

<sup>1</sup>Katedra Nadciśnienia Tętniczego i Diabetologii Akademii Medycznej w Gdańsku<sup>2</sup>Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Nadciśnienia Tętniczego Akademii Medycznej w Warszawie

# Miejsce doksazosyny w leczeniu chorych z nadciśnieniem tętniczym

## The Role of Doxazosin in the Therapy of Hypertension

### Summary

The article addresses doubts regarding safety of the use of doxazosin —  $\alpha_1$ -adrenergic receptor antagonist — in the therapy of hypertension. According to the recent statement from FDA, doxazosin still remains a valuable choice for hypertensives with benign prostate hypertrophy as well as metabolic disturbances.

**key words:** doxazosin, heart failure, benign prostate hypertrophy, metabolic disturbances


*Arterial Hypertension 2001, vol. 5, no 3, pages 207–209.*

Najnowsze zalecenia krajowe (PTNT 2000) i międzynarodowe (WHO/ISH 1999) umieszczają preparaty blokujące receptory  $\alpha_1$ -adrenolityczne wśród leków pierwszego rzutu w terapii nadciśnienia tętniczego, obok  $\beta$ -adrenolityków, leków moczopędnych, leków blokujących kanał wapniowy, inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE — *angiotensin-converting enzyme*) i antagonistów receptora angiotensyny II. Wszystkie zalecenia podkreślają, że  $\alpha_1$ -adrenolityki są lekami z wyboru w przypadku współistnienia nadciśnienia tętniczego z łagodnym rozrostem serca. Dodatkowo, istotną zaletą tej grupy leków jest korzystny wpływ na profil metaboliczny: obniżanie stężenia cholesterolu całkowitego, cholesterolu frakcji LDL i triglicerydów oraz wzrost stężenia cholesterolu frakcji HDL. Leki te poprawiają tolerancję glukozy i zwiększają wrażliwość tkanek na insulinę. Z tego względu  $\alpha_1$ -adrenolityki są również zalecane,

gdym nadciśnieniu towarzyszą zaburzenia tolerancji węglowodanów czy dyslipidemia.

Pewne kontrowersje związane z bezpieczeństwem stosowania doksazosyny w leczeniu chorych z nadciśnieniem tętniczym wzbudziły wyniki badania ALLHAT (*Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial*), które jest sponsorowane przez *National Heart, Lung and Blood Institute* (NHLBI) i uczestniczy w nim 625 ośrodków ze Stanów Zjednoczonych, Kanady i Puerto Rico. Zasadniczym celem badania (pierwotnym kryterium zakończenia badania) jest znalezienie odpowiedzi na pytanie, czy nowsze leki przeciwnadciśnieniowe ( $\alpha_1$ -adrenolityki, blokery kanału wapniowego i inhibitory ACE) są skuteczniejsze niż diuretyki w prewencji śmiertelnych zdarzeń wieńcowych i zawałów serca niezakończonych zgonem. Randomizacją objęto ponad 42 tys. chorych w wieku powyżej 55 rż. (śr. 67 lat) z grupy wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego. Warunkiem włączenia do badania było występowanie co najmniej jednego z następujących kryteriów: choroba wieńcowa (w tym również stan po zawale serca), cukrzyca, stężenie cholesterolu HDL < 35 mg%, przerost lewej komory mięśnia sercowego lub palenie tytoniu. Randomizację chorych zakończono w styczniu 1998 roku, a planowany okres obserwacji wynosił 4 — 8 lat. W dniu 24 stycznia 2000 roku ogłoszono decyzję o przedwczesnym zakończeniu badania w ramieniu doksazosyny. Uzasadniając tę decyzję, NHLBI kierował się dwoma przesłankami. Po pierwsze, wstępna analiza wyników w grupach otrzymujących diuretyk (chlortalidon) i doksazosynę wykazała bardzo zbliżoną częstość pierwotnych kryteriów zakończenia badania — śmiertelnych zdarzeń wieńcowych i zawałów serca niezakończonych zgonem. Opierając się na wynikach analizy statystycznej, uznano, że jest mało prawdopodobne, aby kontynuacja badania umożliwiła wykazanie przewagi któregośkolwiek z leków w prewencji zdarzeń wymienionych jako

Adres do korespondencji: prof. dr hab. med. Krzysztof Narkiewicz  
Katedra Nadciśnienia Tętniczego i Diabetologii  
Akademia Medyczna w Gdańsku  
ul. Dębinki 7, 80–211 Gdańsk  
tel.: (058) 349–25–44, 341–74–81, faks: (058) 341–74–81  
e-mail: knark@amg.gda.pl

