

## L'impiego della doxazosina nell'approccio clinico al paziente iperteso

**Stefano Taddei**

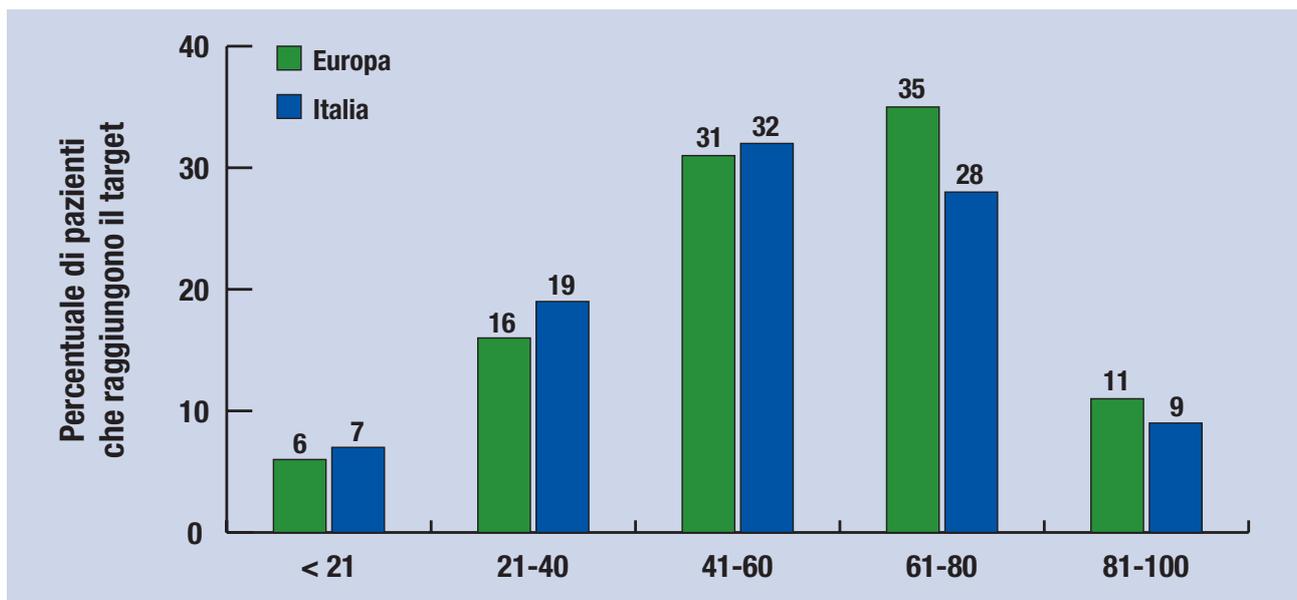
Dipartimento di Medicina Interna, Università di Pisa

### La normalizzazione della pressione arteriosa è un obiettivo difficile

Gli studi epidemiologici dimostrano che i valori di pressione arteriosa mostrano una relazione lineare con gli eventi cardiovascolari<sup>1,2</sup>. È importante notare che la relazione rimane la stessa sia per valori di pressione arteriosa sopra e sotto 140-90 mmHg, la così detta soglia di normalità. Infatti i risultati dello studio di Framingham dimostrano chiaramente che esiste una stratificazione del rischio cardiovascolare al di sotto di 140-90 mmHg. La relazione tra valori di pressione arteriosa ed eventi viene completata dall'evidenza clinica ottenuta con gli studi di intervento che indica che la riduzione dei valori pressori è associata a una parallela riduzione del rischio cardiovascolare<sup>3</sup>. Questo rapporto è particolarmente stringente per l'ictus. Sulla base degli studi clinici controllati del passato è stato dimostrato che una riduzione di circa 10 mmHg per la pressione arteriosa sistolica e di circa

5 mmHg per la pressione arteriosa diastolica si associa ad una riduzione del rischio relativo di ictus del 38% che è esattamente sovrapponibile al beneficio atteso sulla base degli studi epidemiologici. Per quanto riguarda la cardiopatia ischemica, invece, gli stessi studi dimostrano che di fronte a un beneficio atteso di circa il 25%, è stata osservata una riduzione di infarto del miocardio di circa il 16%, ad indicare che la riduzione della pressione arteriosa è elemento determinante, ma non esclusivo, per ridurre il rischio coronarico<sup>3</sup>.

Che la riduzione della pressione arteriosa sia il fondamentale meccanismo di beneficio sul rischio cardiovascolare del paziente iperteso è confermato anche dalle varie linee guida che in genere sono concordi nel sostenere la necessità di ridurre la pressione arteriosa sotto valori ben precisi, quali < 140-90 mmHg negli ipertesi non complicati e < 130-80 mmHg negli ipertesi ad alto rischio cardiovascolare (cioè con danno d'organo, diabete, sindrome metabolica, presenza di 3 fattori di rischio o patologia associata)<sup>4</sup>.



