

CZU: 616.13-002.2-004.6-085.22

<https://doi.org/10.52692/1857-0011.2023.1-75.15>

## DILEME CLINICE: BETA-ADRENOBLOCANTELE ÎN ATEROSCLEROZĂ

Liuba POPESCU, dr. șt. med., conferențiar cercetător,  
Alexandru CARAUȘ, dr. h. st. med., profesor cercetător,  
Anna MOISEEVA, dr. șt. med., cercetător științific,  
Ana COTELEA, cercetător științific.

IMSP Institutul de Cardiologie, Clinica "Hipertensiuni Arteriale"

*e-mail: liubapopes2@yahoo.com*

### Rezumat.

Beta-blocantele sunt considerate drept "piatra de temelie" în tratamentul multor boli cardiovasculare. Deși beta-blocantele au proprietăți comune "de clasă" ele diferă mult în funcție de caracteristicile farmacocinetice (liposolubilitate, metabolizare) și farmacodinamice (intensitatea blocării receptorilor beta  $\beta$ ,  $\beta_1$  – selectivitatea, activitatea simpatomimetica intrinseca, prezenta efectului alfa blocant etc.). Beta-blocantele au fost descoperite grație efectului antianginal în anii 1960 și în prezent sunt pe larg utilizate în insuficiența cardiacă, aritmii cardiace și cardiopatia ischemică. În acest articol, vor fi relatate efectele benefice ale beta-blocantelor în ateroscleroza, la fel ca și recomandările date de ghidurile clinice în utilizarea acestor remedii. Surprinzător, este ca au trecut mai mult de 4 decenii de la descrierea primelor mecanisme ale beta-blocantelor, și, până în prezent se mai descopera noi mecanisme celulare de acțiune, anterior neelucidate și continue să deschidă noi perspective de utilizare a acestei clase de remedii.

**Cuvinte cheie:** beta-adrenoblocante, boala arterială aterosclerotică.

### Abstract. Clinical dilemmas: beta-adrenoblockers in atherosclerosis.

Beta-blockers are the cornerstone of treatment for various cardiovascular conditions. Beta-blockers were discovered as antianginal drugs in the 1960s and are currently widely used in heart failure, arrhythmias, and ischemic heart disease. In this article, we review the evidence for the beneficial effects of beta-blockers in these conditions, as well as the current recommendations in clinical practice guidelines for their use. Surprisingly, despite having been prescribed for more than 4 decades, new, previously unnoticed mechanisms of action on cellular compartments are still being discovered, which continues to open up new horizons for their use. All in all, beta-blockers are one of the most fascinating drug groups in our therapeutic armamentarium.

**Key words:** beta-adrenoblockers, atherosclerosis.

### Резюме. Клинические дилеммы: бета-адреноблокаторы при атеросклерозе.

Бета-адреноблокаторы считаются «краеугольным камнем» в лечении многих сердечно-сосудистых заболеваний. Хотя бета-адреноблокаторы обладают общими «классовыми» свойствами, они различаются в зависимости от своих фармакокинетических (жирорастворимость, метаболизм) и фармакодинамических характеристик (интенсивность блокирования и селективность блокады  $\beta_1$ -рецепторов, внутренняя симпатомиметическая активность, наличие альфа-блокирующего эффекта и др.). Бета-блокаторы были открыты благодаря их антиангинальному эффекту в 1960-х годах и в настоящее время широко используются при сердечной недостаточности, сердечных аритмиях и ишемической болезни сердца. В этой статье речь пойдет о благотворном влиянии бета-адреноблокаторов при атеросклерозе, а также о рекомендациях клинических руководств по применению этих средств. Удивительно, но с тех пор, как были описаны первые механизмы действия бета-адреноблокаторов, прошло более 4 десятилетий, и до сих пор новые клеточные механизмы действия, ранее необъяснимые, продолжают открывать новые перспективы для применения этого класса средств.

