

بازبینی مسددهای بتا در هیپرتانسیون

دکتر مجتبی سرکندی

داروهایی که گیرنده‌های بتا آدرنژیک را مسدود می‌کنند، طی دهه‌های مختلف برای درمان بیماری‌های قلبی - عروقی (CVD) استفاده می‌شوند. پیشرفت پیشگیری اولیه و استراتژی‌های تشخیص زود هنگام و هم‌چنین ظهور عوامل درمانی جدید و مؤثر، میزان بقا و امید به زندگی بیماران مبتلا به CVD را به میزان قابل توجهی افزایش داده است (۱). بیماران مبتلا به بیماری قلبی مزمن معمولاً نیاز به درمان مادام‌العمر دارند و یافتن درمان مناسب برای هر بیمار بسیار مهم است.

بر اساس دستورالعمل‌های جدید هیپرتانسیون (۲)، مسددهای بتا در خط دوم توصیه‌های درمانی برای هیپرتانسیون اساسی بعد از مهارکننده‌های آنزیم مبدل آنژیوتانسین (ACE)، مسددهای گیرنده آنژیوتانسین (ARBs) و مسددهای کانال کلسیمی (CCBs) قرار گرفته‌اند. این توصیه‌ها بر مبنای متآنالیزهایی می‌باشد که گزارش کرده‌اند مسددهای

نقش آنتاگونیست‌های بتا آدرنوسپتور (مسددهای بتا) در درمان بیماری‌های قلبی - عروقی طی چندین دهه تغییر کرده است. با ظهور انواع مختلفی از داروهای خوب برای درمان هیپرتانسیون، مسددهای بتا از درمان خط اول هیپرتانسیون اساسی کنار گذاشته شده‌اند. با این حال، بنا بر توصیه‌های انجمن‌های پزشکی در نارسایی قلبی، بیماری عروق کرونر، فیبریلاسیون دهلیزی و هم‌چنین فشار خون همراه با نارسایی قلبی، آنژین صدری یا انفارکتوس میوکارد قلبی به‌عنوان داروهای انتخاب اول باقی ماندند. در صورت نیاز، باید مسددهای بتای دارای اثر انتخابی روی قلب (cardioselective) در بیماران مبتلا به دیابت یا بیماری انسدادی مزمن ریوی تجویز شوند. در این مقاله، ابتدا کمی در مورد نکات پایه و سپس به استفاده از مسددهای بتا در شرایط بالینی و کاربرد آن‌ها در درمان پرداخته می‌شود.

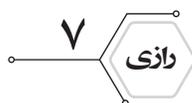
و شرایط همراه و همچنین خصوصیات فردی داروهای مورد نظر باشد [ویژگی‌های اولیه مسددهای بتا به‌طور معمول رایج در جدول (۱) بیان گردیده‌اند]. در مقایسه با مسددهای بتای سنتی، عوامل جدیدتر با اثر انتخابی روی β_1 یا خواص اتساع‌کنندگی عروق (مانند carvedilol یا nebivolol) فشار پالس مرکزی و سفتی آنورت

بتا ممکن است نسبت به سایر گروه‌های دارویی برای مرگ‌ومیر کلی، رویدادهای قلب و عروق (CV) و سکنه کمتر مطلوب هستند. با این حال، اکثر داده‌های حاصل از مطالعه‌ها روی آنتولول و پروپرانولول بوده و ممکن نیست که برای سایر داروها به کار رود (۲، ۳). گزینه‌های درمان برای بیماران مبتلا به CVD باید بر اساس حضور و شدت تمام عوامل خطر