**Figura 1**

La Figura mostra la percentuale di pazienti ben controllati dalla terapia antiipertensiva (target pressorio < 140-90 mmHg) in Europa e in Italia dai Medici di Medicina Generale. Lo stesso risultato è ottenuto dagli specialisti<sup>4-6</sup>.

Sulla base di queste indicazioni, la terapia del paziente iperteso sarebbe piuttosto semplice. Infatti sarebbe sufficiente "pescare" nel paniere dei farmaci antipertensivi che abbiamo a disposizione fino a raggiungere il livello ottimale di pressione arteriosa. In realtà, nella pratica clinica la situazione è ben differente. I vari studi epidemiologici infatti indicano chiaramente che in nessun paese del mondo il controllo efficace dei valori pressori (inteso come < 140-90 mmHg) supera il 35% della popolazione dei pazienti ipertesi<sup>5</sup> (Fig. 1). In Italia la situazione è analoga in quanto sia negli ambulatori di Medicina Generale, che in quelli della medicina specialistica e perfino negli ambulatori dei centri "Ipertensione" siamo lontanissimi da un controllo efficace dei valori pressori<sup>6</sup>. E questo non perché la classe medica non è preparata a fronteggiare questo problema, ma in realtà perché non è assolutamente facile normalizzare la pressione arteriosa, soprattutto la pressione arteriosa sistolica.

Pertanto se la terapia dell'ipertensione arteriosa si basa sulla sola necessità di ridurre i valori pressori indipendentemente da quale farmaco venga somministrato, e se in ogni caso la maggior parte dei pazienti ipertesi necessita di una terapia di associazione (spesso costituita da 3 farmaci) in quanto la monoterapia tende a ridurre i valori pressori non oltre il 30% dei pazienti, ha senso parlare di farmaco di prima scelta e soprattutto di scelta ragionata dei farmaci da impiegare nell'ipertensione arteriosa?

Pertanto il buon medico deve essere chiamato a saper gestire i farmaci antipertensivi che ha a disposizione, tenendo conto dell'efficacia antipertensiva, della tollerabilità, della possibilità di interazioni positive con gli altri farmaci antipertensivi e delle proprietà ancillari, quali gli effetti sul profilo metabolico o sulle patologie associate.

## Ruolo della doxazosina nel trattamento del paziente iperteso

La doxazosina è un farmaco alfa-1 antagonista che utilizziamo da molti anni per la terapia dell'ipertensione arteriosa<sup>7</sup>. Questo farmaco ha sempre incontrato il favore della classe medica dimostrando la propria efficacia sul "campo" e cioè nella pratica clinica quotidiana. Esaminiamo ora le caratteristiche farmacologiche e cliniche della doxazosina in modo da sottolineare i suoi punti di forza e le modalità di impiego per poter continuare ad utilizzare al meglio questo importante presidio farmacologico.

## Farmacologia

Perché un farmaco che blocca i recettori alfa-1 adrenergici abbassa la pressione e perché è necessario utilizzare un antagonismo selettivo? I recettori alfa-1 mediano la vasocostrizione indotta dalla noradrenalina e pertanto la doxazosina agisce sui valori di pressione arteriosa in quanto determina vasodilatazione periferica. In genere un vasodilatatore puro non può essere utilizzato in monoterapia in quanto la riduzione delle resistenze periferiche determina un'attivazione riflessa del sistema nervoso simpatico (SNS) che agisce sia direttamente che attraverso un'attivazione del sistema renina-angiotensina (SRA). Nel caso della doxazosina, il blocco selettivo dei recettori alfa-1 lascia esposti i recettori alfa-2 che a livello presinaptico inibiscono la neurotra-

