

Uso clínico del carvedilol en la hipertensión arterial

Alejandro Diaz*

Resumen

El carvedilol es un agente betabloqueante ampliamente utilizado en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca. Numerosos estudios randomizados y controlados han demostrado su eficacia, seguridad y hasta su superioridad sobre otros betabloqueantes tradicionales como el metoprolol. Sin embargo su uso en la hipertensión arterial curiosamente cuenta con menor nivel y calidad de evidencia científica que en la insuficiencia cardiaca. En la presente revisión se consideran aspectos farmacocinéticos, farmacodinámicos y hemodinámicos de los betabloqueantes tradicionales en comparación con el carvedilol. Asimismo, se analiza la evidencia disponible sobre los efectos de este grupo farmacológico respecto del impacto en órganos blanco y su efecto sobre la morbimortalidad cardiovascular (MED.UIS. 2009;22(2):160-5).
Palabras clave: Hipertensión. Carvedilol. Betabloqueantes.

INTRODUCCIÓN

El carvedilol es un agente beta-bloqueante (β B) ampliamente utilizado para el tratamiento de todos los estadios de la Insuficiencia Cardíaca Crónica. Su eficacia y seguridad están avaladas por numerosos ensayos clínicos randomizados que llevaron a su aprobación en EE.UU. desde 1997. En contraposición, el uso del carvedilol en el tratamiento de la Hipertensión Arterial (HTA) esencial cuenta con la aprobación en EE.UU. desde septiembre de 1995 con menos evidencia de su eficacia y efectividad¹.

En la siguiente revisión se realizará un resumen de los aspectos químicos, farmacocinéticos y farmacodinámicos del carvedilol así como de las experiencias clínicas en HTA esencial. Para dicho análisis se realizó una búsqueda en la base de datos Medline con artículos en idioma inglés publicados desde 1964 utilizando los siguientes términos: hypertension, drug therapy, systemic hypertension, carvedilol, betablockers. Además se limitó la búsqueda en Pubmed con: human, adults, randomized clinical trials, review and metaanalysis. De los artículos obtenidos se seleccionaron específicamente aquellos ensayos clínicos randomizados realizados en humanos.

CARVEDILOL: ESTRUCTURA QUÍMICA, ASPECTOS FARMACODINÁMICOS Y FARMACOCINÉTICOS

El carvedilol es una ariloxipropanolamina racémica lipofílica que produce vasodilatación precapilar por bloqueo de los receptores A1 y bloqueo no selectivo de los receptores B^{1,2}. Con respecto al propranolol presenta menor efecto estabilizador de membrana y es, dos a cuatro veces, más potente sobre el bloqueo de los receptores B³. El bloqueo A1 es el mayor responsable de su actividad vasodilatadora, sin embargo a altas concentraciones también bloquea la entrada de calcio^{4,5}.

En pacientes con HTA, el carvedilol se absorbe rápida y completamente luego de su administración oral². El volumen de distribución es 1,5 a 2 L/Kg de peso corporal⁴. Las concentraciones plasmáticas pico se alcanzan en 1 a 2 horas^{2,4}. La absorción se retrasa hasta 120 minutos cuando la droga es administrada con las comidas⁶. El carvedilol sufre un extenso efecto de primer paso hepático⁷. El 98% de la droga circula en plasma unida a proteínas plasmáticas. La vida media es de 7 a 10 horas² y es eliminada por oxidación y glucuronidación en el hígado⁷, para posteriormente sufrir eliminación por bilis y heces, solo el 16% es excretado en orina^{4,8}.

Drogas que inhiben el citocromo P450 tales como la quinidina, fluoxetina, paroxetina y propafenona incrementan las concentraciones plasmáticas del carvedilol. Asimismo, aquellas drogas que aumentan la actividad del citocromo P450 como la rifampicina pueden disminuir las concentraciones de carvedilol⁹.