جدول ۱ - ویژگی مسددهای بتای رایج

Drug	Indications in CVD (other than hypertension*)	Daily dose (mg/day)	Half-life (h)	Route of excretion	β_1 -Selectivity	ISA	α_1 -Antagonist activity	Membrane stabilizing property	Vasodilatory action
Acebutolol	Chronic stable angina; tachyarrhythmia	200-1200	3-4	Renal 30-40%; non-renal 50-60%	+	+	-	-	-
Atenolol	Chronic stable angina; following MI; cardiac arrhythmia	50-100	6-7	Mainly renal	+	-	-	-	-
Bisoprolol	HF with reduced EF	1.25-10	9-12	Renal 50%; non-renal 50%	+	-	-	-	-
Carvedilol	Mild to severe HF; chronic stable angina; following MI	3/125-100	6-10	Mainly non-renal	-	-	+	+	+
Metoprolol	HF; chronic stable angina; following MI; tachyarrhythmia	50-450	3-9	Mainly renal	+	-	-	+	-
Nadolol	Chronic stable angina; tachyarrhythmia; thyrotoxicosis	20-240	20-24	Mainly renal	-	-	-	-	-
Nebivolol	Mild to moderate HF	2.5-20	12-19	38-67%; renal; 13-48% non-renal	+	+	-	-	+
Propranolol	Chronic stable angina; following MI; cardiac arrhythmia	10-320	3-6	10% renal; 90% non-renal	-	-	-	+	-

CVD: cardio vascular disease, EF: ejection fraction, HF: heart failure. ISA: intrinsic sympathomimetic activity, MI: myocardial infarction, a: All listed drugs are indicated for the treatment of hypertension



اما به طور گسترده‌ای در ارتباط با استفاده از برخی مسددهای بتا نادیده گرفته شده است. شاخص اصلی فراهمی زیستی آن است که آیا این دارو لیپوفیل می‌باشد یا نه، چون مسددهای بتای لیپوفیل تحت تأثیر متابولیسم کبدی عبور اولیه با فراهمی زیستی بسیار متفاوت بین متابولیزه‌کنندگان سریع و آهسته قرار می‌گیرند (جدول ۲). شاخص دیگر جذب از دستگاه گوارش است که بر فراهمی زیست کمتر از متابولیسم کبدی تأثیر می‌گذارد.

■ مسددهای بتای لیپوفیل

مسددهای بتای لیپوفیل تحت تأثیر متابولیسم کبدی عبور اولیه قرار می‌گیرند که وابسته به سرعت آنزیم سیتوکروم P450 2D6 می‌باشد.

را به طور مؤثرتری نسبت به آنولول یا متوپرولول کاهش می‌دهند و تمایل دارند که عوارض جانبی متابولیکی کمتری داشته باشند(۲).

در میان مسددهای بتا تنوع فوق‌العاده‌ای وجود دارد. در این بخش بر سه اختلاف بالینی در میان آن‌ها پرداخته می‌شود: فراهمی زیستی (bioavailability)، اثر انتخابی روی قلب (cardioselectivity) و اثرهای همودینامیک (گشادکنندگی عروق در مقابل غیرگشادکنندگی عروق).

■ فراهمی زیستی: مسددهای بتای لیپوفیل در

مقایسه با مسددهای بتای غیر لیپوفیل

فراهمی زیستی از نظر زیستی بسیار مهم می‌باشد

جدول ۲ - فارماکو کینتیک مسددهای بتای رایج

B-blocker	Absorption (%)	Bioavailability (%)	Interpatient variation in Plasma Level (-fold)
metoprolol**	>90	65-70	10
propranolol**	>90	30-40	20-30
labetalol**	>90	33	10
carvedilol**	>90	24	5-10
nebivolol**	>90	12-96	NA
acebutolol**	>90	40	7
atenolol	50%	40	4
Betaxolol	>90	80	2
Bisoprolol	90	88	NA
Pindolol	>90	90	4
Nadolol	30	30	7

** : beta-blockers that are subject to extensive first-pass hepatic metabolism

سطوح بالای دارو در بافت مغزی که نسبت به مسددهای بتای غیر لیپوفیل بیشتر می‌باشد. این امر احتمالاً واکنش BP را تحت تأثیر قرار نخواهد داد، زیرا مسددهای بتای لیپوفیل و غیر لیپوفیل اثرهای مشابهی روی BP دارند. با این حال، سطوح بالا در CNS می‌تواند منجر به عوارض جانبی آشکار یا ظریف مانند خستگی و کندی ذهن شود. فراوانی این عوارض جانبی و ارتباط آن‌ها با سطح داروها در CNS در مطالعه‌های رسمی به اندازه کافی مورد بررسی قرار نگرفته‌اند.

