

A KLINIKAI MUNKA AKTUÁLIS KÉRDÉSEI

A vasodilatator sajátosságokkal rendelkező és nem rendelkező béta-blokkolók hatása a centrális vérnyomásra

BENCZÚR Béla

Tolna Megyei Balassa János Kórház, I. Sz. Belgyógyászati Osztály (Kardiológia/Nefrológia), Szekszárd

ÖSSZEFOGLALÁS – A béta-blokkolók egyre inkább kiszorulnak a legfrissebb hypertoniaajánlások első vonalbeli kezelési lehetőségeiből, leginkább akkor alkalmazzuk őket, ha egyéb indikációjuk is van. Azonban a béta-blokkolók nem egységes gyógyszercsoport, számos különbség létezik közöttük a metabolikus vagy a vasoconstrictor/vasodilatator tulajdonságaik alapján. A centrális vérnyomás klinikai jelentősége mostanában került az érdeklődés középpontjába, amikor kiderült, hogy az egyes vérnyomáscsökkentők eltérően befolyásolják. A "stiffnessgradiens" teóriája segít elmélyíteni ismereteinket a centrális vérnyomás fiziológiájában. Számos klinikai vizsgálatban vizsgálták az egyes béta-blokkolók centrális vérnyomásra kifejtett hatását. A vasodilatator béta-blokkolók egyedülálló tulajdonságai alapján egy külön gyógyszercsoportnak is tarthatjuk őket.

Kulcsszavak: klasszikus béta-blokkolók, hypertoniaajánlások, centrális vérnyomás, stiffnessgradiens, vasodilatator béta-blokkolók

Effect of beta-blockers with or without vasodilating properties on central blood pressure

Benczúr B.

Summary – Beta-blockers are more and more excluded as first-line option in recent hypertension guidelines – they are mainly used in the case of compelling indication. However beta-blockers are not a homogeneous drug-class as several differences exist between them regarding their effect on metabolism or vasoconstriction/vasodilation. The clinical implication of central blood pressure has recently arisen into the focus of interest in the light of the fact that different antihypertensives exert different effect on central blood pressure. The theory of "stiffness-gradient" may help us to deepen our knowledge regarding the physiology of central blood pressure. Several studies investigated the effects of different beta-blockers on central blood pressure. Based on the unique effect of beta-blockers with vasodilating properties it can be emerged to form this group of drugs as a new antihypertensive class.

Keywords: classic beta-blockers, hypertension guidelines, central blood pressure, stiffness-gradient, vasodilating beta-blockers

A magas vérnyomás, a hypertonia az egyik leggyakoribb szív- és érrendszeri rizikótényező, amelynek számos szervi szövődménye alakulhat ki. A hypertoniára joggal mondhatjuk, hogy az első számú „néma gyilkos”, még a koronavírus okozta pandémia sem tudta átvenni ezt a szerepet a maga közel 4 milliós áldozatával, hiszen világszerte évente 10 millió haláleset írható közvetlenül a hypertonia számlájára, és sajnos az elvesztett páciensek felénél nem kerül időben felismerésre a magas vérnyomásuk. Jelenleg a WHO statisztikája szerint 1,1 milliárd hypertoniás ember él a Földön, és számuk az egészségtelen életmód, az obesitas világjárványa, valamint a társadalom idősödése miatt csak növekedni fog.

A béta-blokkolók helye a hypertonia kezelésében

A béta-blokkolókat több mint 40 éve használjuk vérnyomáscsökkentésre, és bár az európai guideline-ok újra és újra megállapítják, hogy kellő dózisban a vérnyomáscsökkentő hatékonyságuk megfelel a többi, újabb vérnyomáscsökkentő-osztály hatékonyságának, a legfrissebb ajánlások már nem első vonalbeli szerként emlegetik a béta-blokkolókat. Gondoljunk csak bármelyik friss ajánlásra az elmúlt három évből, mindegyik terápiás útmutató az A+C (ACEI vagy ARB+kalciumantagonista),

Levelező szerző:

Dr. Benczúr Béla,
Tolna Megyei Balassa János Kórház,
I. Sz. Belgyógyászati Osztály
(Kardiológia/Nefrológia);
7100 Szekszárd, Béri Balogh Ádám u.
E-mail: benczurb@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.33668/hn.25.025>

Hypertonia és Nephrologia
2021;25(5):227-31.

illetve A+D (ACEI vagy ARB+diuretikum) kombinációkat javasolja első lépésben, majd második lépcsőben hármaskombinációt ebből a három csoportból (1, 2).