**Ключевые слова:** бета-адреноблокаторы, атеросклероз.

### Introducere

Corelația dintre hipertensiunea arterială sistemică (HTA) și morbiditatea/mortalitatea prin afecțiuni vasculare coronariene și cerebrale este foarte bine stabilită [1]. HTA joacă un rol important în apariția și progresia aterosclerozei, fiind cauza apariției manifestărilor clinice în teritoriile vasculare deservite (coronarian, cerebral, periferic, renal etc.).

Importanța problemei deriva în primul rând din magnitudinea ei, datele epidemiologice aratând o

prevalența a hipertensiunii arteriale, în ultimii 10 ani, de aproximativ 30-45% în populația generală la nivel mondial, iar statisticile înregistrează o creștere a numărului de cazuri odată cu înaintarea în vârstă [2].

În ciuda progreselor făcute în ultimele decenii în domeniul tratamentului medical, interventional, chirurgical, bolile având ca substrat ateroscleroza rămân principală cauză de deces în lumea modernă, atât în țările dezvoltate, cât și în cele subdezvoltate [3]. Ca urmare, o atenție deosebită se acordă prevenției, apa-

riției și progresiei aterosclerozei prin identificare și corecția factorilor de risc modificabili. Între acestea, alături de fumat, dislipidemie, sexul masculin, hipertensiunea arterială joacă un rol important, modificările la nivelul vascular legate de HTA fiind identificate și studiate de peste 40 ani [4, 5]. Hipertensiunea arterială are de asemenea un rol bine determinat în apariția evenimentelor acute (coronariene, cerebro-vasculare) legate de destabilizarea plăcii de aterom. Tensiunea arterială sistolică  $\geq 140$  mmHg este răspunzătoare pentru cea mai mare parte a mortalității și poverii invalidității (~70%), iar majoritatea deceselor legate de TAS pe an se datorează bolii cardiace ischemice (4,9 milioane), accidentelor vasculare cerebrale hemoragice (2 milioane) și accidentelor vasculare cerebrale ischemice (1,5 milioane) [6].

Terapia medicamentoasă în HTA este bazată pe dovezi foarte solide, susținute de un număr mare de rezultate ale studiilor clinice randomizate în medicina clinică. Meta-analizele marilor trialuri clinice randomizate care includ mai multe sute de mii de pacienți au arătat că o scădere cu 10 mmHg a TAS sau cu 5 mmHg a TAD este asociată cu reducerea semnificativă a tuturor evenimentelor cardiovasculare (CV) majore cu ~20%, a tuturor cauzelor de mortalitate cu 10-15%, a AVC-ului cu până la ~35%, a evenimentelor coronariene cu ~20% și a insuficienței cardiace cu ~40%. Aceste scăderi relative ale riscurilor sunt consistente, indiferent de valorile inițiale ale TA crescute, de nivelul de risc CV, comorbidități (ex. diabet și boala cronică renală), vârstă, sex și etnie [7, 8].

Unele particularități ale tratamentului hipertensiunii arteriale la pacienții cu ateroscleroză sunt în funcție teritoriile vasculare afectate. În practică însă, conducerea tratamentului antihipertensiv la pacienții cu afectare multiplă, se dovedește de multe ori o provocare, stabilirea unei scheme optime fiind deseori dificilă având în vedere aspectele pro- și contra- unei clase terapeutice.

Ghidurile curente în managementul HTA au acceptat administrarea beta-blocantelor (BB) în așa situații speciale și s-a dovedit benefică la pacienții cu angină pectorală, tahiaritmii, insuficiență cardiacă cu fracția de ejecție redusă și infarct miocardic recent, complicații importante legate de hipertensiune arterială, dar și fiind remedii alternative celor ca inhibitorii enzimei de conversie (IEC) sau antagoniștii receptorilor de angiotenzina (ARA) la femeile hipertensive care își planifică o eventuala sarcină sau cele care sunt în vârstă fertilă. Una dintre cele mai comune indicații ale beta-blocantelor este la pacienții cu infarct miocardic recent, cu sau fără hipertensiune arterială. Deși acestea sunt unica indicație în boală cardiovasculară aterosclerotică, BB nu pot fi utilizate