*MD Cardiólogo. Área Fisiología Médica. Carrera de Medicina. Universidad Nacional de Centro de la Provincia de Buenos Aires. Ciudad de Tandil. Buenos Aires. Argentina.
Correspondencia: Dr. Diaz. Calle Paz 1400 Tandil (7000). Buenos Aires. Argentina. e-mail: alejandrunicen@gmail.com
Artículo recibido el 2 de octubre de 2008 y aceptado para publicación el 13 de julio de 2009

En pacientes ancianos, las concentraciones plasmáticas de carvedilol pueden aumentar hasta un 50% respecto de los pacientes jóvenes, aparentemente por retraso en la eliminación. También pacientes con enfermedad hepática presentan mayores concentraciones plasmáticas¹⁰, sin embargo los pacientes con enfermedad renal no sufren grandes modificaciones en las concentraciones plasmáticas¹¹. En los pacientes en diálisis no se modifica la farmacocinética del carvedilol¹².

EFFECTOS EN LA HEMODINAMIA Y EN LA PRESIÓN ARTERIAL DE LOS AGENTES BETABLOQUEANTES

El perfil hemodinámico de la HTA esencial se caracteriza por Resistencia Vascular Periférica (RVP) elevada y gasto cardíaco normal¹³. En los ancianos con HTA dicho perfil hemodinámico cambia a un gasto cardíaco bajo con RVP elevada^{14,15}.

La mayoría de los agentes antihipertensivos se caracterizan por disminuir la RVP y mejorar el gasto cardíaco. La excepción a esta regla son los β B de primera y de segunda generación como el atenolol o el metoprolol que disminuyen el gasto cardíaco y aumentan o no provocan cambios en la RVP, ejerciendo exactamente el efecto opuesto al deseado de un agente antihipertensivo ideal^{16,17}.

Los agentes betabloqueantes se clasifican como de primera, segunda o tercera generación (Tabla 1) según la selectividad sobre el subtipo de receptores beta y la presencia de propiedades vasodilatadoras.

Tabla 1. Clasificación de los agentes betabloqueantes.

	Agente	Bloqueo de receptores
Betabloqueantes de 1ra generación o tradicionales	Propranolol	β 1/ β 2 (no selectivo)
Betabloqueantes de 2da generación o tradicionales	Atenolol Metoprolol Bisoprolol	β 1 (selectivo) β 1 (selectivo) β 1 (selectivo)
Betabloqueantes de 3ra generación o no tradicionales	Carvedilol Bucindolol Nipradilol	β 1/ β 2/ α 1 (no selectivo) β 1/ β 2/ α 1 (no selectivo) β 1/ β 2 (no selectivo)

Además se los agrupa como β B tradicionales (primera y segunda generación) o no tradicionales (tercera generación).

La mayoría de los ensayos clínicos que evaluaron los efectos de los β B sobre la hemodinamia, los órganos blanco y en la morbimortalidad fueron realizados con β B tradicionales. Estudios fisiopatológicos y farmacológicos consideran que no todos los β B son iguales. En particular los β B de tercera generación, con efectos vasodilatadores como el carvedilol, han mostrado diferir en los efectos cardiovasculares respecto de los β B tradicionales (Tabla 2). En contraposición a los tradicionales β B el carvedilol ha documentado mantener el volumen minuto, con pequeños efectos en la frecuencia cardíaca, además disminuye la Tensión Arterial (TA) por disminución en la RVP.

Tabla 2: Efectos de las diferentes drogas antihipertensivas en pacientes con hipertensión arterial.

Parámetro	Droga ideal	B-Bloqueadores tradicionales	Carvedilol	A1 Bloqueantes	IECA o ARA II	Bloqueadores de canales de calcio tipo dihidropiridinas	Tiazidas
Presión arterial media	-	-	-	-	-	-	-
Resistencia periférica Total	-	(+)	(-)	-	-	-	-
Volumen minuto	0	(-)	0	0	0	0	0
Frecuencia cardíaca	0/-	-	0/-	(+)	0	(+)	0
Activación del sistema nervioso simpático	-	-	-	(+)	-	+	+
Sistema renina angiotensina aldosterona	-	-	-	0	-	+	+
Metabolismo lipídico	0/+	-	0	0/+	0	0	-
Metabolismo de la glucosa	0/+	-	0	0	0/+	0	-

IECA: Inhibidores de la Enzima convertidora de Angiotensina, ARA II: Antagonistas de los Receptores de Angiotensina II. + = aumento; - = disminución, 0 = sin efectos; + = efecto positivo; - = efecto negativo; () = predominantemente luego de la administración aguada

El carvedilol por su acción vasodilatadora ejerce un perfil hemodinámico similar a los Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina (IECA) y bloqueadores de canales de calcio¹⁸.