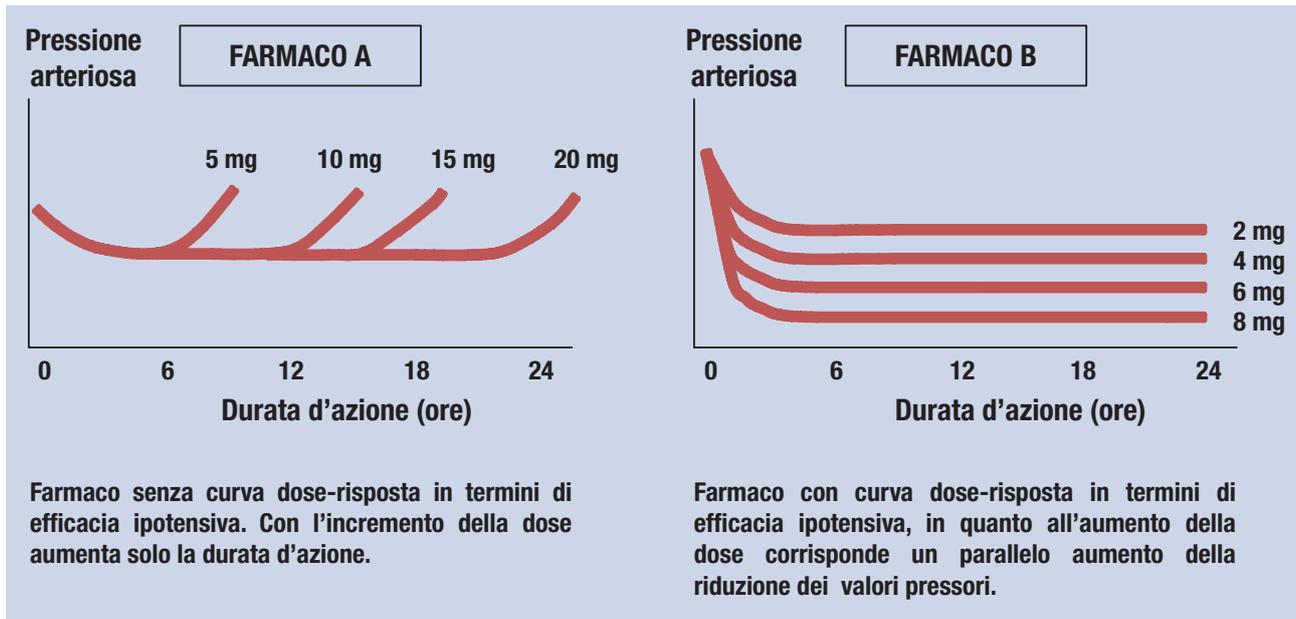
smissione simpatica (e cioè il release di noradrenalina). Pertanto, quando noi somministriamo la doxazosina, l'attivazione riflessa del SNS provocata dalla vasodilatazione determina un aumento del release di noradrenalina che viene inibita dalla stimolazione dei recettori alfa-2 presinaptici<sup>8</sup>. Ovviamente, quando la doxazosina è somministrata in associazione a un farmaco che blocca il SRA o a un beta-bloccante, l'attivazione riflessa del SNS viene ulteriormente antagonizzata.

Il farmaco ha un effetto antipertensivo graduale con un tempo di picco di 3-4 ore e un'emivita di circa 11 ore. Questi parametri consentono alla doxazosina di poter essere utilizzata in mono-somministrazione in quanto il farmaco consente un'ottimale copertura delle 24 ore senza particolari e/o indesiderate fluttuazioni dell'efficacia clinica durante la giornata (ad es. spiccata ipotensione al tempo di picco e perdita di efficacia verso la 24<sup>a</sup> ora).

## Efficacia antipertensiva

L'efficacia antipertensiva della doxazosina è ben documentata. Il farmaco determina una riduzione dei valori pressori in linea con quella ottenuta con le maggiori classi di farmaci antipertensivi, inclusi i diuretici, i beta-bloccanti, gli ACE-inibitori e i calcio-antagonisti<sup>7</sup>. Nell'utilizzo della doxazosina bisogna tener presente la sua "ampia" curva dose-risposta. I farmaci antipertensivi infatti hanno caratteristiche diverse per quanto riguarda la dose ottimale di utilizzo (Fig. 2). Alcuni farmaci (essenzialmente gli ACE-inibitori, ma anche in parte gli AT-1 antagonisti) sono caratterizzati da una curva dose-risposta piatta: all'aumento della dose corrisponde solo un aumento della durata d'azione e non dell'efficacia. Pertanto, con questi farmaci non è necessario utilizzare basse dosi (anche se presenti in farmacopea) in quanto la dose ottimale è titolata non tanto sulla potenza, ma sulla durata d'azione. Altre classi di farmaci (calcio antagonisti, diuretici, alfa-1 antagonisti) hanno invece una vera curva dose-risposta e cioè le basse dosi sono già sufficienti per determinare una completa copertura delle 24 ore, mentre con l'aumento della dose si può ottenere un maggior effetto antipertensivo. Quanto si può salire con la dose? In genere fino alla comparsa di effetti collaterali clinicamente rilevanti, che molto spesso aumentano in modo esponenziale con le dosi elevate dei farmaci. Per quanto riguarda il range di utilizzo, mentre la progressione con un farmaco come l'amlodipina è più semplice in quanto la posologia varia tra 2,5, 5 e 10 mg/die, la posologia della doxazosina è più ampia in quanto il range di efficacia del farmaco va dai 2 ai 16 mg. Ovviamente il range più ampio è un vantaggio per l'impiego clinico del farmaco purché il medico ne sia cosciente. Ad es., se la somministrazione di 2 mg di doxazosina non determina una soddisfacente riduzione dei valori pressori non è perché il farmaco non funziona, ma più probabilmente perché la dose è bassa e quindi prima di cambiare farmaco è più razionale aumentare il dosaggio, ricordando, come regola generale, che per valutare l'efficacia massima di un farmaco antipertensivo è necessario aspettare 1-3 mesi. Tuttavia bisogna ricordare che le dosi ottimali di doxazosina oscillano tra 2-8 mg, mentre le dosi superiori, che possono determinare un'attivazione riflessa del SNS e del SRA, devono essere considerate solo per la terapia di associazione.

