento di Cardiologia, Ospedale Santa Maria della Misericordia, Perugia; ³Dipartimento di Medicina e Innovazione tecnologica (DiMIT), Università dell'Insubria, Varese; ⁴Dipartimento di Medicina e Riabilitazione Cardiopolmonare, Istituti Clinici e di Ricerca Maugeri, Irccs Tradate.

Pervenuto il 26 giugno 2024.

Riassunto. Le recenti linee guida sull'ipertensione arteriosa (IA) emesse dalla European Society of Hypertension hanno ribadito che il grado di controllo dell'IA resta subottimale in tutto il mondo. Allo scopo di aumentare la quota di pazienti ben controllati, oltre alle misure non farmacologiche è necessario migliorare per quanto possibile l'implementazione della terapia farmacologica. La terapia iniziale dovrebbe essere quasi sempre basata sulla combinazione, libera o fissa, tra farmaci ACE-inibitori, o inibitori diretti dell'angiotensina II (sartani) e diuretici (tiazidici o simil tiazidici) o calcio-antagonisti alle massime dosi raccomandate e ben tollerate. La combinazione tra il diuretico simil-tiazidico indapamide con l'ACE inibitore delapril ha dimostrato, sulla base di numerosi studi clinici e di meta-analisi, ottimi risultati in termini di efficacia antipertensiva, tollerabilità e prevenzione o regressione del danno d'organo. L'indapamide è un diuretico simil-tiazidico dotato anche di effetto vasodilatatore diretto e di lunga durata di azione. Una meta-analisi di 19 studi clinici randomizzati ha dimostrato una maggiore riduzione dell'incidenza degli eventi cardiaci, dell'ictus cerebrale e dello scompenso cardiaco con i diuretici simil-tiazidici rispetto a quelli tiazidici. Il delapril è un farmaco ACE-inibitore non sulfidrilico con elevata affinità per l'enzima di conversione a livello cardiaco, polmonare e vascolare periferico. Essendo fortemente lipofilo, il delapril inibisce l'enzima ACE a livello tissutale in maniera più potente rispetto ad altri ACE-inibitori. Una caratteristica peculiare del delapril è il suo debole effetto di potenziamento della bradichinina, dovuto alla maggiore affinità per il sito C rispetto al sito N dell'ACE, con conseguente minore incidenza di tosse ed edema angioneurotico rispetto ad altri ACE-inibitori. In alcune meta-analisi, la riduzione pressoria è risultata statisticamente, maggiore con la combinazione delapril-indapamide rispetto a combinazioni tra idroclorotiazide e ACE-inibitori. La combinazione è composta da compresse divisibili contenenti 30 mg di delapril e 2,5 mg di indapamide e le sue proprietà farmacologiche e cliniche non sono influenzate dalla contemporanea assunzione di cibo. L'efficacia antipertensiva della combinazione, così come dei suoi componenti, persiste per le intere 24 ore. Le recenti segnalazioni sull'incidenza di cancro cutaneo in corso di trattamento con idroclorotiazide dovrebbero orientare verso la scelta preferenziale di un diuretico simil-tiazidico come l'indapamide rispetto all'idroclorotiazide.

Parole chiave. ACE-inibitori, cancro, clortalidone, delapril, idroclorotiazide, indapamide, ipertensione arteriosa.

The delapril-indapamide combination in treatment of arterial hypertension: practical implications in light of the new guidelines.

Summary. The recent guidelines issued by the European Society of Hypertension reaffirmed that the degree of control of hypertension remains suboptimal worldwide. In order to increase the proportion of well-controlled patients, in addition to nonpharmacological measures, it is necessary to improve the implementation of drug therapy in the clinical practice as much as possible. Initial therapy should almost always be based on the combination, free or fixed, between ACE inhibitor drugs, or direct angiotensin II inhibitors ('sartans') and diuretics (thiazide or thiazide-like) or calcium channel blockers at the maximum recommended and well-tolerated dose. The combination of the thiazide-like diuretic indapamide with the ACE inhibitor delapril has shown, based on numerous clinical trials and meta-analyses, very good results in terms of antihypertensive efficacy, tolerability, and prevention or regression of organ damage. Indapamide is a thiazide-like diuretic also endowed with direct vasodilator effect and long duration of action. A meta-analysis of 19 randomized clinical trials demonstrated a greater reduction in the incidence of cardiac events, stroke and heart failure with thiazide-like diuretics than with thiazide diuretics. Delapril is a non-sulfhydryl ACE-inhibitor with high affinity for converting enzyme at the cardiac, pulmonary, and peripheral vascular levels. Being strongly lipophilic, delapril inhibits the ACE enzyme at the tissue level more potently than other ACE inhibitors. A peculiar feature of delapril is its weak bradykinin-enhancing effect due to its higher affinity for the C site than the N site of ACE, resulting in a lower incidence of cough and angioneurotic edema compared with other ACE inhibitors. In some meta-analyses, the pressor reduction was statistically, greater with the delapril-indapamide combination than with combinations between hydrochlorothiazide and ACE inhibitors. The combination consists of divisible tablets containing 30 mg delapril and 2.5 mg indapamide, and its pharmacological and clinical properties are not affected by simultaneous food intake. The antihypertensive efficacy of the combination, as well as its components, persists for the entire 24 hours. The recent alarming reports on the incidence of skin cancer during treatment with hydrochlorothiazide should also be a guide in clinical practice toward the preferential choice of a thiazide-like diuretic such as chlorthalidone or indapamide to replace hydrochlorothiazide.

Key words. ACE-inhibitors, arterial hypertension, cancer, chlortalidone, delapril, hydrochlorothiazide, indapamide.

Introduzione

L'ipertensione arteriosa (IA) è il più importante fattore di rischio per gravi complicanze cardiache, cerebrovascolari e per mortalità in età prematura¹⁻⁴. Rispetto ad altri fattori di rischio cardiovascolari (fumo, diabete, dislipidemia, etc.), l'impatto avverso dell'IA sulla mortalità è passato dalla quarta posizione nell'anno 1990 alla prima posizione nell'anno 2010¹. È stato stimato che l'impatto avverso dell'ipertensione sia analogo nei Paesi ad alto reddito e in quelli a più basso reddito⁵. Nel mondo esistono più di un miliardo di pazienti ipertesi, dei quali oltre 150 milioni residenti in Europa⁶, con una prevalenza tra i soggetti adulti europei variabile tra il 20% e il 50%⁷.

Relazione tra pressione arteriosa e rischio cardiovascolare

La relazione diretta tra pressione arteriosa (PA) e rischio cardiovascolare inizia a valori di PA notevolmente bassi, intorno ai 115/70 mmHg⁸ o anche più bassi (100-110/60-62 mmHg)^{9,10} ed è presente a tutte le età, sebbene l'entità dell'aumento del rischio con l'aumentare della PA tenda a diminuire nelle età più avanzate⁸.

In particolare, a ogni incremento di 20 mmHg di PA sistolica (PAS), l'incremento di rischio è maggiore per l'emorragia cerebrale, l'emorragia subaracnoidea, l'ictus ischemico e la cardiopatia ischemica, e meno rilevante per l'aneurisma dell'aorta addominale e per l'attacco ischemico transitorio¹¹.

Uno dei fattori più importanti che giustificano un costante interesse per l'IA è il fatto che la relazione tra PA e rischio cardiovascolare è "bidirezionale". In altri termini, la relazione non è solo "diretta" (ossia, il rischio è maggiore nei soggetti con PA più elevata), ma anche "inversa" (ossia, seguendo i valori pressori di questi soggetti nel tempo si nota che il rischio diminuisce in misura maggiore nei soggetti nei quali si riesce, con la terapia, a ridurre la PA rispetto a quelli nei quali la PA si riduce in misura minore).

Numerosissimi studi clinici controllati, riassunti in varie meta-analisi hanno dimostrato che la riduzione per effetto del trattamento, farmacologico e/o non farmacologico, dei valori di PA causa un'importante riduzione del rischio di eventi cardiovascolari maggiori e di mortalità tanto maggiore quanto maggiore è il calo pressorio¹²⁻¹⁴.

L'importanza delle linee guida

Le principali società scientifiche producono periodicamente linee guida (LG) aggiornate alla lettera-

tura più recente. Tuttavia, poiché l'interpretazione dei medesimi dati della letteratura non è sempre univoca tra i vari comitati di esperti che redigono le LG, queste differiscono tra loro sotto alcuni aspetti^{3,4,15,16}.

Tra le più importanti e recenti LG, vanno menzionate quelle pubblicate nel 2023 dalla European Society of Hypertension², precedute da quelle della European Society of Cardiology/European Society of Hypertension¹⁷ e da quelle dell'American College of Cardiology (ACC), dall'American Heart Association (AHA) congiuntamente con altre società scientifiche americane¹⁸.

Le LG europee definiscono l'IA per valori di PA misurata in ambiente clinico $\geq 140/90$ mmHg. Le LG nordamericane, abbassando l'asticella diagnostica a 130/80 mmHg, comportano un aumento dei pazienti formalmente diagnosticabili come «affetti da IA»¹⁹. D'altra parte, i pazienti con PA compresa tra 130/80 mmHg e 140/90 mmHg necessitano essenzialmente di misure non farmacologiche (riduzione del peso corporeo, abolizione del fumo di sigaretta, ecc.) nella stragrande maggioranza dei casi²⁰.

Quando iniziare un trattamento farmacologico?

Come è riportato nella tabella 1, sia le LG nordamericane che quelle europee consigliano l'inizio di una terapia farmacologica dell'IA in tutti i pazienti con PA $\geq 140/90$ mmHg nonostante l'adozione delle misure non farmacologiche. Nel caso delle LG europee ESH 2023 questa raccomandazione si applica ai pazienti di età compresa tra i 18 e i 79 anni.

