

Comparación de los efectos del propranolol y del mepindolol sobre la función renal y el sistema renina-angiotensina-aldosterona en la hipertensión arterial

L. RUILOPE *, R. GARCIA ROBLES **, C. PAYA *, L. F. DE VILLA *,
F. GUTIERREZ RODERO *, B. MIRANDA *, J. PARADA *, J. SANCHO ** y
J. L. RODICIO *

* Servicio de Nefrología. Hospital 1.º de Octubre. Madrid.

** Servicio de Endocrinología. Centro Ramón y Cajal. Madrid.

Departamento de Endocrinología Experimental. Universidad Complutense. Facultad de Medicina. Madrid.

RESUMEN

Se han comparado los efectos de dos beta-bloqueantes, el propranolol y el mepindolol, sobre la tensión arterial, frecuencia cardíaca, tasa de filtración glomerular (TFG), flujo plasmático renal (FPR), aclaramiento renal de ácido úrico (C_u) y sobre la actividad de renina (ARP) y aldosterona plasmática (AP) en sujetos normales y en pacientes con hipertensión arterial esencial. En los sujetos normales, ambos beta-bloqueantes, indujeron disminuciones similares de la frecuencia cardíaca, sin cambios en la TA, TFG, FPR, ni C_u . Los niveles de ARP disminuyeron de manera más marcada después de la administración de propranolol (decremento porcentual de 37,3 vs 20,2), pero dicha caída no se acompañó de cambios en la AP, lo cual sí se observó en cambio con el mepindolol. En los pacientes hipertensos, la disminución de la tensión arterial y la frecuencia cardíaca obtenida fue igual con ambas drogas, y el comportamiento de la ARP y AP fue similar al de los sujetos normales. Sin embargo, el propranolol produjo descensos significativos de la TFG, FPR, y C_u ($p < 0,001$) que no se observaron con el mepindolol. Concluimos que, con similares niveles de control de la tensión arterial, el propranolol induce modificaciones en la función renal acompañadas de un descenso mayor de la ARP, los cuales no se observan con el mepindolol.

Palabras clave: Beta-bloqueantes. Renina. Aldosterona. Hipertensión arterial.

A COMPARATIVE STUDY OF THE EFFECT OF PROPRANOLOL AND MEPINDOLOL ON RENAL FUNCTION AND THE RENIN-ANGIOTENSIN-ALDOSTERONE AXIS IN ARTERIAL HYPERTENSION

SUMMARY

The effects of two beta-blockers, propranolol and mepindolol, on blood pressure, heart rate, glomerular filtration rate (GFR), renal plasma flow (RPF), renal clearance of uric acid (C_u), plasma renin activity (PRA) and plasma aldosterone (PA) have been compared in normal volunteers and in patients with essential hypertension. In normal volunteers both beta-blockers induced similar decreases of the heart rate without any changes in blood pressure, GFR, RPF or C_u . The levels of PRA decreased more markedly after propranolol administration (percent change 37.3 vs 20.2) but the fall was not accompanied by changes of PA, as were observed with mepindolol. In hypertensive patients, the diminution of blood pressure and heart rate attained was similar with both drugs, and the behaviour of PRA and PA was similar to that observed in normal volunteers. Nevertheless, propranolol induced significant decreases of GFR, RPF and C_u ($p < 0.001$) not observed with mepindolol. We conclude that with similar degrees of blood pressure control, propranolol induces changes of renal function accompanied by further decreases of PRA, which are not seen with mepindolol.

KEY WORDS: Beta-blockers, renal function, renin, aldosterone, hypertension.

Recibido: 29-X-1984.

En forma definitiva: 31-V-1985.

Aceptado: 26-VI-1985.

Correspondencia: Dr. L. M. Ruilope.

Servicio de Nefrología.

Hospital 1.º de Octubre.

Ctra. Andalucía, km. 5,400.