Possiamo considerare la doxazosina quale farmaco di prima scel-



### Figura 2

I farmaci descritti come "FARMACO A" sono caratterizzati da una curva dose-risposta piatta. Infatti l'aumento della dose (da 5 a 20 mg) non determina un aumento della riduzione della pressione arteriosa, ma solo una miglior copertura delle 24 ore. Pertanto i farmaci con queste caratteristiche devono essere somministrati a dosaggio pieno. Al contrario, i farmaci descritti come "FARMACO B" hanno una emivita sufficientemente lunga per coprire le 24 ore (sia per caratteristiche farmacocinetiche che per l'utilizzo di sistemi di "slow release") anche alle basse dosi e pertanto possono essere somministrati a diverso dosaggio. La doxazosina è un farmaco che appartiene a questo gruppo.

ta? In effetti per molti anni questo farmaco è stato incluso dalle varie linee guida tra i farmaci di prima scelta per il trattamento dell'ipertensione arteriosa. Tuttavia i risultati di un braccio dello studio ALLHAT (*Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial*)<sup>9</sup> (nel quale si paragonava l'efficacia della doxazosina con il diuretico clortalidone) hanno indicato che il farmaco alfa-1 bloccante presentava una maggior incidenza di insorgenza di scompenso cardiaco rispetto al diuretico, nonostante non vi fosse alcuna differenza sull'endpoint primario (infarto del miocardio fatale e non fatale e mortalità totale). L'interpretazione di questi risultati è sempre stata dubbia, in quanto la diagnosi di scompenso era eseguita sulla base della sintomatologia, che ovviamente poteva trovare un maggior beneficio dalla terapia con diuretico senza per altro modificare la prognosi dei pazienti. È ragionevole ritenere che la lunga esperienza clinica con questo farmaco, inclusi i pazienti trattati in monoterapia, debba assolutamente tranquillizzare sull'utilizzo clinico della doxazosina.

## Associazioni razionali con la doxazosina

La terapia di associazione è fondamentale per ottenere la normalizzazione dei valori pressori nel paziente iperteso. Tuttavia è importante ricordare che la monoterapia consente il raggiungimento della normotensione (cioè valori pressori < 140-90 mmHg) solo nel 50% dei pazienti circa<sup>4</sup>. Questa percentuale si riduce poi ulteriormente se è richiesto un controllo pressorio più efficace (cioè valori pressori < 130-80 mmHg).

La terapia di associazione è quindi rivolta a tutti quei pazienti nei quali non si riesce a ottenere la normalizzazione dei valori pressori con la monoterapia. Nel paziente con ipertensione di grado I-II

(lieve-moderata), l'associazione razionale di due principi terapeutici migliora in modo significativo la risposta ipotensiva in quanto circa il 75-80% dei pazienti risponde ad un'associazione di 2 differenti agenti farmacologici<sup>4</sup>. Infatti l'associazione di due farmaci antipertensivi, se eseguita in modo razionale, porta ad un effetto di potenziamento ottenendo un'efficacia antipertensiva decisamente superiore alla somma dell'efficacia dei singoli composti, in quanto, in tal modo, è possibile bloccare alcuni meccanismi riflessi omeostatici e minimizzare gli effetti collaterali. A questo proposito alcuni studi clinici hanno dimostrato che gli effetti avversi sono meno frequenti con basse dosi di due differenti farmaci che con alte dosi di un solo composto. Questo dato è di estrema importanza in quanto il 30-40% dei pazienti sospende la terapia a causa di effetti collaterali, e questo non accade se si utilizzano associazioni di farmaci differenti<sup>4</sup>.

Nel trattamento invece di pazienti con ipertensione severa (grado III), soprattutto se con evidenza di danno d'organo, la scelta di una terapia di associazione è quasi obbligatoria, in quanto è richiesto un abbassamento importante dei valori pressori nonché la regressione del danno d'organo.