■ مسددهای بتای غیر لیپوفیل

معایب فارماکوکینتیک مسددهای بتای لیپوفیل در تضاد با فراهمی زیستی مسددهای بتای غیر لیپوفیل با قابلیت اطمینان بیشتر که به میزان کمتری تحت تأثیر متابولیسم کبدی عبور اولیه قرار می‌گیرند، می‌باشند (جدول ۲). هر دو مسددهای بتای لیپوفیل و غیر لیپوفیل به استثنای آتنولول و نادرل از دستگاه گوارش به خوبی جذب می‌شوند (جدول ۲). مسددهای بتای غیر لیپوفیل اشکالی ندارند، اما هنوز به میزان کمتری تجویز می‌شوند. آتنولول در بین مسددهای بتای غیر لیپوفیل کوتاه‌ترین مدت اثر را دارد و در برخی از بیماران ممکن است نیاز به مصرف دو بار در روز باشد تا بتوان از مدت اثر ۲۴ ساعتی اطمینان حاصل کرد. بتاکسولول دارای طولانی‌ترین مدت اثر در میان مسددهای بتای می‌باشد و از یک نسبت بالا دره به قله (trough to peak) در سطوح خون و کاهش بسیار آهسته از سطح خون برخوردار است که باعث به حداقل رساندن اثرهای قطع مسددها می‌شود.

بر اساس فعالیت ژنتیکی ایزوآنزیم، مسددهای بتای لیپوفیل متابولیسم کند، متوسط، سریع یا فوق سریع انجام می‌دهند. در نتیجه، اختلاف بین فردی ۱۰ برابر و یا بیشتر در سطح خون به دست می‌آید. متابولیزه‌کننده‌های آهسته که عمدتاً هیچ ژن فعال ندارند، حدود ۷ درصد از جمعیت‌های مطالعه را تشکیل می‌دهند؛ آن‌ها سطوح بالاتری را به دست می‌آورند و احتمال بیشتری از اثرهای مطلوب و نامطلوب داروها را دارند. متابولیسم فوق سریع (۳ درصد) دارای معادل ۳ ژن فعال و متابولیزه‌کننده‌های سریع (۵۳ درصد) با معادل ۲ ژن فعال، سطح پایین‌تری از خون را به دست می‌آورند. در این موارد، مسددهای بتای لیپوفیل مانند متوپرولول، کارودیلول و لابتالول اغلب بی‌اثر هستند، نه به این دلیل که یک مسددها بتا داروی اشتباهی است، زیرا سطح خونی مؤثر به دست نمی‌آید. نشانه متابولیسم سریع شکست مسددهای بتا، در مقدار مصرف توصیه شده، برای کاهش ضربان قلب است. بیماران ممکن است به مقدار مصرف بالاتر یا درمان با مسددهای بتای غیر لیپوفیل پاسخ دهند.

نیبولول (Nebivolol) از دیگر مسددهای بتای لیپوفیل متفاوت است؛ در حالی که اثرهای آنتی‌هیپرتانسیو آن در متابولیزه‌کننده‌های سریع و آهسته، بدون در نظر گرفتن سطح خون به دست آمده از والدین، شبیه است. این یافته ممکن است با اثر حفظ شده مسددها بتا بعضی متابولیت‌های آن توضیح داده شود.

مسددهای بتای لیپوفیل هم‌چنین دارای نفوذ سیستم عصبی مرکزی (CNS) بیشتر است، با

در برخی از بیماران مسددهای غیراختصاصی که واقعا واکنش BP و احتمالاً BP در حال استراحت را افزایش می‌دهند که به علت اتساع عروق ناشی از انسداد گیرنده β_2 می‌باشد.

■ مسددهای بتای «سنتی» در مقابل اتساع‌کننده‌ها

در مقابل مسددهای بتای «سنتی»، مسددهای بتای اتساع‌کننده، مقاومت محیطی را افزایش نمی‌دهند. مسددهای بتای اتساع‌کننده یک گروه متنوع است که با مکانیسم‌های مختلف اتساع‌کنندگی مشخص می‌شوند. سه نوع داروی اتساع‌کننده وجود دارند که در بین آن‌ها، تفاوت در مکانیسم و همچنین فارماکوکینتیک باعث ایجاد سه داروی بسیار متفاوت می‌شود: ترکیب انسداد آلفا/بتا، انسداد بتا با افزایش ترشح نیتریک اکسید (NO) و انسداد بتا با فعالیت سمپاتومیمتیک ذاتی (ISA) (جدول ۳).