Existen diferencias significativas en los cambios hemodinámicos tanto agudos como crónicos producidos por el metoprolol y el carvedilol. El carvedilol disminuye las resistencias periféricas y aumenta el volumen minuto cardíaco^{18,19}.

Los β B tradicionales se mostraron menos eficaces en el tratamiento de la HTA sistólica en ancianos. La eficacia de los β B tradicionales como monodroga en la HTA esencial genera varias dudas a partir del estudio STOP en el cual sólo lograron óptimos controles de TA en el 33 al 49% de los pacientes, mientras que los diuréticos lo lograron en el 70%²⁰.

En pacientes de raza negra la combinación carvedilol con tiazidas logra controlar la TA en hasta el 78% de los pacientes²¹. Además los β B tradicionales son los únicos agentes antihipertensivos que han documentado un paradójico incremento en la TA^{22,4}. El carvedilol, al igual que los IECA, ha demostrado mejorar la función endotelial en pacientes con HTA²⁵.

Efectos sobre la función renal y la microalbuminuria

A diferencia de los β B tradicionales, numerosos estudios han documentado que el carvedilol tiene un efecto favorable en la hemodinamia renal mejorando el flujo plasmático y disminuyendo la microalbuminuria²⁶⁻³⁰.

El tratamiento con carvedilol se asocia con reducción y desaparición de la microalbuminuria en aproximadamente el 50% de los pacientes con HTA³². Sin embargo, en un pequeño estudio randomizado controlado con placebo en pacientes post-trasplante renal el carvedilol fue inferior al antagonista de los receptores de angiotensina losartan en reducir la microalbuminuria³³.

EFFECTOS SOBRE EL METABOLISMO

Los β B tradicionales aumentan los niveles de triglicéridos y disminuyen los niveles de HDL³⁴⁻⁷. En pacientes no diabéticos con HTA en tratamiento con β B tradicionales se ha encontrado un mayor riesgo de desarrollar diabetes Mellitus tipo 2³⁸⁻⁴³.

En contraste, el carvedilol tiene un efecto neutral o benéfico sobre la insulinoresistencia, la actividad de la lipoproteinlipasa, los triglicéridos y el colesterol. A diferencia de los β B tradicionales el carvedilol mejora el valor de glucemia en ayunas, hemoglobina glicosilada y niveles de insulina⁴⁴⁻⁶.

En el subgrupo de pacientes hipertensos y diabéticos con bloqueo farmacológico del sistema

renina angiotensina aldosterona, el carvedilol mejora la sensibilidad a la insulina y retrasa la progresión de la microalbuminuria respecto del metoprolol⁴⁷. A diferencia del atenolol, el carvedilol aumenta el nivel de colesterol HDL, disminuye el nivel de triglicéridos, aumenta la sensibilidad a la insulina mejorando los niveles de glucemia⁴⁸.

EFFECTOS SOBRE LA FUNCIÓN SEXUAL

Un aspecto importante en la calidad de vida de los hipertensos es su vida sexual que puede empeorar al iniciar tratamiento con betabloqueantes. En pacientes hipertensos sin evidencias de disfunción sexual previa, el tratamiento antihipertensivo con carvedilol ha mostrado empeorar crónicamente la función sexual respecto del valsartan⁴⁹. Sin embargo no existen estudios doble ciego que comparen específicamente el efecto de distintos betabloqueantes versus el carvedilol sobre la función sexual.

Efectos sobre la Hipertrofia Ventricular Izquierda (HVI)

Claramente los β B tradicionales son inferiores que otros agentes antihipertensivos para lograr reducción de la HVI⁵⁰⁻². El estudio LIFE demostró menor eficacia del atenolol respecto del losartan en término de reducciones de HVI⁵³.

Respecto a la regresión de la HVI medida por resonancia magnética nuclear el carvedilol (25 mg) se mostró inferior al telmisartan en dosis de 80 mg a similares reducciones de la TA⁵⁴.

EFFECTOS SOBRE LA ENFERMEDAD VASCULAR

En comparación con los Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina, calcioantagonistas o Antagonista de los Receptores de Angiotensina (ARA II), el atenolol no provoca cambios benéficos en la función endotelial a pesar de similares reducciones de TA^{55,6}. Es interesante destacar que el carvedilol, al disminuir los picos matutinos de TA, ha demostrado regresión en la evolución de la aterosclerosis carotídea respecto de otros β B tradicionales⁵⁷.