Le LG europee ESH 2023 aggiungono che tale raccomandazione è valida dopo 3-6 mesi di misure non farmacologiche solo se coesistono tutte le seguenti condizioni: IA di grado 1 (140-159/90-99 mmHg), PA <150/95 mmHg, assenza di danno d'organo, basso rischio cardiovascolare.

Nel caso dei pazienti con PA compresa tra i 130/80 e 140/90 mmHg, le LG nordamericane consigliano la terapia farmacologica come prevenzione primaria se il rischio di eventi cardiovascolari maggiori a 10 anni è alto ($\geq 10\%$), ovvero in prevenzione secondaria in tutti i pazienti. La posizione nordamericana sulla terapia farmacologica nei pazienti con PA >130/80 mmHg è condivisa dalle LG ESH 2023 (raccomandazione I A).

Più nel dettaglio, le LG ESH 2023 consigliano la terapia farmacologica nei pazienti di età >80 anni solo se la pressione arteriosa è ≥ 160 mmHg (raccomandazione I B) o 140-160 (raccomandazione II C) mmHg. Inoltre, la scelta sull'inizio della terapia farmacologica è del tutto individualizzata nei pazienti fragili.

Tabella 1. Quando iniziare una terapia farmacologica.	
2018 American College of Cardiology / American Heart Association (ACC/AHA)	2023 European Society of Hypertension (ESH)
<p>Pressione arteriosa $\geq 140/90$ mmHg:</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Terapia farmacologica in tutti i pazienti (a basso o alto rischio). 	<p>Pressione arteriosa $\geq 140/90$ mmHg:</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Terapia farmacologica in tutti i pazienti se l'età è compresa tra 18 e 79 anni.
<p>Pressione arteriosa tra 130/80 e 140/90 mmHg:</p> <p>Terapia farmacologica:</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ In prevenzione primaria: solo se il rischio di eventi cardiovascolari maggiori a 10 anni è alto ($\geq 10\%$). ■ In prevenzione secondaria: in tutti i pazienti. 	<p>Terapia dopo 3-6 mesi di misure non farmacologiche se coesistono tutte le seguenti condizioni:</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Grado 1 (140-159/90-99 mmHg). ■ Pressione arteriosa $< 150/95$ mmHg. ■ Assenza di danno d'organo. ■ Basso rischio cardiovascolare. <p>Età > 80 anni: terapia farmacologica se la pressione arteriosa è ≥ 160 (IB) o 140-160 (IIC) mmHg.</p> <p>Pazienti adulti in prevenzione secondaria: terapia farmacologica se la pressione arteriosa è $\geq 130/\geq 80$ (IA).</p> <p>Pazienti fragili: scelta individualizzata.</p>
<p>Take home message:</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ $\geq 140/90$ mmHg: terapia farmacologica in tutti; ■ tra 130/80 e 140/90 mmHg: terapia farmacologica in prevenzione secondaria, o in pazienti ad alto rischio. 	<p>Take home message:</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Più o meno come ACC/AHA, ma introducendo valori soglia diversi in base ad età, stadio ipertensione, rischio cardiovascolare, fragilità.

In sintesi:

1. *LG nordamericane*: consigliano la terapia farmacologica: a) in tutti i pazienti con PA $\geq 140/90$ mmHg; b) nei pazienti con PA compresa tra 130/80 e 140/90 mmHg solo se in prevenzione secondaria o ad alto rischio cardiovascolare.
2. *LG ESH 2023*: esprimono una posizione non molto diversa, introducendo tuttavia valori soglia diversi per l'inizio della terapia farmacologica sulla base dell'età, stadio di ipertensione, rischio cardiovascolare e fragilità del paziente.

Fino a quali livelli ridurre la pressione arteriosa?

Come si vede nella tabella 2, le LG nordamericane sono molto semplici e pragmatiche sui cosiddetti "target" pressori (livelli di PA da raggiungere con il trattamento). Praticamente in tutti i pazienti dovremmo cercare di ridurre la PA al di sotto dei 130/80 mmHg indipendentemente dall'età del paziente, dal livello di rischio cardiovascolare e dai fattori di rischio con-

Tabella 2. Soglia inizio terapia e obiettivo pressorio da raggiungere secondo le LG ACC/AHA (nordamericane). ¹⁶		
Condizioni cliniche	Soglia inizio terapia (mmHg)	Target pressorio (mmHg)
Generali		
Malattie cardiovascolari manifeste. Rischio cardiovascolare a 10 anni $\geq 10\%$	$\geq 130/80$	$< 130/80$
Non malattie cardiovascolari manifeste. Rischio cardiovascolare a 10 anni $< 10\%$	$\geq 140/90$	$< 130/80$
Età ≥ 65 anni.	≥ 130 (PA sistolica)	< 130 (PA sistolica)
Specifiche		
Diabete mellito	$\geq 130/80$	$< 130/80$
Nefropatia cronica	$\geq 130/80$	$< 130/80$
Dopo trapianto renale	$\geq 130/80$	$< 130/80$
Scompenso cardiaco	$\geq 130/80$	$< 130/80$
Cardiopatia ischemica cronica stabile	$\geq 130/80$	$< 130/80$
Storia di ictus cerebrale	$\geq 130/80$	$< 130/80$
Arteriopatia periferica	$\geq 130/80$	$< 130/80$

comitanti¹⁸. È ovvio che accanto al raggiungimento del target pressorio dobbiamo porre molta attenzione alla tollerabilità del trattamento stesso, evitando fenomeni nocivi come per esempio l'ipotensione ortostatica, i disturbi del quadro elettrolitico o il deterioramento importante e persistente della funzione renale¹⁸.

Al contrario, le LG ESH 2023 (tabella 3) hanno un'impostazione più complessa e articolata, suggerendo target pressori diversi, e con diversa forza della raccomandazione, sulla base dell'età del paziente e della presenza, o assenza, di ipertensione sistolica isolata². Per i pazienti "fragili" la definizione del target pressorio da raggiungere resta individualizzata al singolo paziente. Un'indicazione importante delle LG ESH 2023 è quella di non ridurre intenzionalmente la PA al di sotto dei 120/70 mmHg, dal momento che meta-analisi e studi clinici controllati hanno mostrato una tendenza all'aumento degli episodi di ipotensione e di altri effetti indesiderati al di sotto dei 120/70 mmHg^{2,21}.

L'argomento è tuttavia dibattuto. Secondo la evidence-based medicine è chiaro che la definizione non di uno specifico trattamento, ma di un obiettivo pressorio dovrebbe risultare essenzialmente da studi clinici controllati che abbiano messo a confronto obiettivi pressori diversi.

Abbiamo recentemente completato una meta-analisi di 16 studi clinici controllati randomizzati che hanno messo a confronto target pressori diversi, per un totale di 60.870 pazienti seguiti per circa 4 anni. In media, la PA sistolica è risultata di 7,7 mmHg più bassa nel gruppo di controllo pressorio più intensivo rispetto a quello meno intensivo²². Come si vede nella figura 1, il target pressorio più intensivo (obiettivo pressorio definito su valori più bassi) ha comportato una riduzione significativa della morte cardiovascolare del 19%, dell'infarto miocardico del 19%, dello scompenso cardiaco del 27% e dell'ictus cerebrale del 21%²². Tuttavia, negli studi randomizzati "di stra-

tegia", gli obiettivi pressori (*target*) e le caratteristiche della popolazione per rischio cardiovascolare basale erano estremamente variabili (*eterogenei*) da studio a studio. Alcuni studi erano basati sulla PA diastolica, altri sulla PA sistolica, in altri casi i valori target di PA sistolica e diastolica variavano da studio a studio²². Pertanto, si può concludere che se adottare una strategia più intensiva è premiante, da un punto di vista prognostico, la definizione di target ben precisi (i.e., <140 mmHg, <130 mmHg, etc.) in raccomandazioni formali (LG) non appare del tutto supportata dall'evidenza.

Secondo l'autorevole opinione di Valentin Fu-ster²³, e di altri²⁴, il più basso livello pressorio ben tollerato dal paziente potrebbe essere un ragionevole e universale target da perseguire. In altri termini, se il trattamento è ben tollerato (assenza ipotensione ortostatica, nessun peggioramento funzione renale, assenza di disturbi elettrolitici, etc.), una PA "raggiunta" anche <120/70 mmHg non comporterebbe, in sé stessa, una prognosi peggiore. In altri termini, qualsiasi obiettivo target da non eccedere verso il basso non risulterebbe supportato da evidenze, risultanti da studi clinici randomizzati, che dimostrino che il rischio eccede il beneficio.

Come impostare la terapia farmacologica?

La figura 2 mostra come andrebbe impostata la terapia farmacologica dell'IA secondo le più recenti LG ESH 2023. Un punto fondamentale resta l'inizio della terapia con l'associazione di due diverse classi farmacologiche nella maggior parte dei pazienti. Soltanto in pochi casi può essere opportuno iniziare con una sola classe farmacologica (ipertensione a basso rischio e con PA <150/95 mmHg, pressione normale-alta e rischio molto alto, pazienti fragili e/o di età avanzata). Si tratta in ogni caso di indicazioni essenzialmente di natura soggettiva, non supportate

Tabella 3. Soglia inizio terapia e obiettivo pressorio da raggiungere secondo le LG ESH 2023².