A béta-blokkolók adását elsősorban akkor javasolják bármely terápiás lépésben hozzáadni a kezeléshez, ha a hipertonia mellett egyéb kísérő szívbetegség (ISZB, AMI, szívelégtelenség, ritmuszavar) vagy pajzsmirigybetegség is fennáll, illetve fiatal nőknek vagy tervezett terhesség esetén (3). Ennek az az oka, hogy a klasszikus béta-blokkolók, közülük is a 15-20 éve még leggyakrabban használt atenolol volt a „pofozógép” az ezredforduló nagy hypertoniatanulmányaiiban, köztük a LIFE-ban (4) vagy az ASCOT-ban (5). Ez vezetett el oda, hogy a Lindholm-metaanalízis kapcsán (6) arra a megállapításra jutottak, hogy a béta-receptor-blokkolók a stroke kialakulásának rizikóját 16%-kal, míg az összmortalitást 3%-kal növelik az egyéb szerekkel szemben. Az atenolol és társai, az úgynevezett klasszikus béta-blokkolók elsősorban vasoconstrictor tulajdonságokkal rendelkeznek, vagyis fokozzák a perifériás értónust. Emellett ronthatják a szénhidrát- és lipidanycserét és még számos kedvezőtlen hatásuk lehet (álmatlanság, erectilis diszfunkció, bronchospasmus). Vajon mi lett volna, ha az atenolol helyett a korszerűbb harmadik generációs béta-blokkolókat (karvedilol, nebivolol) vizsgálták volna ezekben a nagy hypertoniatanulmányokban? Erre már nem fogunk választ kapni, hiszen ezekkel a szerekkel nem fogunk kemény végpontú hypertoniatanulmányokat folytatni. Mégis érdemes a klasszikus béta-blokkolóktól eltérő sajátosságaikat végiggondolnunk.

A centrális vérnyomás klinikai jelentősége. Érdemes-e mérni a centrális vérnyomást?

Szisztolében a centrális vérnyomás azt a nyomást reprezentálja, amely ellenében kell a szívnek dolgoznia, vagyis a szisztolés kontrakció során a vért az aortába kilöknie. Így a centrális vérnyomás a szív munkáját, a bal kamrai stroke-volumen és az afterloadot is jellemzi, ezáltal hozzájárul a hypertoniásokban jellemző balkamra-hypertrophia (BKH) kialakulásához, de a szisztolés és diasztolés szívelégtelenség, a bal pitvari strain és megnagyobbodás, ezáltal a pitvarfibrilláció létrejöttéhez is, vagyis tágabb értelemben a hypertensiv szívbetegség kialakulásához (7). Az aortában uralkodó nyomás ugyanakkor csillapítatlanul átterjed a cerebralis keringésre is, így a stroke egyik legfőbb okát is megmagyarázza, de az említett módon megteremti a kapcsolatot az ischaemiás stroke másik fő patomechanizmusa, a pitvarfibrillációval összefüggő thromboemboliás események között is. Diasztolében a centrális vérnyomás biztosítja a coronariák áramlása révén a myocardium vérellátását. Vagyis a centrális vérnyomás igen jó markere a bal kamra nyomásterhelésének, így a klinikum szempontjából pontosabb információkkal szolgál, mint a perifériás vérnyomás.

A centrális vérnyomás kialakításában alapvető szerepe van a perifériás értónusnak, vagyis a legkisebb, még simaizommal rendelkező prekapilláris arteriolák állapotának, amelyek a teljes perifériás vascularis rezisztenciát alapvetően meghatározzák. Ellazult vagy összehúzódtott állapotuk határozza meg, hogy milyen mértékű lesz a hullám-visszaverődés, milyen mértékben növeli meg a centrális vérnyomást a visszaverődő