ترکیب انسداد آلفا/بتا دارای مزایای بیشتری نسبت به تک‌درمانی با داروهای مسدود بتا می‌باشند. بر اساس اثرهای نامطلوب همودینامیک و متابولیکی مرتبط با تک‌درمانی با مسدود بتا تشابه دارد.

هم‌چنین در کاهش واکنش‌پذیری BP میانجی شده به صورت سمپاتیکی مؤثرتر است. یک تصور اشتباه قدیمی و گسترده وجود دارد که تک‌درمانی با مسدود بتا باعث کاهش واکنش‌پذیری BP نسبت به عوامل استرس‌زا می‌شود، مطالعه‌ها به طور مداوم نشان می‌دهند که چنین نیست. تک‌درمانی با مسدود بتا هم تغییرات BP را کاهش نمی‌دهد.

هم‌چنین تجربه بالینی نشان می‌دهد که برخی از بیماران به مقدار مصرف کمتر از کوچک‌ترین شکل دارویی بتاکسولول (۱۰ میلی‌گرم) و بیزوپرولول (۵ میلی‌گرم) پاسخ می‌دهند. در یک مطالعه مقدار مصرف - پاسخ، گزارش کردند که ۵، ۱۰ و ۲۰ میلی‌گرم بتاکسولول به‌طور یکسان فشار خون را پایین می‌آورند.

■ مسددهای بتای دارای اثر انتخابی روی قلب (cardioselective)

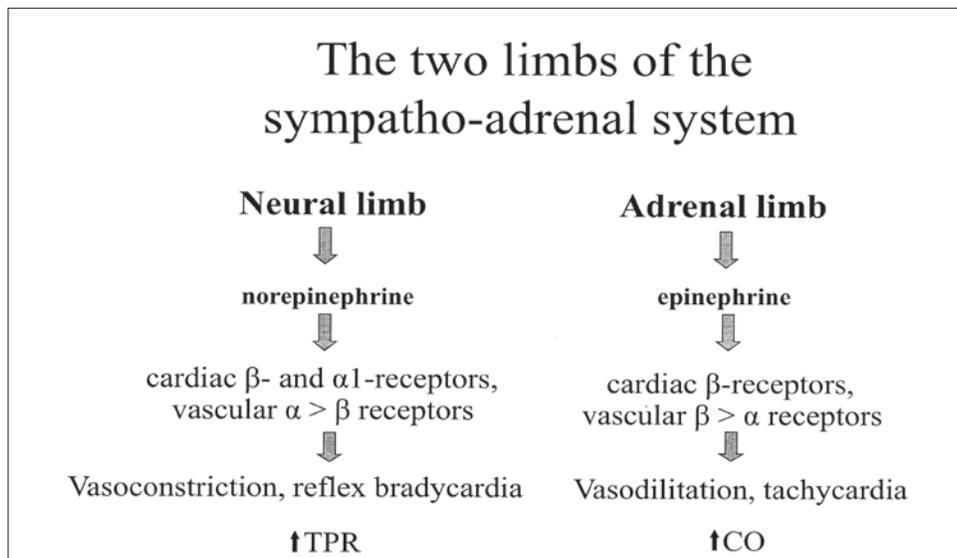
مسددهای بتای دارای اثر انتخابی روی قلب (cardioselective) عمدتاً باعث انسداد گیرنده‌های β_1 می‌شوند که موجب افزایش ضربان قلب، خروجی قلب و ترشح رنین می‌گردند. مسددهای بتای «غیراختصاصی» (Nonselective) گیرنده‌های β_1 و هم‌چنین β_2 را مسدود می‌کنند که باعث تحریک اتساع عروق و برونش می‌شوند. اندیشه غالب این است که مسددهای بتای دارای اثر انتخابی روی قلب (جدول ۲) احتمالاً کمتر از مسددهای بتای غیراختصاصی موجب بروز اتساع عروق و انقباض برونش می‌گردند و ممکن است در بیماران مبتلا به آسم نیز ایمن باشند. این که آیا این موضوع درست است، هنوز مشخص نیست، زیرا حداقل مستندات از مزایای بالینی وجود دارند. علاوه بر این، ممکن است انتخابی بودن در مقادیر مصرف نسبتاً بالا از دست روند.