Età	Target pressorio	Tipo di Raccomandazione
18-64 anni	<ul style="list-style-type: none"> ■ PA <130/80 mmHg ■ Non ridurre intenzionalmente la PA al di sotto dei 120/70 mmHg 	I A III C
65-79 anni	<ul style="list-style-type: none"> ■ Target primario: PA sistolica 140-150 mmHg ■ PA sistolica 130-139 mmHg se PA diastolica <70 mmHg ■ Non ridurre intenzionalmente la PA al di sotto dei 120/70 mmHg ■ Target primario: <140/80 mmHg ■ PA <130/80 mmHg se terapia ben tollerata ■ Non ridurre intenzionalmente la PA al di sotto dei 120/70 mmHg 	I A II B III C I A I B III C
≥80 anni	<ul style="list-style-type: none"> ■ PA 140-150/<80 mmHg ■ PA 130-139/<70 mmHg se terapia ben tollerata ■ Non ridurre intenzionalmente la PA al di sotto dei 120/70 mmHg 	I A II B III C

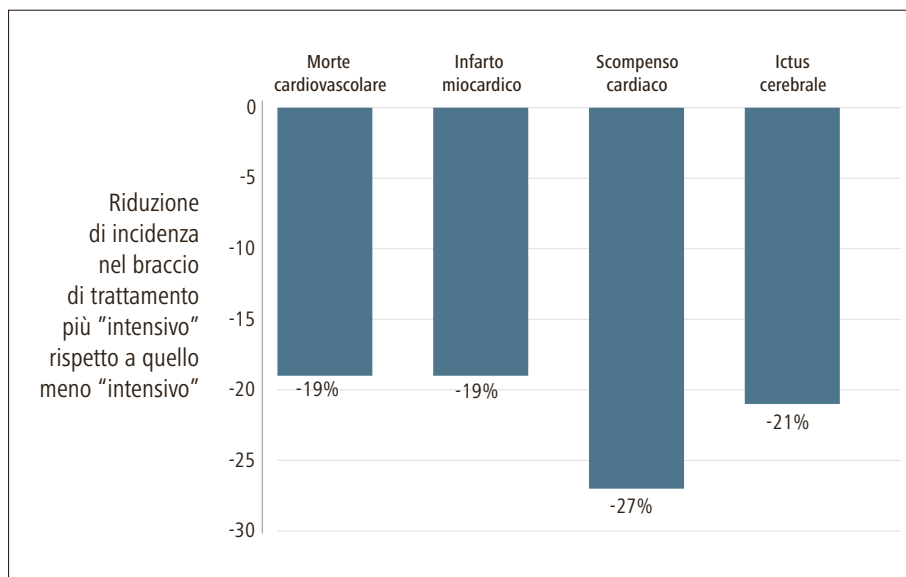


Figura 1. Meta-analisi di 16 studi clinici controllati randomizzati che hanno messo a confronto obiettivi ("target") pressori diversi, per un totale di 60.870 pazienti seguiti per circa 4 anni²².

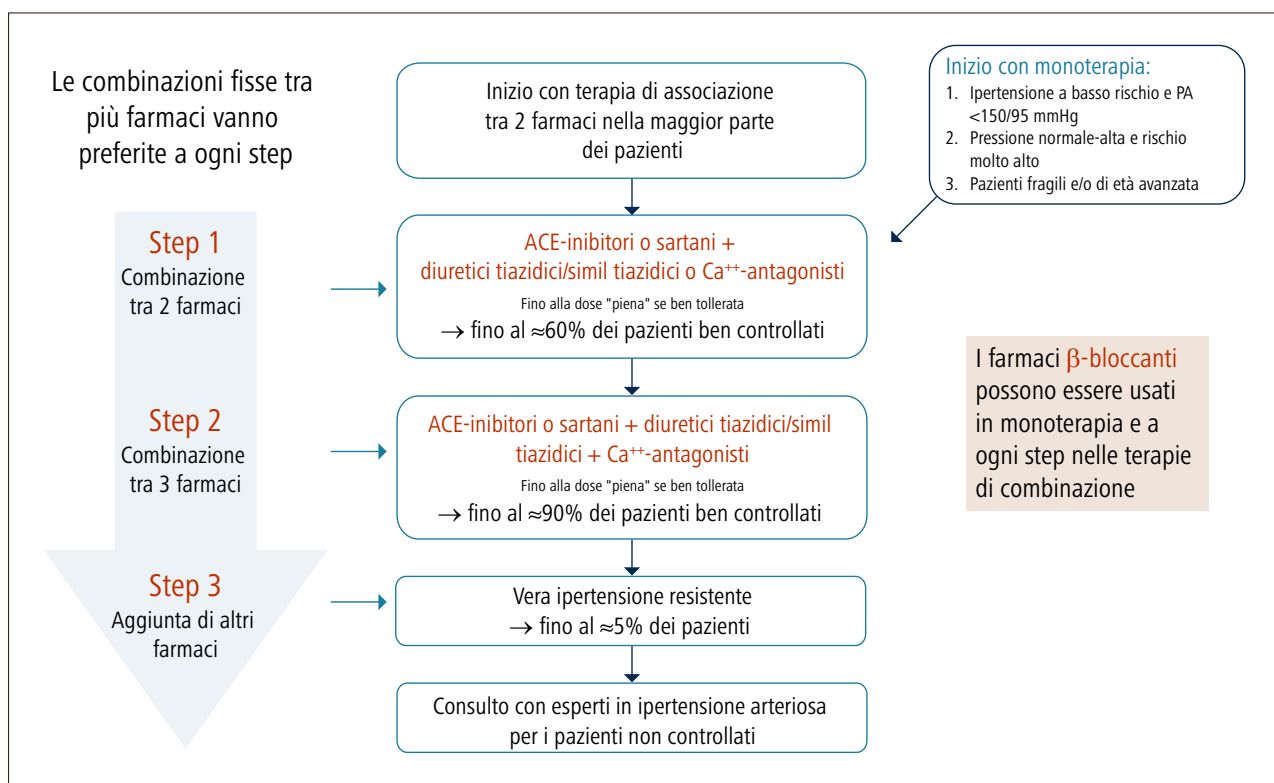


Figura 2. Impostazione della terapia farmacologica secondo le LG ESH 2023².

da ampi studi randomizzati basati su eventi cardiovascolari maggiori.

Pertanto, la terapia iniziale dovrebbe essere quasi sempre basata sulla combinazione, libera o fissa, tra farmaci ACE-inibitori, o inibitori diretti dell'angiotensina II (sartani) e diuretici (tiazidici o simil tiazidici) o calcio-antagonisti alle massime dosi raccomandate e ben tollerate (Step 1). In questo modo

è possibile riuscire a portare a target circa il 60% dei pazienti ipertesi.

Se la combinazione a due farmaci non risultasse totalmente efficace occorrerebbe ricorrere alla combinazione, libera o fissa, tra 3 classi farmacologiche (ACE inibitori o sartani + diuretici tiazidici o simil-tiazidici + calcio-antagonisti). In questo modo è possibile portare a target circa il 90% dei pazienti ipertesi (Step 2).

Se anche la combinazione a tre farmaci non risultasse ancora efficace, il paziente andrebbe avviato, con diagnosi di “ipertensione arteriosa resistente”, a Centri specializzati per la diagnosi e il trattamento dell’IA (Step 3).

Esiste una vasta letteratura a supporto di questa impostazione. Solo per fare un esempio, la figura 3 mostra i risultati di una vasta meta-analisi di autori inglesi che dimostra che mentre il raddoppio della dose della monoterapia aumenta, in media, di solo 1 mmHg l’effetto antipertensivo, la combinazione tra classi diverse lo aumenta di ben 4 mmHg rispetto alla monoterapia iniziale²⁵. Il risultato non ha solo valenza accademica, ma anche prognostica. Infatti, la combinazione tra due classi farmacologiche diverse porta a una riduzione della cardiopatia ischemica di circa il 40%, e dell’ictus cerebrale di circa il 54%, rispetto alla monoterapia iniziale (riduzione della cardiopatia ischemica di circa il 25%, e dell’ictus cerebrale di circa il 35%)²⁵.

Diuretici tiazidici e simil-tiazidici

I diuretici tiazidici e simil-tiazidici sono farmaci che, a distanza di oltre 80 anni dalla loro scoperta, conti-

nuano a svolgere un ruolo centrale nel trattamento dell’ipertensione arteriosa. La loro identificazione è avvenuta casualmente nel 1937 a seguito dell’osservazione dell’effetto diuretico esercitato da alcuni farmaci antibiotici sulfanilamidici in corso di studio²⁶. Studi successivi hanno permesso di distinguere i farmaci dotati di anello benzotiadiazinico (clorotiazide, idroclorotiazide, bendroflumetazide), detti appunto “diuretici tiazidici”, e farmaci non dotati di anello benzotiadiazinico (clortalidone, indapamide), detti “diuretici simil-tiazidici”²⁴.