în prevenția primară a aterosclerozei, mai curând sunt utilizate în funcția sistolică deprimată și este destinat în primul rând să diminueze remodelarea cardiacă patologică precoce și agravarea insuficienței cardiace congestive (ICC). Clasa BB constă din numeroși agenți care diferă mult în proprietăți farmacologice și efecte fiziologice. Aceste diferențe includ selectivitatea pentru receptorii beta-adrenergici și subtipurile acestora, hidro- sau lipofilicitatea, efectele asupra tensiunii arteriale și ritmului cardiac, influența asupra metabolismului lipoproteinelor și glucozei și impactul direct asupra peretelui vascular, inclusiv reactivitatea plachetară, funcția endotelială, infiltrarea celulelor inflamatorii și asupra inflamației în sine și asupra proliferării celulelor musculare netede. Farmacocinetica beta-blocantelor este determinată în mare măsură de gradul de solubilitate în lipide și apă, în funcție de care se disting: 1) **BB lipofile** (betaxolol, carvedilol, metoprolol, nebivolol, propranolol, timolol, talinolol), care se absorb rapid și complet (aproximativ 90%). Unele BB lipofile (carvedilol, talinolol) sunt substraturi pentru P-glicoproteină. Toate BB lipofile sunt biotransformate prin oxidare cu participarea izoenzimei citocromului P450 CYP2D6, iar metabolismul presistemic al BB la primul pasaj hepatic este de până la 80%. Majoritatea metabolitelor BB lipofile își păstrează activitatea, dar aceasta este semnificativ inferioară medicamentelor inițiale; 2) **BB hidrofile** (atenolol, nadolol, sotalol) se absorb variat în tubul digestiv (30-70%), practic nu se supun biotransformării în ficat și se elimină prin rinichi sub formă neschimbată; 3) **BB lipofil-hidrofile**, solubile atât în lipide, cât și în apă (bisoprolol, pindolol, celiprolol), se metabolizează parțial în ficat (40-60%) sub influența CYP2D6, iar restul se elimină prin rinichi neschimbat.

Important este ca BB nu sunt utilizate în prevenția primară a aterosclerozei. Numeroase studii asupra beta-adrenoblocantelor de prima generație au relatat efecte adverse asupra nivelurilor de lipoproteine și metabolismului glucozei și insulinei și, prin urmare, au descurajat utilizarea lor în ateroprevenție. Cu toate acestea, beta-blocantele noi au efecte metabolice neutre sau favorabile asupra acestor factori metabolici importanți în patofiziologia bolilor cardiovasculare de origine aterosclerotică, iar studiile științifice recente documentează acum efectele benefice directe ale BB asupra peretelui vascular.

### Beta-blocantele în hipertensiunea arterială

Beta-blocantele nu au documentat o reducere a mortalității de orice cauză sau cardiovasculară la pacienții cu hipertensiune arterială esențială necomplicată [9]. Cu toate acestea, ele pot reduce evenimen-

tele cardiovasculare, în principal accidentul vascular cerebral. În comparație cu diureticele, BB nu reduc evenimentele cardiovasculare și pot fi chiar asociate cu o incidență mai mare a accidentului vascular cerebral [10]. Incidența sporită a accidentului vascular cerebral pare să fie asociată cu vârsta, ceea ce crește riscul de BB la cei peste 60 de ani [11]. În comparație cu antagoniștii de calciu sau cu inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei/blocantele receptorilor de angiotensină, BB sunt asociate cu un risc crescut de accident vascular cerebral [9].