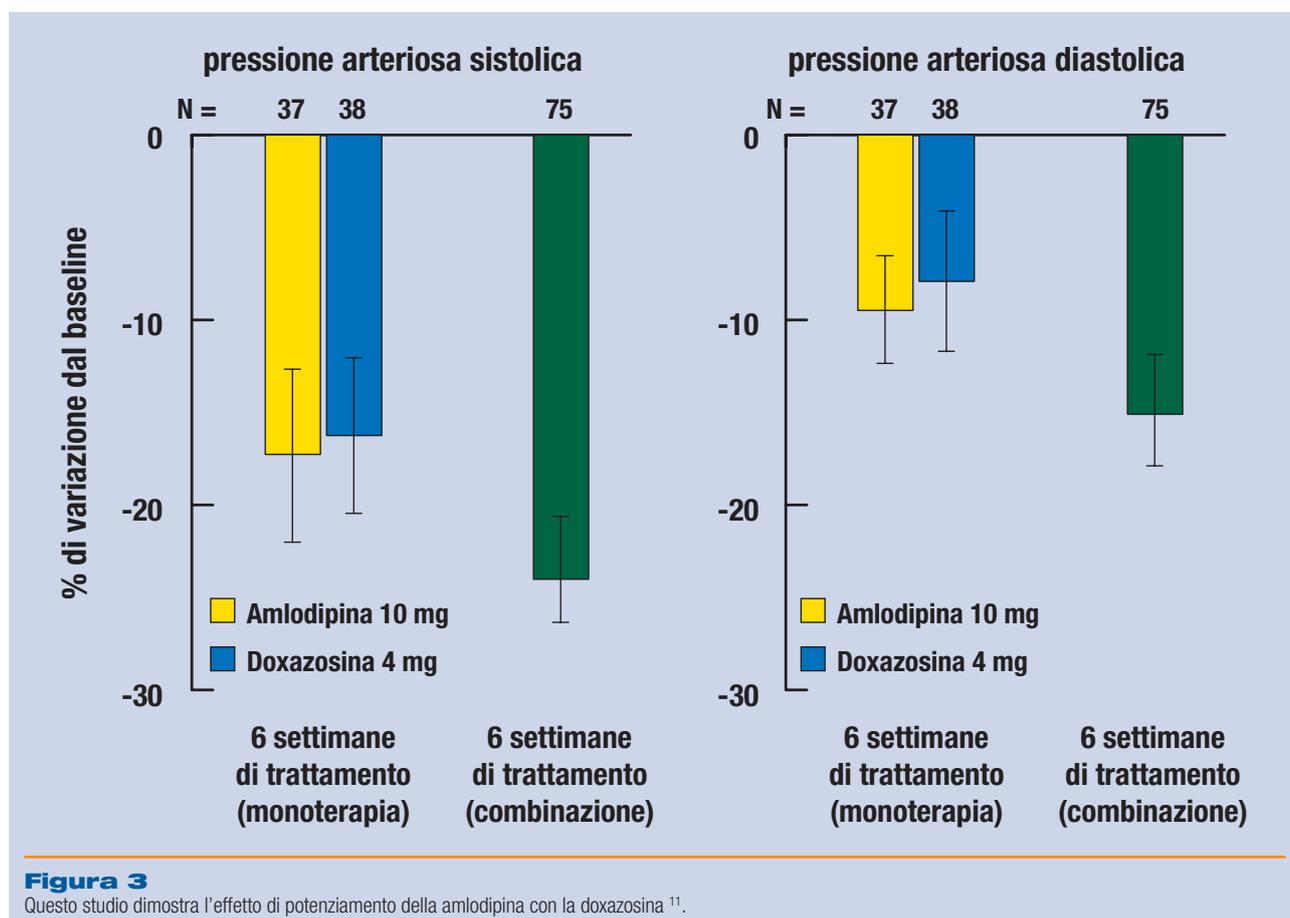
Pertanto la terapia di combinazione rappresenta una delle più importanti soluzioni al problema dello scarso controllo della pressione arteriosa nei pazienti con ipertensione arteriosa, in quanto con questa scelta terapeutica si può ottenere una maggiore efficacia e una migliore tollerabilità. Tuttavia, la terapia di combinazione non può essere eseguita associando in modo acritico le varie classi di farmaci antipertensivi. Mentre alcune associazioni sono vantaggiose, altre sono del tutto inutili e alcune persino pericolose. È pertanto importante che il medico conosca i principi farmacologici che sono alla base di un'associazione razionale dei farmaci in modo da poter utilizzare questo importante stru-