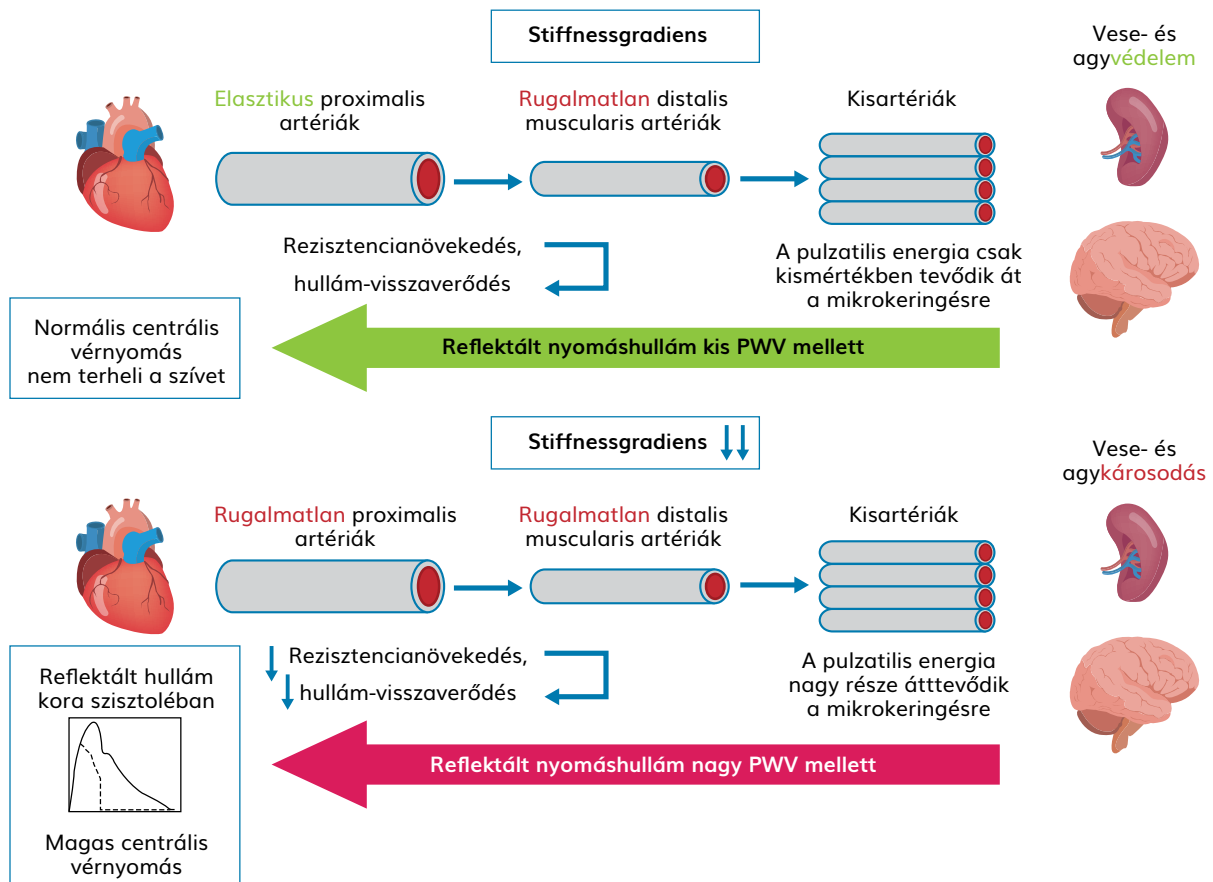
nyomáshullám. A perifériás értónust rendkívül sok tényező befolyásolja, és szemben az érfali rugalmatlansággal, az artériás stiffnesszel, amely sokkal állandóbb paraméter, a perifériás értónus viszonylag gyorsan tud változni, sőt diurnális ritmust is mutat. A dohányzás, a stressz, a szimpatikus idegrendszer, illetve a RAAS fokozott aktivitása, bizonyos hormonhatások arteriolarconstrictiót kiváltva jelentősen fokozhatják az értónust, de ugyanígy vasodilatator hatások (ösztrogénhatás, jóllakottság, értágító hatású hormonok) az arteriolákat ellazítva csökkenthetik a perifériás értónust – ezáltal a centrális vérnyomást is (8).