مطالعه‌ها نشان می‌دهند که هیچ تفاوتی بین مسددهای بتای انتخابی و غیراختصاصی در اثر آنتی‌هیپرتانسیو ندارند. با این حال، به‌نظر می‌رسد

جدول ۳ - مسددهای بتای اتساع کننده عروق رایج		
	Mechanism of vasodilation	Extensive first pass hepatic metabolism
Pindolol	B2-agonism (ISA)	no
acebutolol	B2-agonism (ISA)	yes
labetalol	a-blockade	yes
carvedilol	a-blockade	yes
nebivolol	endothelial NO, B3-receptor stimulation	yes

ISA: Intrinsic Sympathomimetic Activity

چرا تک‌درمانی با مسدود بتا واکنش‌پذیری BP را کاهش می‌دهد؟ این توضیح در تحریک همودینامیک SNS و انسداد گیرنده آلفا و بتا است (شکل ۱). افزایش BP میانجی شده به صورت سمپاتیکی از تحریک یک یا هر دو قسمت عضو SNS، عضو آدرنالین که ترشح اپی‌نفرین توسط غده فوق کلیه را تحریک می‌کند و اثر غالب آن افزایش ضربان قلب و خروجی قلبی و عضو عصبی، با نورون‌هایی که پایانه‌هایشان در دیواره شریانی و قلب قرار دارند، با ترشح نوراپی‌نفرین و اثر غالب



شکل ۱

انقباض عروق با رفلکس برادی کاردی (شکل ۱) می‌باشند. تک‌درمانی با مسدد بتا واکنش‌پذیری BP را کاهش نمی‌دهد، زیرا تحریک SNS معمولاً گیرنده‌های بتا و آلفا را فعال می‌کند. این امر به خاطر آن است که اکثر عوامل استرس‌زا، هر دو عضو آدرنال و عصبی را تحریک می‌کنند و به همین علت، برخلاف فرض وسیع، خود‌اپی‌نفرین، گرچه اغلب گیرنده‌های بتا را تحریک می‌کند، گیرنده‌های آلفا را هم تحریک می‌کند. انسداد گیرنده‌های بتا به تنهایی، انقباض عروقی میانجی شده توسط گیرنده آلفا را رها می‌کند. برعکس، ترشح نوراپی‌نفرین، گرچه اغلب باعث تحریک گیرنده‌های آلفا نیز می‌شود، گیرنده‌های بتا را نیز تحریک می‌کند.

بنابراین، حتی اگر فقط عضو آدرنال در بدن تحریک شود (به‌عنوان مثال، با اضطراب)، انسداد فقط گیرنده‌های بتای واکنش‌پذیری BP را کاهش نمی‌دهد، زیرا گیرنده آلفا تحریک می‌شود؛ پاسخ همودینامیک از یکی، افزایش ضربان قلب و خروجی قلبی و دیگری، افزایش مقاومت تغییر می‌باشد. به همین علت، تک‌درمانی با مسدد آلفا نمی‌تواند واکنش‌پذیری BP به تحریک عضو عصبی (یا هر دو عضو عصبی و آدرنال) را کاهش دهد، زیرا گیرنده‌های بتا تحریک می‌شوند و پاسخ‌های همودینامیک از افزایش مقاومت محیطی به افزایش خروجی قلبی تغییر می‌یابند. در مقابل انسداد ترکیبی آلفا و بتا، اگر چه به‌طور گسترده‌ای در مطالعه‌های واکنش‌پذیری فشار خون نبوده‌اند، واکنش BP را کاهش می‌دهد که باعث توضیح فیزیولوژیک برای مزایای داروهایی که هر دو گیرنده بتا و آلفا را مسدود می‌کنند، در مقابل اثر

فشار تحریک SNS می‌شود.