 Copyright © 2001 Via Medica, ISSN 1428–5851

pierwotne kryteria zakończenia badania. Po drugie, w grupie chorych otrzymujących doksazosynę częściej obserwowano zastoinową niewydolność krążenia niż w grupie pacjentów przyjmujących diuretyk. Bezpośrednio po ogłoszeniu tej decyzji trudno było znaleźć wytłumaczenie, dlaczego wzrost częstości niewydolności krążenia (obciążonej olbrzymią śmiertelnością) nie prowadził do różnic w częstości śmiertelnych incydentów wieńcowych i zawałów serca niezakończonych zgonem (pierwotne kryteria zakończenia badania). Należy podkreślić, że decyzja komisji monitorującej wyniki badania ALLHAT (*Data and Safety Monitoring Board*), która zdecydowała o wcześniejszym zakończeniu ramienia z doksazosyną w styczniu 2000 roku nie była jednomyślna.

Decyzja o przedwczesnym zakończeniu jednego z ramion badania ALLHAT wzbudziła bardzo wiele emocji. Pojawiły się nawet pojedyncze głosy, że doksazosynę ze względu na jej „szkodliwość” powinno się wycofać z leczenia chorych z nadciśnieniem tętniczym. Tymczasem żadne z towarzyszów naukowych zajmujących się nadciśnieniem tętniczym nie zmieniło stanowiska dotyczącego roli  $\alpha_1$ -adrenolityków w terapii hipotensyjnej. Wynikało to z obawy przed podjęciem zbyt pochopnej decyzji oraz konieczności poznania opinii FDA (*Food and Drug Administration*) — instytucji dopuszczającej doksazosynę do leczenia osób z nadciśnieniem tętniczym i łagodnym rozrostem stercza. W dniu 24 maja 2001 roku odbyło się specjalne posiedzenie komisji FDA (*Cardiovascular and Renal Drugs Advisory Committee*) poświęcone bezpieczeństwu stosowania doksazosyny, na którym poruszono wiele wątpliwości związanych z badaniem ALLHAT.

Po pierwsze, podkreślono, że nie można mówić o szkodliwości doksazosyny, ponieważ w badaniu ALLHAT nie stosowano placebo. Rezultaty badania SHEP (*Systolic Hypertension in the Elderly Program*) wykazały, że ryzyko wystąpienia niewydolności serca u chorych z nadciśnieniem tętniczym otrzymujących placebo było dwukrotnie większe w porównaniu z chorymi otrzymującymi diuretyk. Można zatem jedynie powiedzieć, że doksazosyna w porównaniu z diuretykiem była mniej skuteczna w prewencji niewydolności krążenia (wtórne kryterium zakończenia badania). Pośrednio o braku szkodliwości  $\alpha_1$ -adrenolityków na przebieg kliniczny niewydolności serca świadczą wyniki badania VHeFT-I (*Vasodilator-Heart Failure Trial I*). Stosowanie prazosyny w tym badaniu nie zmniejszało, ale również nie zwiększało ryzyka zgonu chorych z niewydolnością serca.

Po drugie, wielu chorych przed włączeniem do badania ALLHAT przeżyło zawał serca i było leczonych diuretykami, które są lekami pierwszego rzutu nie tylko w terapii nadciśnienia tętniczego, ale również niewydolności serca. Zgodnie z protokołem badania, randomizacja do ramienia z doksazosyną powodowała konieczność nagłego odstawienia wcześniej przyjmowanych leków przeciwnadciśnieniowych (także diuretyku), co mogło ujawnić wcześniejszą dysfunkcję lewej komory maskowaną przyjmowaniem leków moczopędnych. Może świadczyć o tym bardzo wczesny, bezpośrednio po włączeniu do badania, wzrost ryzyka wystąpienia niewydolności serca u chorych otrzymujących doksazosynę.

Po trzecie, w przypadku braku skuteczności hipotensyjnej pierwszego leku, w badaniu ALLHAT dołączano atenolol, rezerpinę, klonidynę lub hydralazynę. Żaden z tych preparatów nie jest zalecany w leczeniu niewydolności serca. Należy zauważyć, że dyskusyjne jest wykorzystanie rezerpiny, klonidyny czy hydralazyny jako leku drugiego rzutu w terapii przeciwnadciśnieniowej.