Annak ellenére, hogy számos bizonyítékkal rendelkezünk afelől, hogy a centrális vérnyomás jobb előrejelzője a cardiovascularis eseményeknek, mint a perifériás vérnyomás (9, 10), a guideline-ok még mindig nem javasolják a centrális vérnyomás rutinszerű mérését a mindennapi gyakorlatban elsősorban metodikai okokból. Pedig a centrális vérnyomás normál- (referencia-) értékei évek óta elérhetőek, legalábbis az applanációs tonometria elvén működő készülékekkel végzett mérésekre vonatkozóan (11). Talán éppen erre alapozva az artériás stiffnesst mint vascularis biomarkert IIa erősségű ajánlással javasolja mérni az ESC perifériás keringéssel foglalkozó munkacsoportjának és az Artery-nek a 2015-ös állásfoglalása, csak úgy, mint a boka-kar indexet és a carotislultrahangot. A centrális hemodinamikai paraméterek mérésére vonatkozó ajánlás IIb/B szintű (12).

Egy újabb szemlélet: a stiffnessgradiens

Ahhoz, hogy jobban megértsük hypertoniában a hullám-visszaverődéshez és a megnövelt centrális pulzusnyomáshoz vezető mechanizmusokat, figyelembe kell vennünk az artériás rendszer egyes pontjainak eltérő elasztikus tulajdonságait, amely az úgynevezett stiffnessgradiens kialakulásához vezet. Fiatal normotensiv egyéneknél az artériás stiffness fokozatosan növekszik a proximális nagy artériáktól a distalis közepes méretű artériák felé. Ennek ellenére, hogy az érrendszer összes nagyobb artériája három rétegből áll (intima, media, adventitia), jelentős különbség van a nagy elasztikus artériák és a közepes méretű, distalisabb muscularis artériák között a vascularis simaizomsejtek és az elasztikus rostok relatív arányát tekintve. A pulzushullám-terjedési sebesség (pulse wave velocity – PWV) fokozatosan növekszik az aorta ascendens 4-5 m/s-os értékétől az abdominalis aorta 5-6 m/s-os értékén keresztül az iliaca és femoralis artériákon mérhető 8-9 m/s-os értékig. Egészséges egyéneknél a nagy proximális, elasztikus artériák és a distalis, muscularis artériák között egy rezisztencianövekedés („impedance mismatch”) jön létre, amely hullám-visszaverődést eredményez és limitálja, védi a pulzatilis nyomás káros hatásaitól a célszervek kisereit. A visszavert pulzatilis energia lassan terjed visszafelé az elasztikus artériák falán, így nem adódik össze a primer nyomáshullámmal és a centrális vérnyomás normális marad (1. ábra). Ezzel szemben a rugalmatlanabb proximális artériák nem képesek elsimítani a bal kamrai ejekciók okozta pulzatilitást. Mivel a distalis, muscularis artériák az életkor előrehaladtával nem válnak rugalmatlanabbá, így a proximális (elasztikus) és a distalis (muscularis) artériák közötti stiffnessgradiens lecsökken vagy akár meg is fordulhat! Ez pedig azt eredm-

1. ábra. A stiffnessgradiens és az „impedance mismatch” (13)



nyezheti, hogy a nyomáshullámok pulzatilításának nagyobb hányada transzmittálódik, kerül át a célszervek kisartériáira, a mikrocirkulációra. Ugyanakkor a reflektált pulzatis energia gyorsabban ér vissza az aortagyökbe és ráakódik a primer nyomáshullámra, megemelve ezáltal az aortagyökben a centrális szisztolés és pulzusnyomást. A hullám-visszaverődés teóriája alapján könnyen megérthetjük, miért magasabb a centrális szisztolés és pulzusnyomás idősebbekben, és érthetővé válik a pulzushullám (vagy-nyomás) amplifikációjának jelensége is. Ez azt jelenti, hogy a centrális szisztolés vérnyomás a perifériás artériák felé haladva fokozatosan növekszik, nyugalomban 10, de akár 30%-kal is magasabb lehet a brachialis artéria felett mérhető vérnyomás, mint a centrális (aorta) nyomás. Amennyiben a fiziológiás artériás stiffnessgradiens fennáll (tehát az aorta PWV-je kisebb, mint a perifériás PWV), a visszaverődés virtuális helye distalisabban, a perifériához közelebb helyezkedik el. Így a visszaverődő hullám ráakódik az előrehaladó hullámra, létrehozva a pulzushullám amplifikációját. Mivel a PWV alacsony, a visszaverődés későn ér vissza az aortagyökbe a késő szisztolében, így nem emelkedik meg a centrális vérnyomás. Ezzel szemben, ha a stiffnessgradiens megszűnik vagy megfordul (az aorta-PWV nagyobb, mint a perifériás), a virtuális visszaverődés helye közelebb kerül a centrális artériákhoz és a pulzatis nyomás nem csökken kellően a centrális artériákban, ezáltal a centrális-perifériás pulzusnyomás-amplifikáció csökken (13).