### Istoricul, dezvoltarea și clasificarea beta-blocantelor

În 1958, Sir James Black a avut ideea genială în scopul reducerii consumului miocardic de oxigen, în schimbul creșterii disponibilității sale prin vasodilatare, în cazul unui atac de angină. Sir James Black a inventat primul beta-blocant aprobat pentru utilizare în clinici, propranololul [12]. Propranololul este prototipul primei generații de beta-blocante, care posedă afinități similare pentru  $\beta_1$  și  $\beta_2$ -adrenoreceptori (Tabelul 1), [13-19] și, din acest motiv, sunt considerate

Tabelul 1

Clasificarea și mecanismul de acțiune a beta-blocantelor

		Beta-adrenoreceptori			Mecanisme complementare
		Afinitate [13, 14]			
		$\beta_1$	$\beta_2$	$\beta_3$	
<b><math>\beta_1, \beta_2</math> selective</b>	Alprenolol	7.8-8.2	8.9-9.0	6.9-7.4	
	Bupranolol	8.5	9.8	7.0	
	Carazolol	9.7	10.5	8.4	
	Nadolol	7.2	8.6	6.2	
	Oxprenolol	7.9	8.9	6.3	
	Pindolol	8.6	8.3-9.2	7.0-7.4	
	Propranolol	8.16-8.75	8.44-9.08	6.73-6.93	
	Sotalol	5.77	6.85	5.05	
	Timolol	8.27	9.68	6.8	
<b>Efect vasodilatator</b>	Carvedilol	8.75-9.26	8.96-10.06	6.61-8.3	$\alpha_1$ antagonist [16] sinteza ON
	Labetalol	7.63-7.99	8.03-8.25	6.18	$\alpha_1$ antagonist [17]
<b><math>\beta_1</math> selective</b>	Acebutolol	6.46-6.57	6.08-5.7	4.41	
	Atenolol	6.41-6.66	5.09-5.99	4.11-4.19	
	Betaxolol	8.21	6.24-7.38	5.97	
	Bisoprolol	7.43-7.98	5.42-6.70	5.04-5.67	
	Metoprolol	7.26-7.36	5.49-6.89	5.0-5.16	
	Xamoterol	7.08-7.22	5.79-6.07	4.45	
<b>Cu efect vasodilatator</b>	Celiprolol	6.92	5.08		$\alpha_2$ antagonist [18] sinteza ON [19]
	Nebivolol	8.79-9.17	6.65-7.96	5.66-7.04	

Tabelul 2

Indicațiile majore ale beta-adrenoblocantelor [20].

	$\beta_1$ - $\beta_2$ selective			$\beta_1$ -selective					
	No vasodilatory activity		Vasodilatory activity	No vasodilatory activity		Vasodilatory activity			
Heart failure			Carvedilol	Bisoprolol	Metoprolol	Nebivolol			
Hypertension	Propranolol	Nadolol	Carvedilol	Libetalol	Atenolol	Bisoprolol	Metoprolol	Celiprolol	Nebivolol
Ocular hypertension	Timolol			Betaxolol					
Ischemic heart disease	Propranolol	Nadolol	Carvedilol	Atenolol	Bisoprolol	Metoprolol	Celiprolol		
Arrhythmia	Propranolol	Nadolol	Sotalol	Atenolol	Metoprolol				
Portal hypertensive bleeding (prophylaxis)	Propranolol		Carvedilol						
Migraine (prophylaxis)	Propranolol	Nadolol			Metoprolol				
Thyrotoxicosis	Propranolol				Metoprolol				
Pheochromocytoma	Propranolol								
Essential tremor	Propranolol								
Anxiety	Propranolol								

a fi „beta-blocante neselective”. Din acest grup, propranololul este medicamentul cu cea mai acumulată experiență clinică și indicații (Tabelul 2) [20].

Desigur că, ateroscleroza coronariană este cea care manifesta cel mai mare interes din punct de vedere terapeutic prin numărul mare de persoane afectate și prin impactul pe care accidentele coronariene acute influențează mortalitatea și morbiditatea cardiovasculară. În primul rând prin ținta terapeutică la pacientul coronarian este încă un subiect de dezbatere, pe de o parte având argumentul că o valoare mai mare a TA va conduce la creșterea consumului miocardic de  $O_2$ , pe de altă parte existând argument din studii mai vechi care au descris existența unei curbe J (creșterea evenimetelor coronariene în cazul scăderii excesive a valorii TA sistolice) [21, 22]. Recomandarea de reducere a TA sistolice sub tratament în jurul valorii de 140 mmHg este întărită de o analiză post-hoc a trialului INVEST (International Verapamil SR-Trandolapril Study) care arată că incidența evenimetelor așteptate (deces, infarct miocardic, accident vascular) este invers corelat cu controlul valorilor TA [23]. Iar medicamentele preferate a fi utilizate la pacienții hipertensivi coronarieni, exista dovezi consistente pentru eficiența beta-blocantelor și a IECA post-infarct miocardic recent, precum și pentru beta-blocante și blocante ale canalelor de calciu de tip non-dihidropiridinic ca tratament simptomatic în caz de angină [24]. Sunt de evitat blocantele de calciu de tip dihidropiridinic cu acțiune rapidă din cauza potențialului efect negativ al tahicardiei induse de vasodilatație și hipotensiune arterială.