La tabella 4 mostra alcune importanti caratteristiche farmacologiche dei principali diuretici tiazidici e simil-tiazidici. L’idroclorotiazide, per esempio, ha un’emivita di eliminazione di 2-15 ore e una durata dell’effetto antipertensivo di 16-24 ore. Viene eliminato per il 50-70% per via renale. I due diuretici simil-tiazidici più utilizzati, l’indapamide e il clortalidone, hanno caratteristiche farmacologiche e farmacodinamiche non molto dissimili. Entrambi hanno un’emivita superiore rispetto all’idroclorotiazide, accanto a una maggiore durata d’azione che copre interamente le 24 ore²⁷. Una differenza sta nel tipo di metabolismo, per il 50-74% renale nel caso del clortalidone ed es-

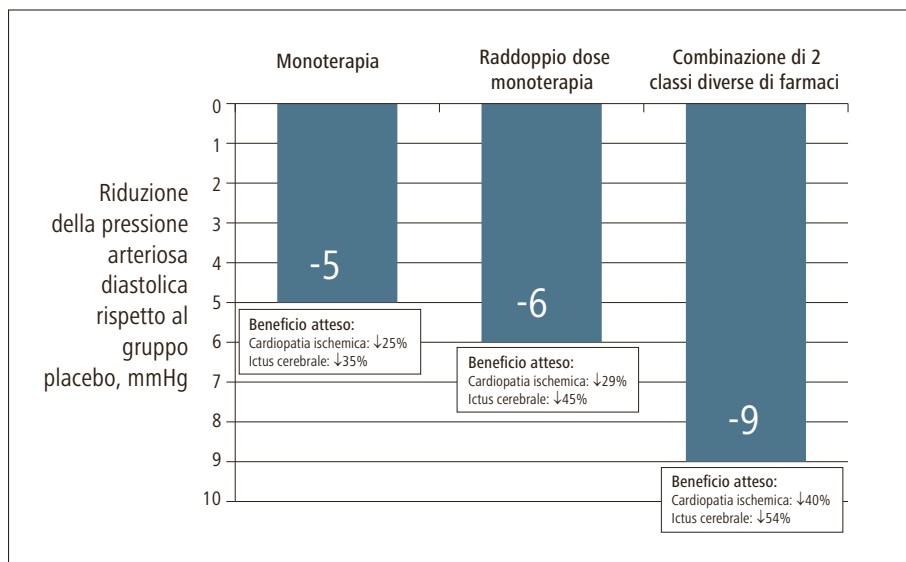


Figura 3. Benefici attesi dalla combinazione di classi farmacologiche diverse rispetto all’aumento della dose di una singola classe farmacologica²⁵.

Tabella 4. Caratteristiche farmacologiche dei principali diuretici tiazidici e simil-tiazidici.

	Emivita di eliminazione, ore	Durata effetto antipertensivo, ore	Metabolismo	Biodisponibilità orale	Legame con le proteine
Clortalidone	40-60 ore	48-72 ore	50-74% eliminato per via renale in forma immodificata	65%	75%
Idroclorotiazide	2-15 ore	16-24 ore	50-70% eliminato per via renale	70%	40%
Indapamide	16 ore	24 ore	Esteso metabolismo epatico 5-7% eliminato nelle urine in forma immodificata	100%	71-79%

senzialmente epatico per l'indapamide^{26,28,29}. I diuretici simil-tiazidici, clortalidone e indapamide, sono più potenti e hanno una durata d'azione più lunga rispetto all'idroclorotiazide, anche se in alcuni studi è stata segnalata una maggiore incidenza di effetti collaterali per il clortalidone².

Vari studi clinici e in animali da esperimento hanno dimostrato che l'indapamide esercita anche un effetto vasodilatatore diretto, evidenziabile già alla dose di 2,5 mg, cui segue l'effetto diuretico, ben dimostrabile alla dose di 5 mg e localizzato nel segmento prossimale del tubulo distale del nefrone³⁰⁻³². L'effetto vasodilatatore diretto dell'indapamide è stato ben documentato nell'animale da esperimento da Mironneau et al.³³. A livello vascolare, l'indapamide ha indotto una chiara inibizione delle correnti di calcio dall'esterno all'interno della cellula, e delle correnti di potassio dall'interno all'esterno della cellula³³. D'altra parte, in pazienti anefrici in trattamento emodialitico, l'indapamide alla dose di 2,5 mg ha indotto un calo pressorio significativo chiaramente non dovuto all'azione diuretica ma verosimilmente all'effetto vasodilatatore diretto³⁴.

La lunga durata di azione dell'indapamide è stata accuratamente documentata mediante monitoraggio intra-arterioso ambulatoriale nelle 24 ore in un gruppo di pazienti ipertesi, che hanno ripetuto il monitoraggio prima e dopo 4 mesi di follow-up³⁵. Accanto all'effetto antipertensivo, lo studio ha documentato una riduzione della massa ventricolare sinistra ecocardiografica in corso di trattamento con indapamide³⁵. Questi risultati sono stati confermati in una meta-analisi di 6 studi indipendenti, che ha mostrato una riduzione della massa ventricolare sinistra del 13,3% in corso di trattamento con indapamide³⁶.

Da segnalare anche il minore calo della potassiemia con indapamide e idroclorotiazide rispetto al clortalidone a dosi diuretiche equivalenti^{27,37}. In una Cochrane Database of Systematic Reviews, Musini et al. hanno confermato che l'idroclorotiazide e l'indapamide mostrano, rispetto al placebo, un minore calo della potassiemia e un minore incremento della glicemia rispetto a quanto osservabile con clortalidone³⁸.

In un altro studio eseguito in pazienti con insufficienza renale cronica e velocità di filtrazione glomerulare (VFG) stimata (clearance della creatinina endogena) tra 32 e gli 80 ml/min/1,73 m², l'indapamide si è associata a un aumento del 28% della VFG, contro un calo del 17% con idroclorotiazide³⁹.

Queste e altre caratteristiche dell'indapamide hanno indotto Norman M. Kaplan a titolare un Commentary su *Hypertension*: "Indapamide. Is the better diuretic for hypertension?"⁴⁰. In effetti, una vasta meta-analisi di 14 studi randomizzati aveva dimostrato che il calo pressorio con indapamide e clortalidone è significativamente maggiore (in media di 5/4 mmHg) rispetto a quello osservabile con

idroclorotiazide²⁷. Anche uno studio eseguito con monitoraggio pressorio ambulatoriale non invasivo nelle 24 ore aveva dimostrato la maggiore efficacia del clortalidone rispetto all'idroclorotiazide⁴¹. In generale, quindi, l'indapamide appare farmacologicamente e clinicamente più simile al clortalidone che all'idroclorotiazide⁴⁰.

Inoltre il National Institute for Health and Care Excellence (NICE) raccomanda che qualora si inizi o si modifichi un trattamento diuretico per l'ipertensione arteriosa, la scelta di un diuretico simil-tiazidico come l'indapamide sia preferibile rispetto a quella di un diuretico tiazidico convenzionale come idroclorotiazide (Raccomandazione 1.4.38)⁴².

Resta in discussione l'impatto prognostico specificamente legato alle differenze tra i vari farmaci diuretici in termini di durata di azione. Per esempio, un'analisi *post hoc* del Multiple Risk Factor Intervention Trial aveva dimostrato una maggiore riduzione del rischio di eventi cardiovascolari maggiori con il clortalidone rispetto all'idroclorotiazide, seppure in presenza di un maggiore calo della potassiemia e a un maggiore aumento dell'uricemia⁴³. D'altra parte, uno studio pragmatico randomizzato tra clortalidone e idroclorotiazide non è riuscito a dimostrare la superiorità del primo rispetto al secondo in termini di incidenza di eventi cardiovascolari maggiori nel corso di un follow-up medio di 2,4 anni⁴⁴.

È possibile ipotizzare che piccole differenze tra farmaci diversi in termini di durata dell'effetto antipertensivo nelle 24 ore potrebbero non comportare drastiche differenze fra i trattamenti in termine di incidenza di eventi cardiovascolari maggiori. Si tratta di un'area ancora molto aperta alla ricerca.

Tuttavia, il punto più importante in un'ottica clinica, è quello relativo alla riduzione degli eventi cardiovascolari maggiori in corso di trattamento con diuretici tiazidici o simil-tiazidici. Poiché i risultati disponibili in letteratura sono diffusi e "polverizzati" in ricerche cliniche diverse, le meta-analisi potrebbero avere un ruolo importante.

Una meta-analisi di 19 studi clinici randomizzati di confronto tra diuretici tiazidici o simil-tiazidici versus placebo o diverso trattamento attivo (figura 4) ha mostrato una più spiccata riduzione dell'incidenza degli eventi cardiaci, dell'ictus cerebrale e dello scompenso cardiaco con i diuretici simil-tiazidici rispetto ai tiazidici, con livelli altamente significativi dei valori della *p* per interazione ($p < 0,001$)⁴⁵. Spicca la riduzione del rischio di scompenso cardiaco, di ben il 43% con i diuretici simil-tiazidici contro il 29% con i tiazidici ($p < 0,001$)⁴⁵. Questi risultati sono stati confermati in un'altra vasta meta-analisi di 21 studi randomizzati su un totale di 480.000 pazienti, che ha dimostrato un'incidenza significativamente più elevata di eventi cardiovascolari complessivi e di scompenso cardiaco con diuretici tiazidici rispetto ai diuretici simil-tiazidici⁴⁶.

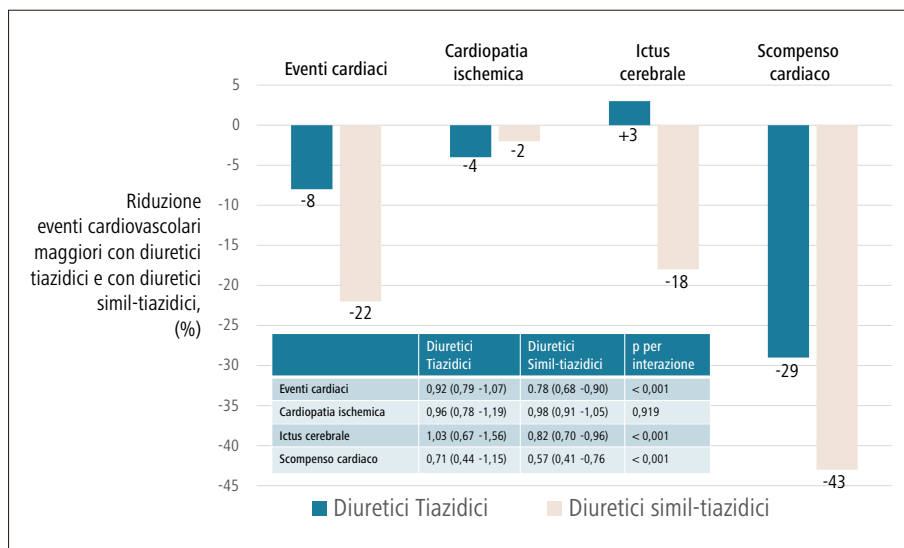


Figura 4. Meta-analisi di 19 studi clinici randomizzati di confronto tra diuretici tiazidici o simil-tiazidici versus placebo o diverso trattamento attivo. Più spiccata riduzione dell'incidenza degli eventi cardiaci, dell'ictus cerebrale e dello scompenso cardiaco con i diuretici simil-tiazidici⁴⁵.