Hogyan hatnak az egyes vérnyomáscsökkentők a centrális vérnyomásra?

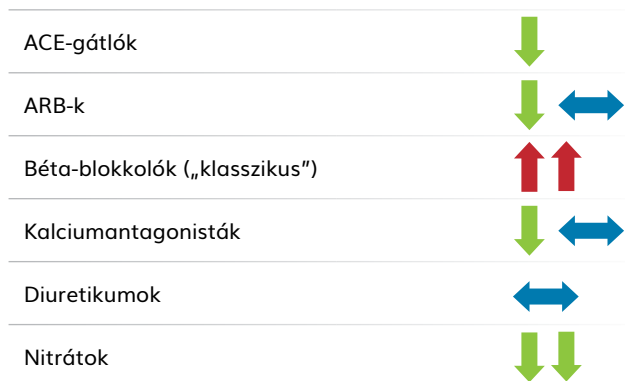
Elsőre furcsának tűnhet a kérdés, hogyan hatnának a vérnyomáscsökkentők a centrális vérnyomásra? A vérnyomáscsökkentő gyógyszercsoportok egy része vasodilatatio útján fejt ki vérnyomáscsökkentő hatását, ezáltal a centrális vérnyomásra is kedvező hatást gyakorol. Ez jellemzi a kalciumantagonisták, a RAAS-gátlók, de főleg a nitrátok hatását. A diuretikumok közömbösek a centrális vérnyomásra, míg a (klasszikus), vasoconstrictor béta-blokkolók nemhogy nem csökkentik, de egyenesen emelhetik is a centrális vérnyomást (14). Ennek oka éppen a fokozott perifériás értónus (perifériás érellenállás), a nagyobb mértékű reflektált nyomáshullámnak az aortagyökben kifejtett „augmentáló” hatására vezethető vissza – ezt jellemzi az augmentációs index, amely az endothelfunkcióról, az arteriolák tónusáról nyújt információkat (2. ábra). Márpedig, ha a centrális vérnyomás ennyire jó prediktora a cardiovascularis eseményeknek, a centrális vérnyomást emelő szerek nem igazán kedvezőek a hipertonia kezelésében.

A vasodilatator béta-blokkolók: egy új vérnyomáscsökkentő osztály?

A béta-blokkolókra távolról sem igaz, hogy egységes gyógyszercsoportot képeznének, hiszen jelentős különbségek vannak

közöttük kardioszelektivitásuk, intrinszik szimpatomimetikus aktivitásuk, lipofilitásuk vagy éppen vasodilatator sajátosságuk szempontjából. A legújabb, harmadik generációs szerek legfőbb előnyeit a vasodilatator, vagyis a perifériás érellenállást csökkentő sajátosságai jelentik. A „klasszikus” béta-blokkolók kedvezőt-

2. ábra. A különböző vérnyomáscsökkentők hatása a centrális vérnyomásra (14)