### **Efectele beta-blocantelor în infarctul miocardic acut**

Există evidențe pentru beneficiile terapiei cu beta-blocante atât în faza acută (24-48 ore) cât și în cea cronică după infarctul de miocard. Prin efectele lor de a limita extinderea infarctului și a împiedica ruptura cardiacă, prevenirea aritmiilor ventriculare maligne, ameliorarea durerii, beta-blocantele contribuie la creșterea supraviețuirii prin scăderea mortalității cardiace subite și non-subite.

Conform “Consensului privind utilizarea terapiei cu beta-blocante 2004” [25] terapia orală cu beta-blocante este indicată în faza acută și în cea cronică după infarctul de miocard la pacienții fără contraindicații (indicație de clasa IA).

Beneficiile terapiei cu beta-blocante în prevenția secundară post IMA sunt confirmate de trialuri cu diferite molecule: Carvedilol, Propranolol, Timolol care arată o scădere a mortalității de aproximativ 25-30%. Studiul **BHAT** – (Beta-blocker Heart Attack Trial) a urmărit efectul administrării de propranolol

asupra morbidității și mortalității pacienților care au suferit recent (5-21 zile) un infarct miocardic. Studiul a fost intrerupt prematur datorită reducerii semnificative a riscului mortalității în grupul tratat cu propranolol [26, 27]. Un alt studiu, **Norwegian Multicenter Study of Timolol after Myocardial Infarction**, adresat aceleiași categorii de pacienți, a demonstrat că administrarea de timolol postinfarct miocardic reduce mortalitatea totală și reinfarctizările [28]. Mai recent, studiul CAPRICORN a stabilit că administrarea de carvedilol reduce riscul de deces la pacienții cu disfuncție sistolică de VS postinfarct miocardic [29]. În plus, există dovezi [30, 31] care arată că acest beneficiu ar putea fi considerabil mai mare în subgrupurile cu risc crescut sau cele cu contraindicații relative. Astfel, pacienții cu IMA și diabet zaharat tratați cu beta-blocante au o reducere cu 36% a mortalității și în subgrupul populațional cu infarct și vârsta >80 ani are o reducere de 32%.

### **Beta-blocantele în ateroscleroza carotidiană**

În cea ce privește ateroscleroza carotidiană, Ghidul Societății Europene de Cardiologie privind HTA din 2018 concluzionează că progresia leziunii aterosclerotice la acest nivel poate fi întârziată prin controlul eficient al valorilor TA [32]. Datele din studiile clinice indică o reducere mai bună la blocantele canalelor de calciu față de diuretice sau beta-blocante [33], precum și a IECA față de diuretice [34]. Nu au fost evaluate comparativ blocantele canalelor de calciu și blocantele receptorilor de angiotensină II.

Felul în care sunt controlate valorile TA la pacientul cu accident vascular cerebral acut (AVC) este în continuare dezbateră. Câteva studii mici au arătat rezultatele favorabile la administrarea de lisinopril sau atenolol la pacienți hipertensivi cu AVC și TA sistolică > 160 mmHg sau cu candesartan, în timp ce studiul SCAST (Angiotensin-Receptor Blocker Candesartan for Treatment of Acute Stroke) a fost neutru atât pentru obiectivele funcționale cât și cele cardiovasculare, inclusive recurența AVC [35].