mento per una migliore efficacia nel controllo dei valori pressori. La doxazosina è un farmaco ottimale per le associazioni sia da un punto di vista farmacocinetico che farmacodinamico <sup>10</sup>. Dal punto di vista farmacocinetico il farmaco ha il vantaggio di avere un'ottimale copertura delle 24 ore e questo gli consente la combinazione con gli altri farmaci antipertensivi senza alcun problema per quanto riguarda la formulazione o la posologia. Dal punto di vista farmacodinamico (cioè per quanto riguarda il meccanismo d'azione) la doxazosina può essere associata con tutte le principali classi di farmaci antipertensivi. Essendo un vasodilatatore, si può associare agevolmente ai farmaci che bloccano il SRA (ACE-inibitori e AT-1 antagonisti), ai farmaci beta-bloccanti e ai diuretici. Di particolare efficacia è l'associazione con i calcio-antagonisti sia diidropiridinici che non diidropiridinici. Questo perché i calcio-antagonisti potenziano in modo specifico l'effetto alfa-litico della doxazosina. In uno studio clinico in doppio cieco, randomizzato e con cross-over, la combinazione del calcio-antagonista diidropiridinico amlodipina e doxazosina ha determinato una normalizzazione dei valori pressori (pressione arteriosa in posizione seduta < 140/90 mmHg) nel 94% dei pazienti, con un ottimo profilo di tollerabilità <sup>11</sup> (Fig. 3).

Infine di particolare rilevanza sono i risultati di una sottoanalisi dello studio ASCOT (*Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial*) <sup>12</sup>. Questo studio ha dimostrato che l'associazione di amlodipina con l'ACE-inibitore perindopril è risultata superiore sulla prevenzione degli eventi cardiovascolari rispetto all'associazione del beta-bloccante atenololo con il diuretico bendroflumetazide.

Tuttavia lo studio prevedeva che quando entrambe le associazioni non determinavano una riduzione della pressione arteriosa fino all'obiettivo terapeutico <140-90 mmHg (< 130-80 mmHg nei pazienti diabetici), il farmaco di associazione doveva essere la doxazosina. Dei 19.257 pazienti arruolati nello studio ASCOT, ben 11.768 hanno assunto anche la doxazosina in un range da 4 a 8 mg con una riduzione ulteriore e significativa dei valori pressori di circa 12 mmHg per la sistolica e di 7 mmHg per la diastolica. Inoltre nei pazienti nei quali non era somministrata una statina, è stata osservata anche una riduzione significativa della colesterolemia totale e LDL.

L'unica combinazione per la quale è necessario prestare attenzione ed evitare è quella tra doxazosina e clonidina. Questa è un'associazione non molto frequente, in genere utilizzata in pazienti con ipertensioni severe o resistenti che necessitano di schemi terapeutici complessi. Il razionale per evitare questa associazione è determinato dal fatto che mentre la doxazosina è un farmaco alfa-1 bloccante, la clonidina è un farmaco alfa-2 stimolante. Poiché la selettività recettoriale è un concetto relativo, di fatto si somministra allo stesso paziente un alfa-stimolante e un alfa-bloccante ottenendo così che un farmaco blocca l'effetto dell'altro. Quindi, se un paziente ha ottenuto una riduzione della pressione arteriosa non sufficiente con la doxazosina, se si somministra clonidina si viene a perdere anche questo effetto e si determina una risalita dei valori pressori. Ovviamente lo stesso effetto si determina se la doxazosina viene associata a un paziente già in trattamento con clonidina.



Anche quando si utilizza la doxazosina per la terapia di associazione è sempre opportuno iniziare con bassi dosaggi per poi salire progressivamente con la dose.

## Tollerabilità

La doxazosina è un farmaco estremamente ben tollerato<sup>13</sup>. Nella pratica clinica comune, questo farmaco ha incontrato il favore della classe medica proprio grazie alla sua tollerabilità e maneggevolezza. L'unico effetto collaterale importante è l'ipotensione ortostatica, che può essere ben gestita con alcuni accorgimenti<sup>7,13</sup>. Mentre nei soggetti adulti senza particolari problemi questo effetto collaterale non sembra essere importante, è necessario fare attenzione in soggetti che presentano o che sono predisposti all'ipotensione ortostatica, quali i soggetti anziani, i soggetti con neuropatia diabetica e i soggetti sodio-depleti, incluso i pazienti trattati con diuretico (soprattutto se anziani). In questi pazienti è necessario partire con un basso dosaggio, ad es. 1 mg/die, per almeno una settimana prima di salire con la dose. Inoltre è conveniente far assumere la terapia alla sera, in modo che il farmaco raggiunga il tempo di picco (e quindi l'effetto massimo) mentre il paziente dorme, avvertendolo però di fare attenzione se si dovesse alzare durante le ore notturne. Quando si controlla la pressione arteriosa, soprattutto all'inizio della terapia, è utile misurare i valori pressori in clino- e in ortostatismo per valutare proprio la presenza di ipotensione ortostatica. Una volta che la terapia è stabilizzata la tollerabilità tende a migliorare ulteriormente.