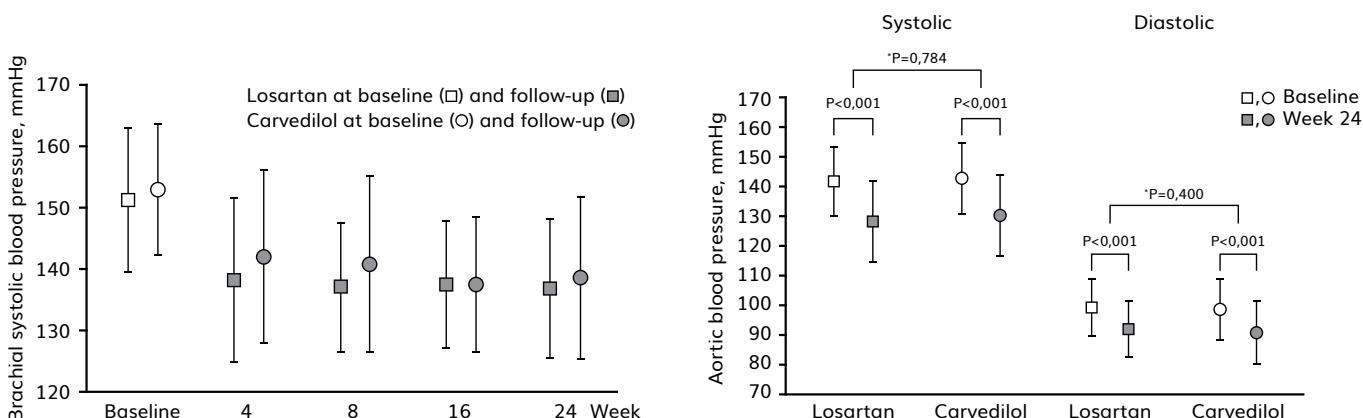
len tulajdonságainak nagy része ezekre a szerekre nem jellemző: kedvezőbb a metabolikus profiljuk, kevésbé okoznak inzulinrezisztenciát, nem rontják a glükóztoleranciát és a perifériás értónus csökkentése révén „csoporttsaiktól” eltérően képesek csökkenteni a centrális vérnyomást és az artériás stiffneszt.

A vasodilatator béta-blokkolók egyike, a karvedilol egy nem szelektív béta-blokkoló, emellett α_1 -blokkoló sajátossága is van, éppen ez biztosítja vasodilatator jellegét. Kísérletes és klinikai adatok bizonyították, hogy a karvedilol javítja az endothelfunkciót, csökkenti a vérlemezkék aggregációját és gyulladásgátló hatása is van antioxidáns sajátossága mellett. 2-es típusú diabeteses hypertoniás betegekben javítja a glykaemiás kontrollt az inzulinszenzitivitás javítása révén (15). A RAAS-gátlók ugyanolyan mértékű perifériás vérnyomáscsökkentés ellenére kedvezőbb cardiovascularis prognózist nyújtanak a hypertoniás betegeknek, mint az atenolol, elsősorban a centrális hemodinamikára kifejtett előnyösebb hatásuk révén.

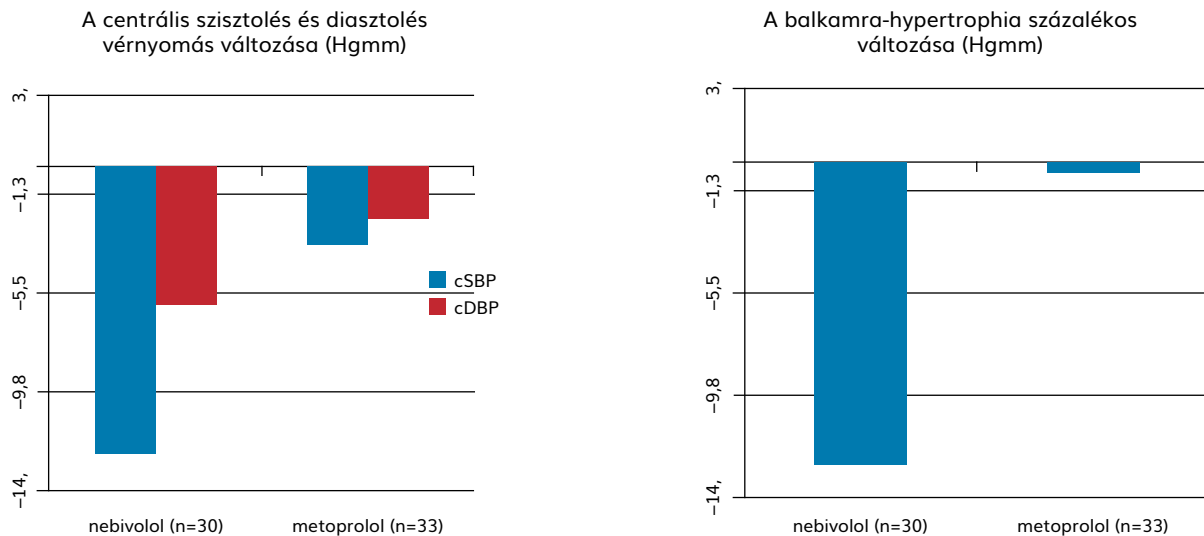
182 hypertoniás beteg prospektív randomizált vizsgálatában a lozartán és a karvedilol hatását hasonlították össze a centrális hemodinamikai paraméterekre. 24 hét kezelés után nem volt különbség a két csoport között a carotis-femorális pulzushullám-terjedési sebesség (PWV), az augmentációs index, valamint a centrális szisztolés nyomás tekintetében (16) (3. ábra).