### **Boala arterială periferică**

La fel ca și în cazul afectării cerebrovasculare, alegerea agentului antihipertensiv este mai puțin important decât controlul efectiv al TA la pacienții cu boala arterială periferică (BAP). O subanaliză a studiului UKPDS (UK Prospective Diabetes Study) arată că necesitatea de amputație și decesul la pacienții cu diabet zaharat și boala arterială periferică sunt invers asociate cu valorile TA sub tratament [36]. Administrarea cu prudență a beta-blocantelor la pacienții cu BAP legată de potențială agravare a simptomatologiei (claudicației) a fost infirmată de meta-analizele studiilor publicate la pacienții cu BAP (diferite grade

de severitate) [37]. Mai mult neutilizarea acestora la pacienții cu BAP ar putea să-i priveze pe aceia dintre ei care au afectare aterosclerotică coronariană asimptomatică de efectele terapeutice dovedit benefice ale beta-blocanților în tratamentul bolii coronariene.

Publicații relativ recente au menționat diversitatea dintre BB în ceea ce privește efectele adverse, neutre sau favorabile asupra lipoproteinelor (în special trigliceridele (TG) și lipoproteinele cu densitate joasă (LDL)) și asupra metabolismului glucozei/insulinei. Mai exact, beta-blocanții mai noi (metoprolol, carvedilol, bisoprolol și nebivolol) au fost documentate a fi benefice din punct de vedere metabolic. Aceste date noi sunt complexe, dar instructive în ceea ce privește mecanismele potențiale ale diferitelor efecte din partea diverșilor reprezentanți de această clasă asupra metabolismului. Mai mult și mai important, aceste date noi resping conceptul tradițional, dar acum depășit, conform căruia beta-adrenoblocanții sunt dăunătoare din punct de vedere metabolic și, prin urmare, trebuie utilizate cu moderație pentru prevenția aterosclerozei. Totodată, studii recente au raportat, date noi interesante cu privire la modul în care anumite beta-blocanți pot reduce aderența trombocitelor și pot îmbunătăți funcția principalelor tipuri de celule din peretele vascular, inclusiv endoteliul, macrofagele și celulele musculare netede. Beta-blocanții (BB) pot îmbunătăți funcția endotelială prin creșterea vasodilatației arteriale și prin reducerea aderenței și transmigrării monocitelor. În plus, BB pot scădea numărul și activitatea celulelor inflamatorii, inclusiv scăderea proliferării celulelor musculare netede și transformarea lor în celule inflamatorii. Aceste date ajută la etapa crucială de a distinge dintre BB-le disponibile în ceea ce privește efectele lor arteriale generale probabile, fie pentru a accelera sau a preveni dezvoltarea aterosclerozei. În acest sens, există chiar și câteva informații publicate limitate dincolo de acești pași intermediari, mergând direct la obiectivele clinic mai importante ale aterosclerozei și evenimentelor cardiovasculare aterosclerotice.

### Concluzie

Astfel, Beta-blocanții pot fi în continuare o alternativă pentru strategiile de tratament antihipertensiv inițiate și ulterioare. Deoarece favorizează creșterea în greutate, au efecte adverse pe metabolismul lipidelor și cresc comparativ cu alte medicamente incidența diabetului nou-declanșat, nu ar trebui alese totuși la hipertensivii cu factori de risc metabolic multipli, incluzând sindromul metabolic și componentele sale majore, adică obezitatea abdominală, glicemia normal-înaltă sau alterarea glicemiei a jeun și alterarea toleranței la glucoză, condiții care cresc riscul apariției

ei diabetului zaharat. Beta-blocanții ar trebui evitate la subiecții cu sindrom metabolic datorită efectelor adverse pe debutul diabetului la fel ca și pe greutatea corporală, sensibilitatea la insulină și profilul lipidic. Oricum, aceste efecte par să fie mai puțin pronunțate sau absente cu noile beta-blocanți cu efecte vasodilatatoare cum ar fi carvedilolul și nebivololul. Aceste lucruri sunt valabile și pentru diureticele tiazidice, care au efect dislipidemic și diabetogenic când sunt folosite la doze mari. Tiazidele au fost folosite alături de beta-blocanți în trialurile care au arătat un exces relativ al diabetului nou apărut, ceea ce face dificilă distincția între contribuția celor două substanțe. Aceste aspecte pot să nu fie totuși valabile în cazul beta-blocanților vasodilatatoare, cum ar fi carvedilolul sau nebivololul, care au acțiune dismetabolică mai mică sau deloc, ca și o incidență redusă a diabetului nou apărut comparativ cu beta-blocanții clasice.