PROPIEDADES AUXILIARES Y ESTRÉS OXIDATIVO

El carvedilol ha demostrado disminuir el estrés oxidativo y los niveles de proteína C reactiva en mayor medida que el propanolol⁵⁸.

Existe evidencia de mayor eficacia del carvedilol en disminuir el daño al DNA por especies reactivas del oxígeno que otros betabloqueantes de primera generación como el propanolol^{58,9}.

EFFECTOS EN LA MORBIMORTALIDAD

Pese a que los β B han sido utilizados en el tratamiento de la HTA por más de 30 años⁶⁰ ningún estudio ha demostrado que la monoterapia con β B tradicionales reduzca la morbimortalidad en comparación con placebo. En 1998 Messerly publicó un metaanálisis de 10 ensayos clínicos randomizados enrolando más de 16000 pacientes ancianos. Los resultados mostraron que a pesar de disminuciones significativas en los valores de TA, los β B tradicionales fueron inefectivos en reducir la enfermedad coronaria, la mortalidad cardiovascular y la mortalidad total⁶¹. Además la monoterapia con β B tradicionales solo logró mantener controles óptimos de TA en el 33% de los pacientes. Psaty demostró que si bien los β B son superiores al placebo en términos de prevención de accidente cerebrovascular, insuficiencia cardíaca congestiva, mortalidad total y eventos cardiovasculares son inferiores a los diuréticos⁶². Si bien el carvedilol debe ser considerado como antihipertensivo de primera línea en ciertas condiciones de alto riesgo como en la etapa post infarto de miocardio, alto riesgo de enfermedad coronaria y especialmente en insuficiencia cardíaca en todos sus estadios, no existe ningún ensayo clínico randomizado que confirme la superioridad del carvedilol como monoterapia específicamente en hipertensión esencial no complicada respecto de otros β B tradicionales u otras drogas o placebo en términos de reducción de la morbimortalidad total y cardiovascular.

CONCLUSIÓN

El carvedilol es un agente β B de tercera generación que tanto por su perfil hemodinámico y efectos sobre los órganos diana, se diferencia claramente respecto de β B tradicionales como grupo farmacológico. Si bien es una alternativa terapéutica atrayente es preciso reconocer que su uso en HTA no está respaldado por la evidencia necesaria para considerarlo como monodroga de primera elección en la reducción de la mortalidad total, cardiovascular, y cerebrovascular.

SUMMARY

Clinical use of carvedilol in hypertension.

Carvedilol is a beta-blocker agent widely used in the treatment of heart failure. Many randomized controlled studies have demonstrated its efficacy, safety and even its superiority over other traditional beta-blockers such as metoprolol. However, its use in hypertension has curiously lower level and quality of scientific evidence than in heart failure. The present review will consider pharmacokinetic, pharmacodynamic and haemodynamic aspects of traditional beta-blockers compared with carvedilol. It also analyzes the available evidence about the effects of this pharmacological group regard the

impact on target organs and its effect on cardiovascular morbidity and mortality. (MÉD. UIS. 2009;22(2):160-65).