■ **کارودیلول (Carvedilol) یا لابتالول (labetalol) در مقابل یک مسدد بتای غیرلیوفیل + دوکسازوسین (Doxazosin)**

دو مسدد بتای اتساع‌کننده در دسترس که باعث انسداد مرکب گیرنده‌های آلفا و بتا می‌شوند، لابتالول و کارودیلول هستند. اگر چه به‌صورت مستقیم با یکدیگر مقایسه نشده‌اند، مقایسه‌های غیرمستقیم نشان می‌دهند که اثر آنتی‌هیپرتانسیو هر کدام مشابه با تک‌درمانی با سایر مسددهای بتا است.

این که آیا اختلاف بین این دو در نسبت انسداد آلفا به بتا وجود دارد یا خیر و چگونه این نسبت با سرعت متابولیسم کبدی عبور اول تحت تأثیر قرار می‌گیرد، مشخص نیست. کارودیلول به هنگام مصرف یک یا دو بار در روز، در مقایسه با مصرف دو یا سه بار در روز لابتالول مزیت دارد.

با این حال، بر اساس این یافته‌ها، شگفت‌آور است که اثر آنتی‌هایپرتنسیو آن‌ها از تک‌درمانی با مسدد بتا بیشتر نیست، وقتی مطالعه‌های متعدد اثر آنتی‌هیپرتانسیو افزایشی ترکیب مسدد آلفا و بتا را نشان می‌دهند. عدم وجود اثر بیشتر ممکن است به‌علت فراهمی‌زیستی غیرقابل‌اتکای کارودیلول و لابتالول باشد که هر دو لیوفیل، با انسداد نامطمئن گیرنده بتا و یا آلفا هستند. فراهمی‌زیستی لابتالول خوراکی بین ۱۱ تا ۸۶ درصد و فراهمی‌زیستی کارودیلول حدود ۲۵ درصد است. علاوه بر این، تغییرات قابل توجه بین فردی در فراهمی‌زیستی، بدون شک، در افراد بامیزان متابولیسم سریع باعث سطح خونی غیر مؤثر می‌شود. به علاوه،

مقدار مصرف بالاتر کارودیلول مورد نیاز در افراد با متابولیسم سریع ممکن است به علت مشکل هیپوتانسیون اول و احتمالاً اثر بیشتر انسداد آلفا در افراد با متابولیسم آهسته، مورد بررسی قرار نگرفته باشد.

انسداد ترکیبی آلفا/بتا توسط مسدود بتای غیرلیپوفیل (betaxolol) که با دوکسازوسین داده شده، بر خلاف تک درمانی با مسدود بتا، نشان دهنده کاهش BP به میزان قابل توجهی بیشتر از تک درمانی با یک مدر یا ACEI می‌باشد. علاوه بر این، تجویز داخل وریدی لابتالول به علت دور زدن متابولیسم کبدی عبور اول همراه با مصرف خوراکی، اثر آنتی‌هیپرتانسیو بسیار بیشتری دارد و به‌طور گسترده‌ای برای بحران‌های هیپرتانسیون استفاده می‌شود.

بنابراین، به نظر نمی‌آید که کارودیلول و لابتالول خوراکی روش ایده‌آلی برای ارزیابی مزایای انسداد ترکیبی آلفا/بتا نسبت به تک‌درمانی هیپرتانسیون نوروژنیک باشد. ترکیب با فراهم‌زیستی قابل اطمینان بیشتر از یک مسدود غیرلیپوفیل که با دوکسازوسین داده می‌شود، مورد توجه و بررسی بیشتر است.

■ مسدود بتا با ترشح افزایش یافته اکسید نیتریک (NO)

نیبوولول (Nebivolol) از طریق ترشح افزایش یافته NO، به اتساع عروق محیطی دست می‌یابد. d-isomer یک مسدود بتا سنتی، با اثر انتخابی روی قلب است؛ I-isomer باعث افزایش ترشح NO می‌شود و به تنهایی اثر آنتی‌هیپرتانسیو ندارد، اما

اثر آنتی‌هیپرتانسیوی d-isomer را افزایش می‌دهد. علی‌رغم اثر اتساع‌کننده، اثر آنتی‌هیپرتانسیوی نیبوولول مشابه با مسدودهای بتای غیراتساع‌کننده سنتی یا سایر داروهای آنتی‌هیپرتانسیو می‌باشد و بیشتر از آن‌ها نیست.