Un'altra meta-analisi, che non aveva riscontrato differenze significative di outcome tra diuretici tiazidici e similtiazidici, è criticabile sulla base dell'inclusione in alcuni studi del diuretico amiloride in combinazione con idroclorotiazide, ma non con i diuretici similtiazidici, con conseguente potenziamento dell'effetto antipertensivo dell'idroclorotiazide⁴⁷.

La combinazione tra diuretici e ACE-inibitori

Come discusso in precedenza, le recenti LG ESH 2023 raccomandano, nella maggior parte dei pazienti, l'inizio della terapia antipertensiva con combinazioni libere o fisse tra diuretici e ACE-inibitori, così come tra altre combinazioni farmacologiche (diuretici e inibitori diretti dell'angiotensina II [sartani], diuretici e calcio-antagonisti, o calcio-antagonisti con diuretici o ACE-inibitori). Non sono invece consigliate le combinazioni tra ACE-inibitori e sartani a seguito dei risultati dello studio ONTARGET^{2,48}.

Va considerato che questa strategia consente non soltanto di raggiungere un grado di controllo ottimale della PA in un numero maggiore di pazienti rispetto alla monoterapia²⁵, ma permette anche di raggiungere l'obiettivo più rapidamente e pressoché sempre in assenza di reazioni indesiderate di tipo ipotensivo anche in pazienti con ipertensione arteriosa di grado 1².

Il raggiungimento del controllo pressorio ottimale in un più breve periodo di tempo può comportare, a cascata, vari effetti positivi quali la correzione della cosiddetta "inerzia terapeutica" del medico all'adeguamento progressivo della terapia⁴⁹, il miglioramento dell'aderenza del paziente alla terapia prescritta^{50,51} e, in ultima analisi, la riduzione delle complicanze cardiovascolari maggiori⁵². In un vasto gruppo di pazienti ipertesi che avevano presentato un'ospedalizzazione per varie ragioni nel corso del primo anno

di follow-up, l'ospedalizzazione è risultata significativamente meno frequente tra quelli che avevano iniziato la terapia con una combinazione farmacologica piuttosto che con una monoterapia⁵³. Purtroppo, non disponiamo di studi clinici controllati randomizzati che abbiano messo direttamente a confronto l'inizio del trattamento con una monoterapia rispetto a una terapia iniziale di combinazione².

In particolare, le combinazioni tra diuretici e ACE-inibitori, così come tra diuretici e sartani, sono giustificate da numerose considerazioni di natura farmacologica e clinica.

Il meccanismo di azione delle due classi farmacologiche è differente e sinergico, permettendo una notevole flessibilità nel dosaggio di entrambe le classi. La combinazione tra diuretici e ACE-inibitori è efficace anche a basse dosi, con conseguente migliore tollerabilità di entrambe le classi. Numerose rassegne della letteratura hanno concluso che le dimostrazioni cliniche dell'efficacia delle combinazioni tra diuretici e ACE-inibitori sono valide e ben documentate^{2,54}.

Dal punto di vista dell'impatto prognostico, va ricordato che gli ACE-inibitori sono risultati più efficaci di altre classi farmacologiche nella riduzione dello scompenso cardiaco e della cardiopatia ischemica mentre i diuretici sono risultati più efficaci nella riduzione dell'ictus cerebrale^{47,54}. Da segnalare il ben noto effetto protettivo esercitato dagli ACE-inibitori sull'ipopotassiemia indotta dai farmaci diuretici^{55,56}.

Il delapril

Tra gli ACE-inibitori, il delapril è un composto non sulfidrilico che presenta un'elevata affinità per i siti di legame dell'enzima di conversione a livello cardiaco, polmonare e vascolare periferico^{57,58}. Grazie alla sua spiccata lipofilità, dovuta alla porzione indanil-glici-

na, il delapril è in grado di inibire l'enzima ACE a livello tissutale in maniera più potente rispetto al captopril e all'enalapril^{57,59}. Con i dati attualmente a nostra disposizione, si può ipotizzare che i due siti dell'enzima ACE tendano a essere alla base dei principali effetti degli ACE-inibitori in modo differenziato. Come si vede nella figura 5, l'enzima ACE presenta due siti attivi, C ed N, che svolgono funzioni simili, ma con diversa specificità. Il sito C (c-ACE), situato più in vicinanza dell'estremità carbossilica COOH, è maggiormente specifico per la conversione dell'angiotensina I in angiotensina II. Il sito N (n-ACE), situato più in vicinanza dell'estremità aminica NH₂, è più specifico per la degradazione della bradichinina e della sostanza P oltre ad altre azioni catalitiche. Il blocco prevalente del sito C (c-ACE) giustifica un effetto più specifico sull'inibizione della sintesi di angiotensina II, con conseguente effetto antipertensivo, mentre un blocco prevalente del sito N (N-ACE) può indurre, d'altra parte, una maggiore frequenza di reazioni avverse indotte dall'accumulo di bradichinina (tosse secca, alterazioni del gusto, edema della glottide). Una caratteristica peculiare del delapril è il suo debole effetto di potenziamento della bradichinina rispetto ad altri ACE-inibitori, dovuto alla maggiore affinità per il sito C rispetto al sito N dell'ACE^{57,60,61}. Questa peculiarità può spiegare la minore incidenza di tosse in corso di trattamento con delapril rispetto ad altri ACE-inibitori^{60,62}. Anche l'edema angioneurotico, probabilmente la complicanza più temibile del blocco della degradazione della bradichinina, è risultato meno frequente con delapril che con altri farmaci ACE-inibitori (figura 6)⁶³.

Sia da solo che in combinazione con indapamide, il delapril viene rapidamente assorbito a livello intestinale, in assenza di effetto interferente da parte del cibo^{59,64}. Gli antiacidi potrebbero ridurre l'assorbimento intestinale del delapril⁶⁴. Poco più della metà della dose di delapril ingerita viene eliminata con le urine entro 24 ore sotto forma del metabolita delaprilat, in assenza di accumulo durante somministrazione cronica⁵⁹.

Studi con monitoraggio pressorio ambulatoriale hanno mostrato la persistenza dell'effetto antipertensivo nelle 24 ore in corso di somministrazione cronica di delapril^{65,66}. In uno studio di Omboni et al., 50 pazienti ipertesi sono stati sottoposti a monitoraggio ambulatoriale della PA prima e dopo 8 settimane di trattamento⁶⁷. Il delapril, alla dose di 30 mg, ha ridotto di 15/11 mmHg la PA ambulatoriale media durante le ore diurne, e di 10/7 mmHg la PA ambulatoriale media durante le ore notturne⁶⁷. L'effetto antipertensivo del delapril è massimale dopo 2-4 settimane di trattamento e si mantiene tale nel corso del follow-up⁶⁸.

Il delapril ha mostrato anche potenzialità antiaritmiche. Uno studio eseguito su animali di laboratorio sottoposti a infarto miocardico sperimentale ha dimostrato che il delapril è in grado di ridurre le correnti di potassio dall'esterno verso l'interno della cellula miocardica a loro volta mediate dall'accumulo intracellulare di calcio, quest'ultimo inibito dal delapril⁶⁹. Come risultato, il delapril ha prevenuto l'incremento di durata della ripolarizzazione tardiva, a sua volta fortemente correlata all'insorgenza di aritmie cardiache⁶⁹.

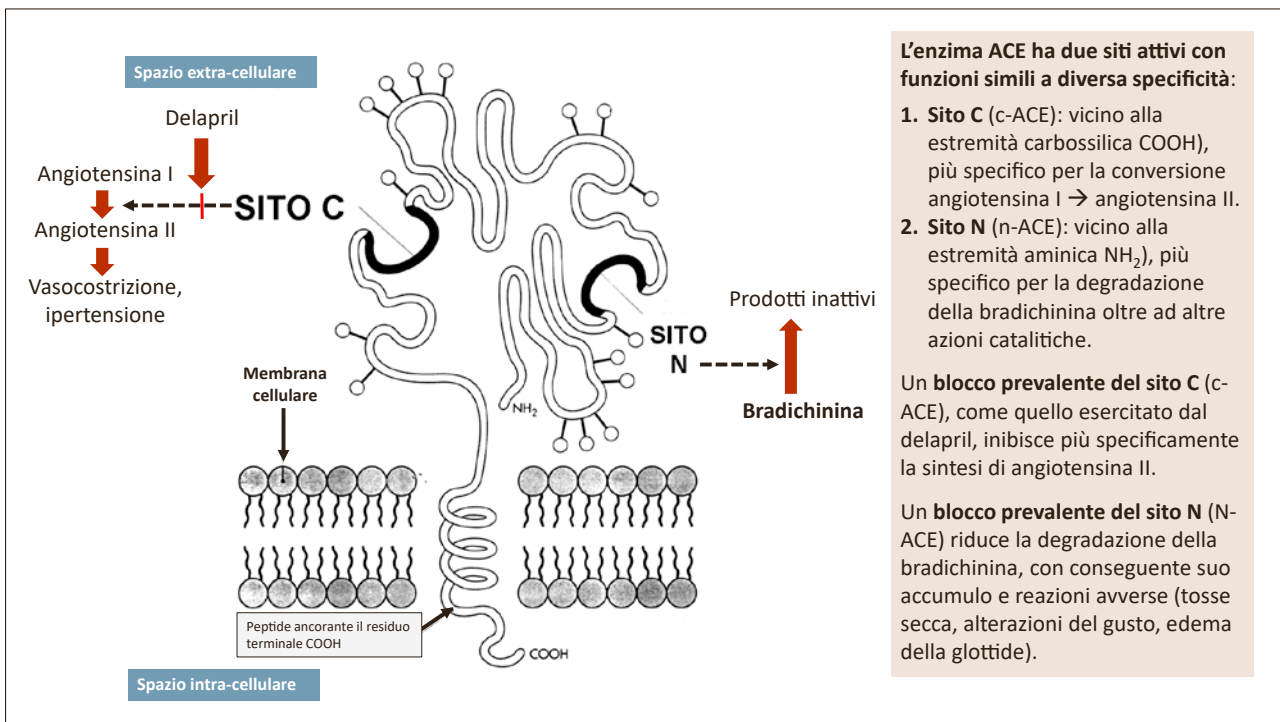


Figura 5. Struttura e specificità dei due siti attivi dell'enzima di conversione (ACE).