Beta-blocanții, inhibitorii ECA și antagoniștii de receptor de angiotensină sunt mai puțin eficiente la afro-americani, la care antagoniștii de calciu și diureticele ar trebui preferate.

### Bibliografie

- Lewington, S., Clarke, R., Quizibash, N., et al. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 studies. *Lancet* 2002;360:1903-1913.
- Williams, B., Poulter, N.R., Brown, M.J., et al., *British Hypertension Society guidelines for hypertension management 2004 (BHS-IV): summary*. *BMJ*, 2004; 328(7440): p. 634-640. 27.
- Roger, V., Go, A., Lloyd-Jones, D., et al. Heart disease and stroke statistics – 2012 update: A report from American Heart Association. *Circulation* 2012; 125: e2-e220.
- Alexander, R. Hypertension and the pathogenesis of atherosclerosis: oxidative stress and the mediation of arterial inflammatory response: a new perspective. *Hypertension* 1995; 25:155-161.
- Dorobantu, M., Tatu, O. Hipertensiunea arterială esențială. In: Apetrei, E. ed. *Cardiologie clinică*. București: Editura Medicală Callisto; 2015. P. 627-652.
- Forouzanfar, M.H., Liu, P., Roth, G.A., et al. Global burden of hypertension and systolic blood pressure of at least 110 to 115 mm Hg, 1990-2015. *JAMA* 2017; 317:165-182.
- Ettehad, D., Emdin, C.A., Kiran, A., Anderson, S.G. et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2016; 387:957-967.
- Brunstrom, M., Carlberg, B. Association of blood pressure lowering with mortality and cardiovascular disease across blood pressure levels: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med* 2018; 178:28-36.
- C.S. Wiysonge, H.A. Bradley, J. Volmink, B.M. Mayosi, L.H. Opie. Beta-blockers for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev.*, (2017),