بعضی از مطالعه‌ها اما نه همه، نشان می‌دهند که نیبوولول از نظر کیفیت زندگی، خستگی و تحمل‌پذیری بهتر از سایر مسدودهای بتا می‌باشد.

■ مسدودهای بتا با فعالیت سمپاتومیتمیک ذاتی (ISA)

دو مسدود بتا اتساع‌کننده قدیمی‌تر که توجه کمتری را نیز به خود جلب می‌کنند، گزینه‌های درمان نیز هستند: آسه بوتولول (acebutolol) و پیندولول (pindolol) که هر دو غیرلیپوفیل می‌باشند، آسه بوتولول دارای اثر انتخابی روی قلب می‌باشد اما پیندولول چنین نیست.

کاهش فشارخون با کاهش کمتر برون‌ده قلبی و ضربان قلب نسبت به سایر مسدودهای بتا همراه است. اثر آنتی‌هیپرتانسیو آن مشابه مسدودهای بتای دیگر است.

مکانیسم آن‌ها اتساع عروق از طریق فعالیت سمپاتومیتمیک ذاتی (ISA) است. در اشغال گیرنده بتا، آن‌ها به آرامی گیرنده را تحریک می‌کنند، در حالی که جلوگیری از تحریک بیشتر ناشی از کاتکل‌آمین‌های درونی است. تحریک خفیف گیرنده‌های بتا-۱ موجب تضعیف کاهش ضربان قلب ناشی از مسدود بتا می‌شود. تحریک خفیف گیرنده‌های بتا-۲ باعث تحریک اتساع عروقی می‌گردد.

کاربرد اصلی تجویز مسدودهای بتا با ISA در

مسددهای بتا مرتبط دارد، مورد نیاز است. تجربه بالینی نشان می‌دهد که بسیاری از پاسخ‌دهندگان به مقدار مصرف پایین‌تر از شکل در دسترس برای آسه‌بوتولول (۲۰۰ میلی‌گرم) و پیندولول (۵ میلی‌گرم) پاسخ خواهند داد.

بیمارانی است که در آن‌ها سایر مسددهای بتا باعث برادیکاردی مشخص شده، یا در بیمارانی که ضربان قلب درمان نشده آن‌ها آهسته است. مطالعه‌های مقایسه‌ای برای تعیین این که آیا پیندولول خستگی کمتر و اثرهای متابولیکی ناخواسته نسبت به دیگر

منابع

1. Lloyd Jones D. Adams RJ. Brown TM. Heart Disease and Stroke Statistics - 2010 update. A Report From the American Heart Association. *Circulation* 2010; 121: e 1-170.
2. Williams B. Giuseppe M. Spiering W. 2018 ESC/ESH Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. *Eur Heart J* 2018; 00: 1-90.
3. James PA. Oparil S. Carter BL. Evidence Based Guideline for the Management of High Blood Pressure in Adults. *J AM MED ASSOC* 2014; 311(5): 507.
4. Krause T. Lovibond K. Caulfield M. Management of hypertension: summary of NICE guidance. *Br Med J* 2011; 343: d4891- d4891.
5. Daskalopoulou SS. Rabi DM. Zarnke KB. The 2015 Canadian Hypertension Education Program recommendations for blood pressure measurement, diagnosis, assessment of risk, prevention, and treatment of hypertension. *Can J Cardiol*. 2015; 31(5): 549 - 568.
6. ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension. 2013 Practice guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC): ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens* 2013; 31(10): 1925-1938.
7. Warmack TS. Estes MA. Heldenbrand S. Adrenergic Antagonists in Hypertension: A Review of the Evidence. *Ann Pharmacother* 2009; 43(12): 2031-2043.
8. Messerli FH. Grossman E. Goldbourt U. Are beta blockers efficacious as first line therapy for hypertension in the elderly? A systematic review. *J Am Med Assoc* 1998; 279(23): 1903-1907.
9. Klingbeil AU. Schneider M. Martus P. A meta analysis of the effects of treatment on left ventricular mass in essential hypertension. *Am J Med* 2003; 115(1): 41-46.
10. Bangalore S. Wild D. Parkar S. Beta Blockers for Primary Prevention of Heart Failure in Patients With Hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52(13): 1062-1072.