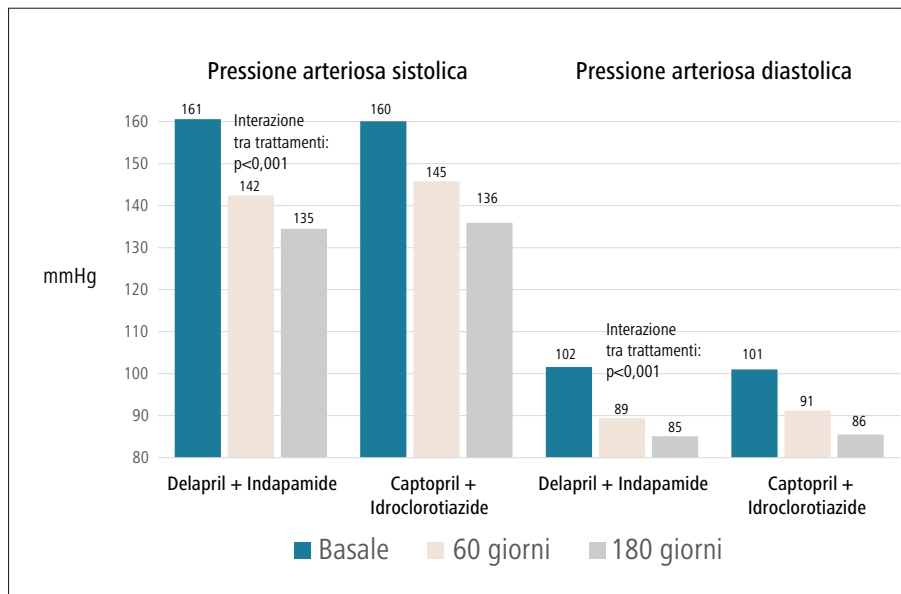


Figura 6. Rassegna sistematica e meta-analisi secondo i canoni Cochrane Database Systematic Review. Confronto tra la combinazione delapril-indapamide e captopril-idroclorotiazide in termini di effetto antiipertensivo³⁸.

La combinazione delapril e indapamide

Varie ricerche cliniche controllate hanno messo a confronto la combinazione tra delapril e indapamide con il placebo, con i singoli componenti e con altri trattamenti farmacologici^{68,70-72}.

In una meta-analisi è stata messa a confronto la combinazione tra delapril e indapamide con varie altre combinazioni tra ACE-inibitori e idroclorotiazide. Sono stati esaminati tutti gli studi pubblicati tra il 1974 e il 2010. In totale sono stati trattati 643 pazienti con la combinazione delapril-indapamide e 629 pazienti con la combinazione tra vari ACE-inibitori e idroclorotiazide. La combinazione delapril-indapamide si è associata a una più alta incidenza di pazienti normalizzati (PA diastolica ≤ 90 mmHg) o responder (riduzione della PA diastolica di almeno 15 mmHg a 1 mese o di almeno 10 mmHg a 3 mesi) rispetto alla combinazione tra vari ACE-inibitori e idroclorotiazide (rispettivamente, +32%, $p=0,024$ e +58%, $p=0,002$). L'incidenza di eventi indesiderati di entità tale da indurre la sospensione del trattamento è stata del 2,3% nel gruppo delapril-indapamide, contro il 4,8% con ACE-inibitori-idroclorotiazide⁷³.

La figura 6 mostra i risultati di un confronto tra la combinazione delapril-indapamide e captopril-idroclorotiazide in termini di efficacia antiipertensiva. Il calo pressorio è risultato statisticamente maggiore con la combinazione delapril-indapamide a 60 e a 180 giorni di trattamento sia per la PA sistolica che per la PA diastolica⁶⁸.

Generalmente, la combinazione tra delapril e indapamide alla dose di una compressa/die (30 mg + 2,5 mg) è efficace nella maggior parte dei pazienti con ipertensione di grado 2 o 3, mentre il dosaggio dimezzato

(mezza compressa, ovvero 15 mg + 1,25 mg) è generalmente efficace nei pazienti con ipertensione di grado 1⁶⁴. La combinazione è controindicata nei pazienti con grave insufficienza renale, stenosi dell'arteria renale, insufficienza epatica severa, gravidanza e allattamento, feocromocitoma, iperaldosteronismo primario, oppure iposodiemia o ipopotassiemia refratterie⁶⁴.

Idroclorotiazide e cancro

Da quasi 50 anni si discute sulla possibilità che l'ipertensione arteriosa in sé stessa possa essere associata a una maggiore incidenza di cancro⁷⁴. Più recentemente, una vasta analisi del Metabolic Syndrome and Cancer Project, eseguita su ben 577.799 soggetti di età media di 44 anni e seguiti per 12 anni, ha permesso di raccogliere 22.184 nuovi casi di cancro tra i maschi e 14.744 nuovi casi di cancro tra le femmine. Lo studio, il più vasto mai pubblicato su questo argomento, ha chiaramente dimostrato una relazione diretta e indipendente tra valori di PA e rischio di cancro a livello orale, col rettile, nei polmoni, nella vescica e nei reni, e di melanoma e di cancro alla pelle non melanoma nei maschi. Inoltre, i maschi appartenenti al quinto quintile di distribuzione della PA avevano un rischio più alto del 49% di morire per cancro rispetto a quelli del primo quintile. Tra i soggetti di sesso femminile, il rischio di mortalità era del 24% più alto nel quinto quintile rispetto al primo quintile⁷⁵. Si tratta ovviamente di dati epidemiologici che non forniscono informazioni sui potenziali meccanismi patogenetici attraverso i quali l'IA potrebbe indurre l'insorgenza di cancro.

Che la terapia antiipertensiva possa essere in qualche modo coinvolta, con alcuni tipi di farmaci, sta

emergendo in alcuni studi. Per esempio, alcune ricerche hanno suggerito un'associazione tra assunzione cronica di idroclorotiazide e aumentato rischio di cancro alle labbra⁷⁶ e di melanoma cutaneo (+22%)⁷⁶. Il rischio di neoplasie cutanee di tipo non melanoma in corso di trattamento con idroclorotiazide è risultato aumentato del 29%⁷⁷. Un altro studio ha riscontrato un'associazione tra idroclorotiazide e rischio di melanoma, ma solo nel sesso femminile⁷⁸. Nonostante questi risultati, le ultime LG ESH 2023 hanno suggerito di non considerare, per ora, il rischio di cancro come controindicazione alla somministrazione di idroclorotiazide².

Tuttavia, è anche noto che l'International Agency for Research on Cancer ha classificato l'idroclorotiazide come possibile farmaco carcinogenico⁷⁹ e pertanto i pazienti dovrebbero essere informati su tale rischio⁷⁹. L'uso dell'idroclorotiazide andrebbe inoltre riconsiderato nei pazienti con storia di carcinoma cutaneo o alle labbra⁷⁹.

La European medicines agency (Ema) ha preso una posizione molto chiara su questo aspetto, anche se forse non sufficientemente pubblicizzata e in buona parte disattesa. In una seduta risalente già a 6 anni fa, il Pharmacovigilance risk assessment committee (Prac) dell'Ema ha stabilito testualmente che «[...] esiste un meccanismo biologicamente plausibile a supporto dell'aumentato rischio di cancro cutaneo non melanoma a seguito dell'assunzione cumulativa di alte dosi di idroclorotiazide [...]». Nello stesso documento, l'Ema ha raccomandato testualmente: «I pazienti che assumono idroclorotiazide dovrebbero essere informati sui rischi di cancro cutaneo non melanoma e dovrebbero controllarsi periodicamente la cute per vedere se nascono nuove lesioni e consultare il medico per qualsiasi nuova lesione sospetta [...]». Infine, «[...] le nuove lesioni cutanee sospette dovrebbero essere prontamente esaminate anche mediante biopsia ed esame istologico». L'Ema conclude che «l'uso dell'idroclorotiazide dovrebbe essere riconsiderato in pazienti con storia di cancro cutaneo non melanoma»⁸⁰.

Le indicazioni dell'Ema sono state riprese dall'Agenzia italiana del farmaco (Aifa)⁸¹. Anche la Food and drug administration (Fda) nordamericana ha preso più recentemente un'analoga posizione sul rischio di cancro associato all'idroclorotiazide⁸².

Diuretici simil-tiazidici come il clortalidone o l'indapamide, per i quali non esiste questo tipo di rischio, dovrebbero essere quindi presi in considerazione in alternativa all'idroclorotiazide. Da questo punto di vista, uno studio eseguito su linfociti umani ha mostrato che l'indapamide non esercita effetti genotossici diretti⁸³.