Ad esempio nello studio TOMHS (*Treatment of Mild Hypertension Study*), l'incidenza di sincope non è risultata diversa dal placebo. Inoltre, sempre nello stesso studio, il farmaco non ha determinato impotenza<sup>14</sup>. Questo dato è di estremo interesse, in quanto le uniche classi di farmaci antipertensivi che non influiscono sulla sfera sessuale sono, oltre la doxazosina, i calcio-antagonisti e forse gli AT-1 antagonisti. È necessario però ricordare che la doxazosina, proprio per il suo effetto di dilatazione del muscolo detrusore della vescica, può determinare eiaculazione retrograda. Questo effetto, che non ha niente a che vedere con la potenza sessuale, può però non essere completamente accettato da alcuni pazienti.

## Effetti ancillari

Per quanto riguarda l'efficacia della doxazosina sul danno d'organo, esistono studi che dimostrano come questo farmaco sia efficace sulla riduzione della massa del ventricolo sinistro<sup>15</sup>. Inoltre il farmaco non modifica la funzione renale e come tale trova un largo impiego clinico in pazienti con insufficienza renale<sup>16</sup>.

Comunque il principale effetto ancillare della doxazosina e dei farmaci alfa-1 bloccanti è quello sul profilo metabolico. La doxazosina è l'unico farmaco per il quale è dimostrata una reale efficacia su diversi parametri metabolici (Tab. I). Questa molecola, infatti, determina una riduzione della colesterolemia totale e HDL e della trigliceridemia e può determinare anche un aumento dei valori della colesterolemia HDL<sup>17</sup>. Questo farmaco inoltre migliora l'insulino-resistenza<sup>18</sup>. Un esempio significativo delle proprietà ancillari della doxazosina è lo studio di Andersson e Litheel, condotto in 43 pazienti con ipertensione e ipertrigliceridemia<sup>19</sup>. In

### TABELLA I Scelta del farmaco antiipertensivo in base agli effetti sul profilo glucidico e lipidico.

#### Farmaci con possibile effetto favorevole:

- $\alpha$ 1-antagonisti

#### Farmaci con effetto neutro:

- ACE-inibitori
- AT1-antagonisti
- Calcio-antagonisti
- $\beta/\alpha$ 1-antagonisti
- $\beta$ -bloccanti con effetto intrinseco simpaticomimetico (ISA)

#### Farmaci con possibile effetto sfavorevole:

- Diuretici
- $\beta$ -bloccanti senza effetto intrinseco simpaticomimetico (ISA)

questi pazienti la somministrazione di doxazosina o enalapril ha determinato una simile riduzione dei valori pressori, ma l'alfa-1 antagonista ha avuto un maggior effetto rispetto all'ACE-inibitore per quanto riguarda la riduzione della colesterolemia, l'aumento dell'attività della lipoprotein-lipasi, la velocità di eliminazione di un pasto grasso somministrato ev e l'insulino-sensibilità. Infine esistono evidenze che dimostrano come la doxazosina possa migliorare la fibrinolisi in quando è capace di ridurre l'attività del PAI-1 ed aumentare l'attività del tPA dopo ischemia<sup>20</sup>.

Per quanto riguarda infine le patologie associate, la doxazosina ha un'efficacia precipua sulla sintomatologia dell'ipertrofia prostatica benigna attraverso il rilasciamento del muscolo detrusore<sup>21</sup>. Attraverso questo meccanismo il farmaco aumenta il flusso urinario riducendo il volume vescicale residuo e i sintomi ostruttivi. Ovviamente è necessario ricordare che i pazienti affetti da ipertrofia prostatica benigna sono anziani e quindi è necessario utilizzare cautela all'inizio della terapia per il problema dell'ipotensione ortostatica.

## Conclusioni

La normalizzazione della pressione arteriosa è un obiettivo difficile da raggiungere nella pratica clinica quotidiana. Sicuramente per ottenere un miglior controllo dei valori pressori è cruciale utilizzare al meglio le numerose classi di farmaci a nostra disposizione, per quanto riguarda il dosaggio, la tollerabilità e la possibilità di associazioni razionali con gli altri farmaci antipertensivi. Infine, una corretta conoscenza delle proprietà ancillari ci consente di intervenire in modo efficace sul rischio cardiovascolare globale e sulle malattie associate.

Che cosa ci può offrire quindi la doxazosina nel panorama dei numerosi farmaci antipertensivi? I vantaggi di questa molecola derivano dalla flessibilità nel dosaggio, dall'ottima tollerabilità e dalla possibilità di associarla con tutte le classi di farmaci antipertensivi (esclusa la clonidina). Inoltre la doxazosina trova un impiego preferenziale nei numerosi pazienti con alterazioni metaboliche e in soggetti con ipertrofia prostatica.