Key words: Hypertension. Carvedilol. Betablockers.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Frishman WH. Carvedilol. *New Engl J Med* 1998; 339(24):1759-1765.
2. Morgan T. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of carvedilol. *Clin Pharmacokinet* 1994;26:335-46.
3. Bartsch W, Sponer G, Strein K, Muller-Beckmann B, von Mollendorf E, Abshagen U. Pharmakologie und klinische pharmakologie des neuen vasodila tierenden beta-rezeptoren blockers BM 14190. *Therapiewoche* 1982;32:5714.
4. Dunn CJ, Lea AP, Wagstaff AJ. Carvedilol: a reappraisal of its pharmacological properties and therapeutic use in cardiovascular disorders. *Drugs* 1997;54:161-85.
5. Nichols AJ, Gellai M, Ruffolo RR Jr. Studies on the mechanism of arterial vasodilation produced by the novel antihypertensive agent, carvedilol. *Fundam Clin Pharmacol* 1991;5:25-38.
6. Louis WJ, McNeil JJ, Workman BS, Drummer OH, Conway EL. A pharmacokinetic study of carvedilol (BM 14.190) in elderly subjects: preliminary report. *J Cardiovasc Pharmacol* 1987;10: Suppl 11:S89-S93.
7. Neugebauer G, Akpan W, von Mollendorff E, Neubert P, Reiff K. Pharmacokinetics and disposition of carvedilol in humans. *J Cardiovasc Pharmacol* 1987; 10: Suppl 11:S85-S8.
8. Fujimaki M, Murakoshi Y, Hakusui H. Assay and disposition of carvedilol enantiomers in humans and monkeys: evidence of stereoselective presystemic metabolism. *J Pharm Sci* 1990;79:568-72.
9. Fujimaki M. Oxidation of the R(+)- and S(i)-carvedilol by rat liver microsomes: evidence for stereoselective oxidation and characterization of the cytochrome P450 isozymes involved. *Drug Metab Dispos* 1994;22:700-8.
10. Neugebauer G, Gabor M, Reiff K. Pharmacokinetics and bioavailability of carvedilol in patients with liver cirrhosis. *Drugs* 1988;36:Suppl6:148-54.
11. Kramer BK, Ress KM, Erley CM, Risler T. Pharmacokinetic and blood pressure effects of carvedilol in patients with chronic renal failure. *Eur J Clin Pharmacol* 1992;43:85-8.
12. Miki S, Masumura H, Kaifu Y, Yuasa S. Pharmacokinetics and efficacy of carvedilol in chronic hemodialysis patients with hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 1991;18:Suppl4:S62-S68.
13. Frohlich ED, Tarazi RC, Dustan HP. Re-examination of the hemodynamics of hypertension. *Am J Med Sci* 1969;257:9-23.
14. Messerli FH, Sundgaard-Riise K, Ventura HO, Dunn FG, Glade LB, Frohlich ED. Essential hypertension in the elderly: haemodynamics, intravascular volume, plasma renin activity, and circulating catecholamine levels. *Lancet* 1983;2:983-6.
15. Lund-Johansen P. Hemodynamic patterns of untreated hypertensive disease. In: Laragh JH, editors. *Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis, and Management (Two-Volume Set)* New York: Raven Press, 1995. p. 323-42.