A csoport másik tagja, a nebivolol a leginkább kardioszelektív béta-blokkoló, vagyis a legnagyobb szelektivitással gátolja a humán myocardium β_1 -receptorait az ismert béta-blokkolók közül. A vasodilatator hatást az L-arginin/nitrogén-monoxid mechanizmus révén váltja ki (17). Számos kedvező metabolikus tulajdonsága van, javítja az inzulinszenzitivitást és nem rontja a lipidanyagcserét. Ráadásul javítja az endothel- és az ezzel összefüggő erektilis diszfunkciót, valamint kedvező hatással van az artériás stiffnessre, döntően az endothelialis nitrogén-monoxid-felszabadulás révén. Mahmud és Feely egy randomizált klinikai vizsgálat során 40 kezetlen hypertoniás betegnek 5 mg nebivololt vagy 50 mg atenololt adtak, és applanációs tonometriával, a Sphygmocor rendszer segítségével mérve az augmentációs index, vagyis a centrális pulzusnyomás-amplifikáció nebivolol hatására csökkent, míg atenolol mellett nőtt. Ezzel összefüggésben a nebivolol nagyobb mértékben csökkentette a balkamra-hypertrophiát, mint az atenolol (4. ábra) (18). Ezek az eredmények megerősítették azt a hipotézist, miszerint a béta-blokkolók eltérő mértékben befolyásolják a centrális vérnyomást. Hasonló következtetéseket vontak le abban a tanulmányban is, ahol négy vérnyomáscsökkentő hemodinamikai paraméterekre gyakorolt hatását vizsgálták 72 hypertoniás betegben. Az ACE-gátló quinapril, a renin-inhibitor aliskiren és két béta-blokkoló, az atenolol, valamint a nebivolol ugyanolyan mértékben csökkentette a perifériás (brachialis) vérnyomást, de egyedül az atenolol nem csökkentette az aorta pulzusnyomását. A pulzusnyomás-amplifikációt a perifériás pulzushullám-visszaverődés mértéke és leginkább az arteriolák izomtónusa, a perifériás vascularis rezisztencia határozza meg. Azok a fiziológiai vagy gyógyszeres behatások, amelyek ezt a vascularis tónust csökkentik, jótékony hatással vannak a centrális vérnyomásra szisztolében és diasztolében egyaránt. Egy magyar közleményben azonban, a felsorolt vizsgálatokkal ellentétben, a kis dózisú karvedilol, nebivolol és metoprolol centrális vérnyomásra, illetve augmentációs indexre gyakorolt hatásában nem

3. ábra. A perifériás a centrális vérnyomás változása 24 hetes losartán-, illetve karvedilolkezelés hatására (16)



4. ábra. A nebivolol és a metoprolol hatása a centrális vérnyomásra és a balkamra-hypertrophiára (18, 19)



találtak szignifikáns különbséget a három kezelési csoportban (19). Ezzel együtt a fentiek alapján jogosan merül fel a kérdés: A béta-blokkolók egységes gyógyszer család vagy érdemes volna különbséget tenni közöttük az egyes sajátosságaik, például a perifériás értónusra gyakorolt hatásuk alapján (20)?

Következtetések

Habár széles körű klinikai vizsgálatokból származó adatokkal nem rendelkezünk a vasodilatator béta-blokkolók essentialis hypertóniában történő alkalmazásáról, de nem szabad elfelejtenünk, hogy a hypertóniás betegeknek csekély hányada „izoláltan”, önmagában hypertóniás. Legtöbbjük számtalan további rizikófaktorral és kísérő betegséggel rendelkezik, amelyek kezelésében a vasodilatator béta-blokkolóknak komoly szerep juthat. Ráadásul ezek a gyógyszerek bizonyítottan csökkentik a vérnyomást és egészen kiváló mellékhatásprofilal rendelkeznek, a betegek jól tolerálják őket, ezáltal kifejezetten előnyös vérnyomáscsökkentőnek számítanak.