In conclusione è opportuno ricordare che non esiste un farmaco antipertensivo migliore o peggiore, ma esiste una scelta ragionata che si basa sulle conoscenze dei farmaci a nostra disposizione e su di un corretto inquadramento clinico dei nostri pazienti con ipertensione arteriosa e rischio cardiovascolare.

### Bibliografia

- <sup>1</sup> Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R; Prospective Studies Collaboration. *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.
- <sup>2</sup> Collins R, Peto R, Godwin J, MacMahon S. *Blood pressure and coronary heart disease*. Lancet 1990;336:370-1.
- <sup>3</sup> Turnbull F. *Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials*. Lancet 2003;362:1527-35.
- <sup>4</sup> Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al.; Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension; European Society of Cardiology. *2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC)*. J Hypertens 2007;25:1105-87.
- <sup>5</sup> Mancia G, Sega R, Milesi C, Cesana G, Zanchetti A. *Blood-pressure control in the hypertensive population*. Lancet 1997;349:454-7.
- <sup>6</sup> Black HR, Doxazosin Mancia G, Pessina AC, Trimarco B, Grassi G; SILVIA (Studio Italiano Longitudinale sulla Valutazione della Ipertensione Arteriosa nel 2000) Study Group. *Blood pressure control according to new guidelines targets in low- to high-risk hypertensives managed in specialist practice*. J Hypertens 2004;22:2387-96.
- <sup>7</sup> Sica DA. *Alpha1-adrenergic blockers: current usage considerations*. J Clin Hypertens 2005;7:757-62.
- <sup>8</sup> Frishman WH, Kotob F. *Alpha-adrenergic blocking drugs in clinical medicine*. J Clin Pharmacol 1999;39:7-16.
- <sup>9</sup> *Diuretic vs. alpha-blocker as first-step antihypertensive therapy: final results from the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT)*. Hypertension 2003;42:239-46.
- <sup>10</sup> Black H. *Doxazosin as combination therapy for patients with stage 1 and stage 2 hypertension*. J Cardiovasc Pharmacol 2003;41:866-9.
- <sup>11</sup> Nalbantgil S, Nalbantgil I, Onder R. *Clinically additive effect between doxazosin and amlodipine in the treatment of essential hypertension*. Am J Hypertens 2000;13:921-6.
- <sup>12</sup> Chapman N, Chang CL, Dahlöf B, Sever PS, Wedel H, Poulter NR; ASCOT Investigators. *Effect of doxazosin gastrointestinal therapeutic system as third-line antihypertensive therapy on blood pressure and lipids in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial*. Circulation 2008;118:42-8.
- <sup>13</sup> Carruthers SG. *Adverse effects of alpha 1-adrenergic blocking drugs*. Drug Saf 1994;11:12-20.
- <sup>14</sup> Grimm RH Jr, Grandits GA, Cutler JA, Stewart AL, McDonald RH, Svendsen K, et al. *Relationships of quality-of-life measures to long-term lifestyle and drug treatment in the Treatment of Mild Hypertension Study*. Arch Intern Med 1997;157:638-48.
- <sup>15</sup> Agabiti-Rosei E, Muiesan ML, Rizzoni D, Zulli R, Calebich S, Beschi M, et al. *Reduction of left ventricular hypertrophy after longterm antihypertensive treatment with doxazosin*. J Hum Hypertens 1992;6:9-15.
- <sup>16</sup> Rachmani R, Levi Z, Slavachevsky I, Half-Onn E, Ravid M. *Effect of an alpha-adrenergic blocker, and ACE inhibitor and hydrochlorothiazide on blood pressure and on renal function in type 2 diabetic patients with hypertension and albuminuria. A randomized cross-over study*. Nephron 1998;80:175-82.
- <sup>17</sup> Kasiske BL, Ma JZ, Kalil RS, Louis TA. *Effects of antihypertensive therapy on serum lipids*. Ann Intern Med 1995;122:133-41.
- <sup>18</sup> Lithell HO. *Hyperinsulinemia, insulin resistance, and the treatment of hypertension*. Am J Hypertens 1996;9:150S-4S.
- <sup>19</sup> Andersson PE, Lithell H. *Metabolic effects of doxazosin and enalapril in hypertriglyceridemic, hypertensive men. Relationship to changes in skeletal muscle blood flow*. Am J Hypertens 1996;9:323-33.
- <sup>20</sup> Andersen P, Seljeflot I, Herzog A, Arnesen H, Hjermann I, Holme I. *Effects of doxazosin and atenolol on atherothrombotic risk profile in hypertensive middle-aged men*. J Cardiovasc Pharmacol 1998;31:677-83.
- <sup>21</sup> White WB, Moon T. *Treatment of benign prostatic hyperplasia in hypertensive men*. J Clin Hypertens 2005;7:212-7.

# FERRO-GRAD®

## Solfato ferroso



TEOFARMA s.r.l.