Po czwarte, przedstawiono analizę 84 randomizowanych badań dotyczących leczenia nadciśnienia tętniczego lub łagodnego rozrostu stercza z zastosowaniem doksazosyny. W badaniach poddanych ocenie chorzy otrzymywali doksazosynę lub placebo czy inny preparat: diuretyk,  $\beta$ -adrenolityk, bloker kanału wapniowego lub inhibitor ACE. Łącznie doksazosynę podawano 5281 pacjentom. Niewydolność serca wystąpiła u 0,17% chorych otrzymujących doksazosynę, co nie różni się od zachorowalności w grupie otrzymującej diuretyk (0,21%). Nie stwierdzono także różnic w częstości udaru mózgu i zawału serca pomiędzy chorymi leczonymi doksazosyną a osobami otrzymującymi leki z innych grup lub placebo. Wyniki te przedstawił prof. Thomas Pickering podczas ostatniego zjazdu *European Society of Hypertension* w Mediolanie w czerwcu 2001 roku.

W dniu 24 maja 2001 roku zespół ekspertów FDA na podstawie dotychczasowych badań nad doksazosyną uznał, że należy utrzymać dotychczasowe wskazania terapeutyczne dla tego leku, choć zwracano uwagę na możliwość ujawnienia się objawów niewydolności serca w pewnej grupie chorych z nadciśnieniem tętniczym otrzymujących doksazosynę.

W najbliższych miesiącach należy spodziewać się kolejnych analiz i omówień wyników badania ALLHAT oraz innych prób klinicznych z doksazosyną. Preparaty te pozostają lekami z wyboru u chorych z nadciśnieniem tętniczym i łagodnym rozrostem stercza, a ich korzystny

wpływ na gospodarkę węglowodanową i lipidową przemawia za stosowaniem u chorych z zaburzeniami metabolicznymi. Badanie ALLHAT wykazało, że leków tych nie powinno się stosować w monoterapii u chorych obciążonych ryzykiem występowania dysfunkcji lewej komory. Należy jednak podkreślić, że terapia osób z nadciśnieniem tętniczym wyłącznie jednym lekiem jest w wielu przypadkach nieskuteczna i większość chorych wymaga stosowania przynajmniej dwóch leków przeciwnadciśnieniowych (zwykle w połączeniu z diuretykiem) w celu uzyskania zadowalającej kontroli ciśnienia tętniczego. Warto podkreślić, że  $\alpha_1$ -adrenolityki mogą być łączone z preparatami ze wszystkich innych podstawowych grup leków przeciwnadciśnieniowych, co warunkuje ich dużą przydatność w terapii skojarzonej.

## Streszczenie

Przedstawiono najnowsze opinie dotyczące bezpieczeństwa stosowania doksazosyny — leku z grupy antagonistów receptorów  $\alpha_1$ -adrenergicznych. Zgodnie z opublikowaną ostatnią opinią FDA, doksazosyna pozostaje nadal przydatnym lekiem w terapii nadciśnienia tętniczego, zwłaszcza u osób z towarzyszącym łagodnym rozrostem stercza i zaburzeniami metabolicznymi.

**słowa kluczowe:** doksazosyna, niewydolność serca, łagodny rozrost stercza, zaburzenia metaboliczne  
*Nadciśnienie Tętnicze 2001, tom 5, nr 3, strony 207–209.*

## Piśmiennictwo

1. Davis B.R., Cutler J.A., Gordon D. i wsp.: Rationale and design of the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *Am. J. Hypertens.* 1996, 9, 342–360.
2. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major cardiovascular events in hypertensive patients randomized to doxazosin versus chlorothalidone. *JAMA* 2000, 283, 1967–1975.
3. Lasagna L.: Diuretics versus alpha-blockers for treatment of hypertension. *JAMA* 2000, 283, 2013–2014.
4. Messerli F.H.: Implications of discontinuation of doxazosin arm of ALLHAT. *Lancet* 2000, 355, 863.
5. Hansson L.: First-line antihypertensive therapy. *Lancet* 2000, 356, 508–509.
6. Kostis J., Davis B.R., Cutler i wsp.: Prevention of heart failure by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. *JAMA* 1997, 278, 212–216.
7. Cohn J., Archibald D.G., Ziesche S. i wsp.: Effects of vasodilator therapy on mortality in chronic congestive heart failure. Results of a Veterans Administration Cooperative Study. *N. Engl. J. Med.* 1986, 314, 1547–1552.
8. Pickering T., Walmsley P.: Incidence of selected cardiovascular events from comparative trials of doxazosin standard or doxazosin GITS. *J. Hypertens.* 2001, 19 (supl. 2), S241.