Una recente meta-analisi sul potenziale effetto cancerogeno di idroclorotiazide, bendroflumetazide e indapamide ha concluso che il rischio di cancro cutaneo non melanoma è aumentato con idrocloro-

tiazide nelle popolazioni non asiatiche, mentre bendroflumetazide e indapamide non hanno mostrato un'associazione significativa con tali tipi di cancro⁸⁴.

Conclusioni

La presente rassegna ha preso in esame le numerose evidenze, in particolare quelle più recenti, sull'impiego terapeutico della combinazione tra delapril e indapamide nel trattamento dell'ipertensione arteriosa, particolarmente alla luce delle LG ESH pubblicate nel 2023². Tale combinazione è inclusa tra quelle raccomandabili dalle LG ESH come trattamento di prima scelta nei pazienti con ipertensione arteriosa. Di fatto, i tre effetti farmacologici della combinazione tra delapril e indapamide (ACE-inibizione, effetto diuretico ed effetto vasodilatatore diretto) tendono ad allineare questa combinazione allo step 2 delle più recenti LG ESH 2023 (combinazione tra 3 principi attivi). In particolare, l'indapamide, diuretico simil-tiazidico a lunga durata di azione e a effetto vasodilatatore diretto indipendente da quello diuretico, presenta caratteristiche peculiari nel panorama dei farmaci diuretici⁴⁰. D'altra parte, il delapril ha anche un ruolo peculiare nel panorama dei farmaci ACE-inibitori disponibili⁸⁵. La sua elevata lipofilia e lo scarso effetto di potenziamento sulle chinine giustificano la sua intensa azione inibitoria sull'ACE tissutale e, nello stesso tempo, il minore effetto stimolante sulla tosse. La combinazione tra questi due farmaci permette di massimizzare l'effetto antipertensivo anche a dosi relativamente più basse, con miglioramento della tollerabilità⁸⁵. Anche le recenti segnalazioni sull'incidenza di cancro cutaneo in corso di trattamento con idroclorotiazide⁷⁶⁻⁷⁸ dovrebbero essere di orientamento nella pratica clinica verso la scelta preferenziale di un diuretico simil-tiazidico come clortalidone o indapamide in sostituzione dell'idroclorotiazide.

Conflicto di interessi: l'autore ha percepito diritti d'autore da Il Pensiero Scientifico Editore - soggetto portatore di interessi commerciali in ambito medico-scientifico.

Acknowledgements: l'open access del documento è stato reso possibile grazie al contributo non condizionante di Chiesi Italia.

Bibliografia

1. Forouzanfar MH, Liu P, Roth GA, et al. Global burden of hypertension and systolic blood pressure of at least 110 to 115 mm Hg, 1990-2015. *JAMA* 2017; 317: 165-82.
2. Mancia G, Kreutz R, Brunstrom M, et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). *J Hypertens* 2023; 41: 1874-2071.

3. Verdecchia P, Angeli F. Progressi nel trattamento dell'ipertensione arteriosa. *G Ital Cardiol* 2021; 22: 253-66.
4. Verdecchia P, Angeli F, Cavallini C, et al. Quali novità nella gestione dell'ipertensione arteriosa dopo le recenti linee guida europee e nordamericane? *G Ital Cardiol* 2018; 19: 611-9.
5. Lopez AD, Mathers CD, Ezzati M, Jamison DT, Murray CJ. Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: systematic analysis of population health data. *Lancet* 2006; 367: 1747-57.
6. NCDRF Collaboration. Worldwide trends in blood pressure from 1975 to 2015: a pooled analysis of 1479 population-based measurement studies with 19.1 million participants. *Lancet* 2017; 389: 37-55.
7. Chow CK, Teo KK, Rangarajan S, et al. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in rural and urban communities in high-, middle-, and low-income countries. *JAMA* 2013; 310: 959-68.
8. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R; Prospective Studies C. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002; 360: 1903-13.
9. Flint AC, Conell C, Ren X, et al. Effect of systolic and diastolic blood pressure on cardiovascular outcomes. *N Engl J Med* 2019; 381: 243-51.
10. Choi YJ, Kim SH, Kang SH, et al. Reconsidering the cut-off diastolic blood pressure for predicting cardiovascular events: a nationwide population-based study from Korea. *Eur Heart J* 2019; 40: 724-31.
11. Rapsomaniki E, Timmis A, George J, et al. Blood pressure and incidence of twelve cardiovascular diseases: lifetime risks, healthy life-years lost, and age-specific associations in 1.25 million people. *Lancet* 2014; 383: 1899-911.
12. Verdecchia P, Reboldi G. Risk and decision making in patients with hypertension. *Lancet* 2014; 384: 562-4.
13. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists Collaboration. Pharmacological blood pressure lowering for primary and secondary prevention of cardiovascular disease across different levels of blood pressure: an individual participant-level data meta-analysis. *Lancet* 2021; 397: 1625-36.
14. Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2016; 387: 957-67.
15. Bakris G, Ali W, Parati G. ACC/AHA Versus ESC/ESH on Hypertension Guidelines: JACC Guideline Comparison. *J Am Coll Cardiol* 2019; 73: 3018-26.
16. Verdecchia P, Grossmann E, Whelton P. 2023 ESH Guidelines. What are the main recommendations? *Eur J Intern Med* 2023; 116: 1-7.
17. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018; 39: 3021-104.
18. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2018; 71: e127-e248.
19. Muntner P, Carey RM, Gidding S, et al. Potential US Population Impact of the 2017 ACC/AHA High Blood Pressure Guideline. *Circulation* 2018; 137: 109-18.
20. Wang JG, Liu L. Global impact of 2017 American College of Cardiology/American Heart Association Hypertension Guidelines: a perspective from China. *Circulation* 2018; 137: 546-8.
21. Group SR, Wright JT Jr., Williamson JD, et al. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med* 2015; 373: 2103-16.
22. Reboldi G, Angeli F, Gentile G, Verdecchia P. Benefits of more intensive versus less intensive blood pressure control. Updated trial sequential analysis. *Eur J Intern Med* 2022; 101: 49-55.
23. Fuster V. No such thing as ideal blood pressure: a case for personalized medicine. *J Am Coll Cardiol* 2016; 67: 3014-5.
24. Verdecchia P, Angeli F, Reboldi G. The lowest well tolerated blood pressure: a personalized target for all? *Eur J Intern Med* 2024; 123: 42-8.
25. Wald DS, Law M, Morris JK, Bestwick JP, Wald NJ. Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11,000 participants from 42 trials. *Am J Med* 2009; 122: 290-300.
26. Ernst ME, Fravel MA. Thiazide and the Thiazide-like diuretics: review of hydrochlorothiazide, chlorthalidone, and indapamide. *Am J Hypertens* 2022; 35: 573-86.
27. Roush GC, Ernst ME, Kostis JB, Tandon S, Sica DA. Head-to-head comparisons of hydrochlorothiazide with indapamide and chlorthalidone: antihypertensive and metabolic effects. *Hypertension* 2015; 65: 1041-6.
28. Beermann B, Groschinsky-Grind M. Clinical pharmacokinetics of diuretics. *Clin Pharmacokinet* 1980; 5: 221-45.
29. Mulley BA, Parr GD, Rye RM. Pharmacokinetics of chlorthalidone. Dependence of biological half life on blood carbonic anhydrase levels. *Eur J Clin Pharmacol* 1980; 17: 203-7.
30. Materson BJ. Insights into intrarenal sites and mechanisms of action of diuretic agents. *Am Heart J* 1983; 106(1 Pt 2): 188-208.
31. Bataillard A, Schiavi P, Sassard J. Pharmacological properties of indapamide. Rationale for use in hypertension. *Clin Pharmacokinet* 1999; 37 Suppl 1: 7-12.
32. Caruso FS, Szabadi RR, Vukovich RA. Pharmacokinetics and clinical pharmacology of indapamide. *Am Heart J* 1983; 106(1 Pt 2): 212-20.
33. Mironneau J. Indapamide-induced inhibition of calcium movement in smooth muscles. *Am J Med* 1988; 84 (1B): 10-4.
34. Acchiardo SR, Skoutakis VA. Clinical efficacy, safety, and pharmacokinetics of indapamide in renal impairment. *Am Heart J* 1983; 106(1 Pt 2): 237-44.
35. Rowlands DB, Glover DR, Young MA, Stallard TJ, Littler WA. Once daily indapamide in the treatment of the elderly and young hypertensive. *Eur J Clin Pharmacol* 1984; 27: 397-405.
36. Carey PA, Sheridan DJ, de Cordoue A, Guez D. Effect of indapamide on left ventricular hypertrophy in hypertension: a meta-analysis. *Am J Cardiol* 1996; 77: 17B-9B.
37. Peterzan MA, Hardy R, Chaturvedi N, Hughes AD. Meta-analysis of dose-response relationships for hydrochlorothiazide, chlorthalidone, and bendroflumethiazide on blood pressure, serum potassium, and urate. *Hypertension* 2012; 59: 1104-9.
38. Musini VM, Nazer M, Bassett K, Wright JM. Blood pressure-lowering efficacy of monotherapy with thiazide diuretics for primary hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 2014: CD003824.
39. Madkour H, Gadallah M, Riveline B, Plante GE, Massry SG. Indapamide is superior to thiazide in the preserva-