16. Lund-Johansen P. Hemodynamic consequences of long-term beta-blocker therapy a 5-year follow-up study of atenolol. *J Cardiovasc Pharmacol* 1979; 1:487-95.
17. Man in't Veld AJ, Van den Meiracker AH, Schalekamp MA. Do beta-blockers really increase peripheral vascular resistance?: review of the literature and new observations under basal conditions. *Am J Hypertens* 1988; 1:91-6.
18. Weber K, Bohmeke T, van der DR, Taylor SH. Comparison of the hemodynamic effects of metoprolol and carvedilol in hypertensive patients. *Cardiovasc Drugs Ther* 1996; 10:113-7.
19. Weber K, Bohmeke T, van der Does R, Taylor SH. Hemodynamic differences between metoprolol and carvedilol in hypertensive patients. *Am J Hypertens*. 1998; 11(5):614-7.
20. Ekblom T, Dahlof B, Hansson L, Lindholm LH, Schersten B, Wester PO. Antihypertensive efficacy and side effects of three beta-blockers and a diuretic in elderly hypertensives a report from the STOP-Hypertension study. *J Hypertens* 1992; 10:1525-30.
21. Radevski IV, Valtchanova SP, Candy GP, Tshel EF, Sareli P. Comparison of acebutolol with and without hydrochlorothiazide versus carvedilol with and without hydrochlorothiazide in black patients with mild to moderate systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1999; 84(1):70-5.
22. Drayer JJ, Keim HJ, Weber MA, Case DB, Laragh JH. Unexpected pressor responses to propranolol in essential hypertension an interaction between renin, aldosterone and sympathetic activity. *Am J Med* 1976;60:897-903.
23. Blum I, Atsmon A, Steiner M, Wysenbeek H. Paradoxical rise in blood pressure during propranolol treatment. *BMJ* 1975; 4:623.
24. Kario K, Shimada K, Pickering TG. Pressor effects of beta-blockers on standing blood pressure may be harmful for older patients with orthostatic hypertension. *Circulation* 2002; 106:e196-7.
25. Giugliano D, Marfella R, Acampora R, Giunta R, Coppola L, D'Onofrio F. Effects of perindopril and carvedilol on endothelium-dependent vascular functions in patients with diabetes and hypertension. *Diabetes Care* 1998;21(4):631-6.
26. Dupont AG. Effects of carvedilol on renal function. *Eur J Clin Pharmacol* 1990;38(suppl 2):S96-S100.
27. Abraham WT, Tsvetkova T, Lowes BD, Ferguson DA, Gilbert EM, Bristow MR. Carvedilol improves renal hemodynamics in patients with chronic heart failure [abstract]. *Circulation* 1998; 98: I-378-9.
28. Dupont AG, Van der Niepen P, Taeymans Y, Ingels M, Piepsz A, Bossuyt AM, et al. Effect of carvedilol on ambulatory blood pressure, renal hemodynamics, and cardiac function in essential hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 1987;10(suppl 11):S130-6.
29. Marchi F, Ciriello G. Efficacy of carvedilol in mild to moderate essential hypertension and effects on microalbuminuria a multicenter, randomized, open-label, controlled study versus atenolol. *Adv Ther* 1995; 12:212-21.
30. Agrawal B, Wolf K, Berger A, Luft FC. Effect of antihypertensive treatment on qualitative estimates of microalbuminuria. *J Hum Hypertens* 1996; 10:551-5.
31. Weidmann P, Ferrier C, Saxenhofer H, Uehlinger DE, Trost BN. Serum lipoproteins during treatment with antihypertensive drugs. *Drugs* 1988;35(suppl 6):118-34.
32. Fassbinder W, Quarder O, Waltz A. Treatment with carvedilol is associated with a significant reduction in microalbuminuria: a multicentre randomised study. *Int J Clin Pract* 1999;53(7):519-22.
33. Tylicki L, Biedunkiewicz B, Chamienia A, Wojnarowski K, Zdrojewski Z, Rutkowski B. Randomized placebo-controlled study on the effects of losartan and carvedilol on albuminuria in renal transplant recipients. *Transplantation* 2006; 81(1):52-6.
34. Weidmann P, Ferrier C, Saxenhofer H, Uehlinger DE, Trost BN. Serum lipoproteins during treatment with antihypertensive drugs. *Drugs* 1988;35(suppl 6):118-34.
35. Grimm Jr RH. Antihypertensive therapy taking lipids into consideration. *Am Heart J* 1991; 122:910-918.
36. Van Brummelen P, Buhler FR, Kiowski W, Amann FW. Age-related decrease in cardiac and peripheral vascular responsiveness to isoprenaline studies in normal subjects. *Clin Sci (Lond)* 1981;60:571-7.
37. Kasiske BL, Ma JZ, Kalil RS, Louis TA. Effects of antihypertensive therapy on serum lipids. *Ann Intern Med* 1995;122:133-41.
38. Skarfors ET, Lithell HO, Selinus I, Aberg H. Do antihypertensive drugs precipitate diabetes in predisposed men? *BMJ* 1989; 298:1147-52.
39. Bengtsson C, Blohme G, Lapidus L, Lissner L, Lundgren H. Diabetes incidence in users and non-users of antihypertensive drugs in relation to serum insulin, glucose tolerance and degree of adiposity a 12-year prospective population study of women in Gothenburg, Sweden. *J Intern Med* 1992;231:583-8.
40. Pollare T, Lithell H, Selinus I, Berne C. Sensitivity to insulin during treatment with atenolol and metoprolol a randomised double blind study of effects on carbohydrate and lipoprotein metabolism in hypertensive patients. *BMJ* 1989;198:1152-7.
41. Lithell H, Pollare T, Vessby B. Metabolic effects of pindolol and propranolol in a double-blind cross-over study in hypertensive patients. *Blood Press* 1992;1:92-101.
42. Gress TW, Nieto FJ, Shahar E, Wofford MR, Brancati FL. Hypertension and antihypertensive therapy as risk factors for type 2 diabetes mellitus. *Atherosclerosis Risk in Communities Study*. *N Engl J Med* 2000;342:905-12.
43. Grossman E, Messerli FH, Goldbourt U. High blood pressure and diabetes mellitus: are all antihypertensive drugs created equal? *Arch Intern Med* 2000;160:2447-2452.
44. Tomita K, Makumo F. Effect of long-term carvedilol therapy on renal function in essential hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992; 19(suppl 1):S97-S101.
45. Giugliano D, Acampora R, Marfella R, De Rosa N, Ziccardi P, Ragone R, et al. Metabolic and cardiovascular effects of carvedilol and atenolol in non-insulin-dependent diabetes mellitus and hypertension a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1997;126:955-9.
46. Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG, Di Lenarda A, Hanrath P, Komajda M, et al. for the Carvedilol Or Metoprolol European Trial Investigators. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol or

- Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 362:7-13.
47. Bakris GL, Fonseca V, Katholi RE, McGill JB, Messerli FH, Phillips RA, et al; GEMINI Investigators. Metabolic effects of carvedilol vs metoprolol in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 292(18):2227-36.
 48. Giugliano D, Acampora R, Marfella R, De Rosa N, Ziccardi P, Ragonè R, et al. Metabolic and cardiovascular effects of carvedilol and atenolol in non-insulin-dependent diabetes mellitus and hypertension. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1997;126(12):955-9.
 49. Fogari R, Zoppi A, Poletti L, Marasi G, Mugellini A, Corradi L. Sexual activity in hypertensive men treated with valsartan or carvedilol: a crossover study. *Am J Hypertens* 2001; 14(1):27-31.
 50. Cruickshank JM, Lewis J, Moore V, Dodd C. Reversibility of left ventricular hypertrophy by differing types of antihypertensive therapy. *J Hum Hypertens* 1992;6:85-90.
 51. Dahlof B, Pennert K, Hansson L. Reversal of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients: a metaanalysis of 109 treatment studies. *Am J Hypertens* 1992;5:95-110.
 52. Schulman SP, Weiss JL, Becker LC, Gottlieb SO, Woodruff KM, Weisfeldt ML, Gerstenblith G. The effects of antihypertensive therapy on left ventricular mass in elderly patients. *N Engl J Med* 1990; 322:1350-6.
 53. Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, de Faire U, et al, for the LIFE Study Group. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002;359:995-1003.
 54. Galzerano D, Tammaro P, del Viscovo L, Lama D, Galzerano A, Breglio R, et al. Three-dimensional echocardiographic and magnetic resonance assessment of the effect of telmisartan compared with carvedilol on left ventricular mass: a multicenter, randomized, longitudinal study. *Am J Hypertens*. 2005;18(12 Pt 1):1563-9.
 55. Schiffrin EL, Deng LY. Structure and function of resistance arteries of hypertensive patients treated with a β -blocker or a calcium channel antagonist. *J Hypertens* 1996;14:1247-55.
 56. Schiffrin EL, Park JB, Intengan HD, Touyz RM. Correction of arterial structure and endothelial dysfunction in human essential hypertension by the angiotensin receptor antagonist losartan. *Circulation* 2000;101:1653.
 57. Marfella R, Siniscalchi M, Nappo F, Gualdiero P, Esposito K, Sasso FC, et al. Regression of carotid atherosclerosis by control of morning blood pressure peak in newly diagnosed hypertensive patients. *Am J Hypertens* 2005; 18(3):308-18.
 58. Yasunari K, Maeda K, Nakamura M, Watanabe T, Yoshikawa J, Asada A. Effects of carvedilol on oxidative stress in polymorphonuclear and mononuclear cells in patients with essential hypertension. *Am J Med* 2004;116(7):460-5.
 59. Lee J, Lee M, Kim JU, Song KI, Choi YS, Cheong SS. Carvedilol reduces plasma 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine in mild to moderate hypertension: a pilot study. *Hypertension* 2005;45(5):986-90.
 60. Prichard BN, Gillam PM. Use of propranolol (Inderal) in treatment of hypertension. *BMJ* 1964;5411:725-7.
 61. Messerli FH, Grossman E, Goldbourt U. Are beta-blockers efficacious as first-line therapy for hypertension in the elderly?: a systematic review. *JAMA* 1998; 279:1903-7.
 62. Psaty BM, Smith NL, Siscovick DS, Koepsell TD, Weiss NS, Heckbert SR, Lemaitre RN, Wagner EH, Furberg CD. Health outcomes associated with antihypertensive therapies used as first-line agents: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 1997;277:739-45.