10. B. Carlberg, O. Samuelsson, L.H. Lindholm. Atenolol in hypertension: is it a wise choice? *Lancet.*, 364 (2004), pp. 1684-1689.
11. L.M. Kuyper, N.A. Khan. Atenolol vs nonatenolol beta-blockers for the treatment of hypertension: a meta-analysis. *Can J Cardiol.*, 30 (2014), pp. S47-S53.
12. Quirke V. Putting Theory into Practice: James Black. Receptor Theory and the Development of the beta-blockers at ISI 1958-1978. *Medical History* 2006;50:69-92.
13. Baker JG, Hill SJ, Summers RJ. Evolution of  $\beta$  – blockers; from anti-anginal drugs to ligand – directed signaling. *Trends Pharmacol Sci.* 2011;32:227-234.
14. Baker JG. The selectivity of beta-adrenoreceptor agonist at human beta1-, beta2- and beta3-adrenoreceptors. *Br J Pharmacol.* 2010;160:1048-1061.
15. Manoach M., Tribulova N. Sotalol: the mechanism of its antiarrhythmic-defibrillating effect. *Cardiovasc Drug Rev.* 2001;19:172-182.
16. Dulin B., Abraham WT. Pharmacology of carvedilol. *Am J Cardiol.* 2004;93(9A):3B-6B.
17. Riva E., Mennini T., Latini R. the alfa- and beta-adrenoreceptor blocking activities of labetalol and its RR-SR (50:50) stereoisomers. *Br J Pharmacol.* 1991;104:823-828.
18. Frazier Ep., Michel-Reher MB., Van Loenen p., et al. Lack of evidence that nebivolol is a  $\beta_3$  – adrenoreceptor agonist. *Eur J Pharmacol.* 2011;654:86-91.
19. Gupta S., Wright HM. Nebivolol: a highly selective beta1-adrenergic receptor blocker that cause vasodilation by increasing nitric oxide. *Cardiovasc Ther.* 2008;26:189-202.
20. Brodde OE.  $\beta$ -adrenoreceptor blocker treatment and the cardiac  $\beta$ -adrenoreceptor-G-proteins – adenylyl cyclase system in chronic heart failure. *Naunyn-Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 2007;374:361-372.
21. Okin P.M., Hille D.A., Kjeldsen S.E., et al. Impact of lower achieved blood pressure on outcomes in hypertensive patients. *J Hypertens* 2012;30:802-810.
22. Bangalore S., Qin J., Sloan S., et al. For the PROVE IT-TIMI. What is the optimal blood pressure in patients after acute coronary syndromes? Relationship of blood pressure and cardiovascular events in the Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Trombolysis in Myocardial Infarction (PROVE IT-TIMI 22 Trial). *Circulation* 2010;122:2142-2151.
23. Mancia G., Messerli F., Bakris G., et al. Blood pressure control and improved cardiovascular outcomes in the International Verapamil SR-Trandolapril Study. *Hypertension* 2007;50:299-305.
24. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K., et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur heart J* 2013;34:2159-2219.
25. The Task Force on Beta-Blockers of the European Society of Cardiology. Expert consensus document on beta-adrenergic receptor blockers. *European Heart Journal* (2004) 25, 1341-1362.
26. From the National Heart, Lung, and Blood Institute, Bethesda, Md. A randomised trial of propranolol in patients with acute myocardial infarction. I. Mortality results. *JAMA.* 1982;247(12):1707-1714. doi:10.1001/jama.1982.03320370021023.
27. From the National Heart, Lung, and Blood Institute, Bethesda, Md. A randomised trial of propranolol in patients with acute myocardial infarction. II Morbidity results. *JAMA.* 1983;250(20):2814-2819. doi:10.1001/jama.1983.03340200048027.
28. Pederson T.R. – The Norwegian Multicenter Study of Timolol after Myocardial Infarction. *Circulation.* 1983;67:149-153.
29. Dargie H.J. – Effect of Carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomized trial. *Lancet.* 2001;357(9266):1385-1390.
30. Sackner-Bernstein J.D. New evidence from the CAPRICORN Trial: the role of carvedilol in high risk, post-myocardial infarction patients. *Rev Cardiovasc Med.* 2003;4 Suppl 3:S25-9.
31. Gottlieb S.S., McCarter R.J., Vogel R.A. Effect of beta-blockade on mortality among high-risk and low-risk patients after myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1998;339:489-49.
32. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH) Authors/Task Force Members: Bryan Williams, Giuseppe Mancia, Wilko Spiering, et al. *European Heart Journal* (2018) 39, 3021–3104.
33. Zanchetti A., Bond M.G., Hennig M., et al. On behalf of the ELSA investigators. Calcium antagonist lacidipine slows down progression of asymptomatic carotid atherosclerosis. Principal results of the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA), a randomized, double-blind, long-term trial. *Circulation.* 2002;106:2422-2427.
34. Zanchetti A., Crepaldi G., Bond M.G., et al. On behalf of PHYLLIS Investigators. Different effects of antihypertensive regimens based on fosinopril or hydrochlorothiazide with or without lipid lowering by pravastatin on progression of asymptomatic carotid atherosclerosis. Principal results of PHYLLIS randomized double-blind trial. *Stroke.* 2004;35:2807-2812.
35. Adler A.I., Stratton I.M., Neil H.A., et al. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. *BMJ* 2000;321:412-419.
36. Paravastu S.C., Mendonca D.A., da Silva A., et al. Beta-blockers for peripheral arterial disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2009;38:66-70.
37. Radack K., Deck C. Beta-adrenergic blockers therapy does not worsen intermittent claudication in subjects with peripheral arterial disease. A meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Int Med.* 1991;151:1769-1776.