Irodalom

- Williams B, Mancia G, et al. 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). *European Heart Journal* 2018;36(33):3021-104. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339>
- Járai Z, Farsang Cs. A Magyar Hypertonia Társaság szakmai irányelve. A hypertóniabetegség ellátásának szakmai irányelvei. *Hypert és Nephrol* 2018;22(Suppl.5):S1-S36.
- Unger T, Borghi C, Charchar F, et al. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. *Hypertension*. 2020;75:1334-57. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15026>
- Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al. Cardiovascular mortality and morbidity in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol. *Lancet* 2002;359:995-1003. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)08089-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)08089-3)
- Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, et al for the ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:895-906. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67185-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67185-1)

- Lindholm LH, Carlberg B, Samuelsson O. Should beta-blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis. *Lancet* 2005;366:1545-53. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67573-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67573-3)
- Nwabuo CC, Ramachandran SV. Pathophysiology of Hypertensive Heart Disease: Beyond Left Ventricular Hypertrophy. *Current Hypertension Reports* 2020;22:11. <https://doi.org/10.1007/s11906-020-1017-9>
- Schillaci G, Grassi G. Central blood pressure: getting to the heart of the matter. *Journal of Hypertension* 2010;28:237-9. <https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e3283359509>
- Vlachopoulos C, Aznaouridis K, O'Rourke MF, Baou K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with central haemodynamics: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J* 2010;31:1865-71. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq024>
- Ben-Shlomo Y, Spears M, Boustred C, May M, Anderson SG, Benjamin EJ, et al. Aortic pulse wave velocity improves cardiovascular event prediction: an individual participant meta-analysis of prospective observational data from 17,635 subjects. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:636-46. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.09.063>
- Herbert A, et al. Reference Values for Arterial Measurements Collaboration. Establishing reference values for central blood pressure and amplification in a general healthy population and according to cardiovascular risk-factors. *Eur Heart J* 2014;32:3122-33. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu293>
- Vlachopoulos C, Xaplanteris P, Aboyans V, et al. The role of vascular biomarkers for primary and secondary prevention. A position paper from the European Society of Cardiology Working Group on peripheral circulation. Endorsed by the Association for Research into Arterial Structure and Physiology (ARTERY) Society. *Atherosclerosis* 2015;241:507-32. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2015.05.007>
- Laurent S, et al. Arterial Stiffness and Hypertension in the Elderly. *Front Cardiovasc Med* 2020;7:544302. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2020.544302>
- McEniery C, et al. Central blood pressure: current evidence and clinical importance. *European Heart Journal* 2014;35:1719-25. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu565>
- Bakris GL, Fonseca V, Katholi RE, et al. Metabolic effects of carvedilol vs metoprolol in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;292:2227-36. <https://doi.org/10.1001/jama.292.18.2227>
- Kim EJ, Song WH, Lee JU, et al. Efficacy of losartan and carvedilol on central hemodynamics in hypertensives: a prospective, randomized, open, blinded end point, multicenter study. *Hypertension Research* 2014;37:50-56. <https://doi.org/10.1038/hr.2013.112>
- Howlett JG. Nebivolol: Vasodilator Properties and Evidence for Relevance in Treatment of Cardiovascular Disease. *Canadian Journal of Cardiology* 2014;30:S29-S37. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2014.03.003>
- Mahmud A, Feely J. Beta-blockers reduce aortic stiffness in hypertension but nebivolol, not atenolol, reduces wave reflection. *Am J Hypertens* 2008;21:663-7. <https://doi.org/10.1038/ajh.2008.156>
- Studinger P, Tabak A, Chen CH, et al. The Effect of Low-Dose Carvedilol, Nebivolol, and Metoprolol on Central Arterial Pressure and Its Determinants: A Randomized Clinical Trial. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2013;15:910-17. <https://doi.org/10.1111/jch.12210>
- Kallistratos M, Koulimenos L, Manolis A. Vasodilator beta-blockers: a different class of antihypertensive agents? *Future Cardiology* 2014;10(6). <https://doi.org/10.2217/fca.14.51>