- tion of renal function in patients with renal insufficiency and systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1996; 77: 23B-5B.
40. Kaplan NM. Indapamide: is it the better diuretic for hypertension? *Hypertension* 2015; 65: 983-4.
 41. Ernst ME, Carter BL, Goerd CJ, et al. Comparative antihypertensive effects of hydrochlorothiazide and chlorthalidone on ambulatory and office blood pressure. *Hypertension* 2006; 47: 352-8.
 42. NICE Guideline. Hypertension in adults: diagnosis and management. Disponibile su: <https://lc.cx/MeRmFc> [ultimo accesso 30 luglio 2024].
 43. Dorsch MP, Gillespie BW, Erickson SR, Bleske BE, Weder AB. Chlorthalidone reduces cardiovascular events compared with hydrochlorothiazide: a retrospective cohort analysis. *Hypertension* 2011; 57: 689-94.
 44. Ishani A, Cushman WC, Leatherman SM, et al. Chlorthalidone vs. hydrochlorothiazide for hypertension-cardiovascular events. *N Engl J Med* 2022; 387: 2401-10.
 45. Chen P, Chaugai S, Zhao F, Wang DW. Cardioprotective effect of thiazide-like diuretics: a meta-analysis. *Am J Hypertens* 2015; 28: 1453-63.
 46. Olde Engberink RH, Frenkel WJ, van den Bogaard B, Brewster LM, Vogt L, van den Born BJ. Effects of thiazide-type and thiazide-like diuretics on cardiovascular events and mortality: systematic review and meta-analysis. *Hypertension* 2015; 65: 1033-40.
 47. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure-lowering on outcome incidence in hypertension: 5. Head-to-head comparisons of various classes of antihypertensive drugs - overview and meta-analyses. *J Hypertens* 2015; 33: 1321-41.
 48. ONTARGET Investigators; Yusuf S, Teo KK, Pogue J, et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008; 358: 1547-59.
 49. Rea F, Corrao G, Merlino L, Mancia G. Initial antihypertensive treatment strategies and therapeutic inertia. *Hypertension* 2018; 72: 846-53.
 50. Mancia G, Zamboni A, Soranna D, Merlino L, Corrao G. Factors involved in the discontinuation of antihypertensive drug therapy: an analysis from real life data. *J Hypertens* 2014; 32: 1708-15; discussion 16.
 51. Rea F, Savare L, Franchi M, Corrao G, Mancia G. Adherence to treatment by initial antihypertensive mono and combination therapies. *Am J Hypertens* 2021; 34: 1083-91.
 52. Gradman AH, Parise H, Lefebvre P, Falvey H, Lafeuille MH, Duh MS. Initial combination therapy reduces the risk of cardiovascular events in hypertensive patients: a matched cohort study. *Hypertension* 2013; 61: 309-18.
 53. Rea F, Corrao G, Merlino L, Mancia G. Early cardiovascular protection by initial two-drug fixed-dose combination treatment vs. monotherapy in hypertension. *Eur Heart J* 2018; 39: 3654-61.
 54. Borghi C, Soldati M, Bragagni A, Cicero AFG. Safety implications of combining ACE inhibitors with thiazides for the treatment of hypertensive patients. *Expert Opin Drug Saf* 2020; 19: 1577-83.
 55. Motwani JG. Combining renin-angiotensin-aldosterone system blockade with diuretic therapy for treatment of hypertension. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2002; 3: 72-8.
 56. Palmer BF. Managing hyperkalemia caused by inhibitors of the renin-angiotensin-aldosterone system. *N Engl J Med* 2004; 351: 585-92.
 57. Bevilacqua M, Vago T, Rogolino A, Conci F, Santoli E, Norbiato G. Affinity of angiotensin I-converting enzyme (ACE) inhibitors for N- and C-binding sites of human ACE is different in heart, lung, arteries, and veins. *J Cardiovasc Pharmacol* 1996; 28: 494-9.
 58. Oka Y. Delapril. *Cardiovasc Drug Rev* 1988; 6: 192-8.
 59. Razzetti R, Acerbi D. Pharmacokinetic and pharmacologic properties of delapril, a lipophilic nonsulfhydryl angiotensin-converting enzyme inhibitor. *Am J Cardiol* 1995; 75: 7F-12F.
 60. Saruta T, Nishikawa K. Characteristics of a new angiotensin converting enzyme inhibitor: delapril. *Am J Hypertens* 1991; 4 (1 Pt 2): 23S-8S.
 61. Vago T, Bevilacqua M, Conci F. Pharmacologic data reveal the heterogeneity of angiotensin-converting enzyme according to its source (lung versus heart). *Am J Cardiol* 1995; 75: 7F-13F.
 62. Ogihara T, Mikami H, Katahira K, Otsuka A. Comparative study of the effects of three angiotensin converting enzyme inhibitors on the cough reflex. *Am J Hypertens* 1991; 4 (1 Pt 2): 46S-51S.
 63. Noguchi Y, Murayama A, Esaki H, et al. Angioedema caused by drugs that prevent the degradation of vasoactive peptides: a pharmacovigilance database study. *J Clin Med* 2021; 10: 5507.
 64. Cavalieri L, Cremonesi G. Delapril plus indapamide: a review of the combination in the treatment of hypertension. *Clin Drug Investig* 2007; 27: 367-80.
 65. Acanfora D, Lowenthal DT, Furgi G, et al. Effects of delapril in combination with indapamide on blood pressure and left ventricular mass in elderly hypertensive patients. *Am J Ther* 1998; 5: 17-23.
 66. Rosiello G, Tozzi N, Sarno D. Evaluation of antihypertensive efficacy of delapril plus indapamide assessed by ambulatory blood pressure monitoring. *High Blood Press* 1994; 3 (Suppl 4): 46-50.
 67. Ombroni S, Fogari R, Mancia G. A smooth blood pressure control is obtained over 24 h by delapril in mild to moderate essential hypertensives. *Blood Press* 2001; 10: 170-5.
 68. Agabiti-Rosei E, Rizzoni D; DIMS II (Delapril-Indapamide Multicenter Study II). Evaluation of the efficacy and tolerability of the combination delapril plus indapamide in the treatment of mild to moderate essential hypertension: a randomised, multicentre, controlled study. *J Hum Hypertens* 2003; 17: 139-4.
 69. Thireau J, Zalvidea S, Meschin P, Pasquie JL, Aimond F, Richard S. ACE inhibitor delapril prevents Ca²⁺-dependent blunting of IK1 and ventricular arrhythmia in ischemic heart disease. *Curr Mol Med* 2015; 15: 642-51.
 70. Acanfora D, Lowenthal DT, Furgi G, et al. The effects of delapril in combination with indapamide on glomerular filtration rate in elderly hypertensive patients. *Am J Ther* 1997; 4: 405-8.
 71. Cremonesi G, Cavalieri L, Bacchelli S, et al. Efficacy and tolerability of delapril plus indapamide versus lisinopril plus hydrochlorothiazide combination treatments in mild to moderate hypertension: a multicenter, randomized clinical study. *Curr Ther Res Clin Exp* 2003; 64: 290-300.
 72. Cremonesi G, Cavalieri L, Cikes I, et al. Fixed combinations of delapril plus indapamide vs fosinopril plus hydrochlorothiazide in mild to moderate essential hypertension. *Adv Ther* 2002; 19: 129-37.
 73. Circelli M, Nicolini G, Egan CG, Cremonesi G. Efficacy and safety of delapril/indapamide compared to different ACE-inhibitor/hydrochlorothiazide combinations: a meta-analysis. *Int J Gen Med* 2012; 5: 725-34.
 74. Dyer AR, Stamler J, Berkson DM, Lindberg HA, Stevens E. High blood-pressure: a risk factor for cancer mortality? *Lancet* 1975; 1: 1051-6.

75. Stocks T, Van Hemelrijck M, Manjer J, et al. Blood pressure and risk of cancer incidence and mortality in the Metabolic Syndrome and Cancer Project. *Hypertension* 2012; 59: 802-10.
76. Pottegard A, Hallas J, Olesen M, et al. Hydrochlorothiazide use is strongly associated with risk of lip cancer. *J Intern Med* 2017; 282: 322-31.
77. Pedersen SA, Gaist D, Schmidt SAJ, Holmich LR, Friis S, Pottegard A. Hydrochlorothiazide use and risk of nonmelanoma skin cancer: A nationwide case-control study from Denmark. *J Am Acad Dermatol* 2018; 78: 673-81 e9.
78. Rouette J, Yin H, Pottegard A, Nirantharakumar K, Azoulay L. Use of hydrochlorothiazide and risk of melanoma and nonmelanoma skin cancer. *Drug Saf* 2021; 44: 245-54.
79. Faconti L, Ferro A, Webb AJ, et al. Hydrochlorothiazide and the risk of skin cancer. A scientific statement of the British and Irish Hypertension Society. *J Hum Hypertens* 2019; 33: 257-8.
80. European Medical Agency. Hydrochlorothiazide – Skin cancer. 2018. p. 7-8.
81. AIFA. Agenzia Italiana del Farmaco. 2018. Nota informativa importante su idroclorotiazide. Disponibile su: <https://lc.cx/f4F8UF> [ultimo accesso 30 luglio 2024].
82. Food and Drug Administration. 2020. FDA approves label changes to hydrochlorothiazide to describe small risk of non-melanoma skin cancer. Disponibile su: <https://lc.cx/9z-ep> [ultimo accesso 30 luglio 2024].
83. Avuloglu-Yilmaz E, Yuzbasioglu D, Unal F. Assessment of the genotoxic effects of antihypertensive drug active ingredient indapamide in human lymphocytes. *Drug Chem Toxicol* 2023; 46: 297-303.
84. Shao SC, Lai CC, Chen YH, Lai EC, Hung MJ, Chi CC. Associations of thiazide use with skin cancers: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med* 2022; 20: 228.
85. Gonzalez-Juanatey JR, Cordero A. Benefits of delapril in hypertensive patients along the cardiovascular continuum. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2013; 11: 271-81.