28041 Madrid.

INTRODUCCION

Los fármacos beta-bloqueantes son ampliamente utilizados para el tratamiento de la hipertensión arterial, debido a su eficacia y a la baja incidencia de efectos secundarios^{1, 2}. En los últimos años varios estudios han demostrado que algunos de estos agentes pueden inducir descensos de la perfusión renal³⁻⁵ y se ha sugerido que en determinados casos podrían causar una reducción irreversible de la tasa de filtrado glomerular^{5, 6}. Sin embargo, estos resultados no siempre han sido confirmados y su trascendencia clínica no está todavía bien dilucidada⁷. Resultados dispares se han obtenido asimismo respecto al grado de inhibición que ejercen sobre el sistema renina-angiotensina-aldosterona^{3, 8}. Estos efectos distintos pueden ser debidos a características farmacológicas específicas de cada beta-bloqueante y demuestran la necesidad de conocer las propiedades individuales de cada uno de ellos.

El objetivo de este estudio ha sido comparar los efectos de dos beta-bloqueantes, el propranolol y el recientemente aparecido mepindolol⁹ con actividad simpático-mimética intrínseca, sobre la función renal y eje renina-angiotensina-aldosterona en sujetos sanos y pacientes con hipertensión arterial esencial.

MATERIAL Y METODOS

El estudio fue realizado en 30 pacientes con hipertensión arterial esencial leve o moderada (16 v., 14 h., edades \bar{X} 41,4, rango 28-50 años) y 16 voluntarios sanos, con edades similares a las del grupo de hipertensos. Todos los pacientes hipertensos habían permanecido sin tratamiento durante al menos 3 semanas antes del estudio y durante éste siguieron una dieta con moderada restricción de sodio y alto contenido en potasio. Utilizando una distribución aleatoria, tanto hipertensos como controles fueron asignados a un grupo de tratamiento con propranolol o a otro con mepindolol. Ambos fármacos fueron administrados en los pacientes hipertensos durante 2 semanas, a la dosis necesaria para mantener la tensión arterial (TA) por debajo de 150/90 mmHg, la cual oscilaba entre 80 y 160 mg/día para el propranolol y 5-10 mg/día para el mepindolol. En los sujetos normales ambos beta-bloqueantes fueron administrados durante 5 días a una dosis de 120 mg/día de propranolol y 5 mg/día de mepindolol.

En todos los grupos, antes y al finalizar el período de tratamiento con cada fármaco, se midieron los siguientes parámetros: TA, frecuencia cardíaca (FC), flujo plasmático renal (FPR) medido por el aclaramiento de paraaminohipurato, tasa de filtración glomerular (TFG) medida por el aclaramiento de inulina, actividad de renina (ARP) y aldosterona plasmáticas (AP) medida después de 3 horas de ortostatismo con la administración simultánea de furosemida (80 mg. per os), niveles de ácido úrico en suero (Au) y su aclaramiento renal (Cu).

Los niveles de ARP fueron medidos por el método de HABER y cols.¹⁰ modificado según EPSTEIN y cols.¹¹. Los de aldosterona fueron medidos por radioinmunoensayo siguiendo a SANCHO y HABER¹². Los aclaramientos de inulina, paraaminohipurato y ácido úrico fueron medidos por técnicas habituales de nuestro laboratorio.

El análisis estadístico de los resultados se realizó mediante la prueba de la t de Student para datos apareados.

RESULTADOS

Las tablas I y II muestran los resultados obtenidos en los dos grupos de pacientes hipertensos tratados con propranolol y mepindolol, respectivamente. Ambos fármacos produjeron alteraciones similares en la TA sistólica (TAS) y diastólica (TAD), así como en la FC. La TFG, FPR y Cu disminuyeron significativamente ($p < 0,001$) en el grupo tratado con propranolol, mientras que permanecieron estables en el de mepindolol. Los niveles de ARP disminuyeron con ambos fármacos pero de manera más llamativa durante el tratamiento con propranolol ($p < 0,001$ vs $p < 0,02$). La AP no cambió con el propranolol y disminuyó significativamente con el mepindolol ($p < 0,001$). En los sujetos normales (tablas III y IV) la FC experimentó un descenso similar en ambos grupos, sin alteraciones concomitantes de la TA ni de la función renal. Las variaciones de ARP y AP fueron similares a las descritas en hipertensos.

DISCUSION

Los agentes beta-bloqueantes son utilizados de forma habitual en una gran variedad de enfermedades cardiovasculares. Sus efectos sobre la función renal han sido objeto de numerosos trabajos. En 1973 IBSEN y SEDERBERG-OLSEN⁴ llaman la atención, por primera vez, sobre la disminución del filtrado glomerular y el flujo plasmático renal en pacientes hipertensos tratados con propranolol. Estos hallazgos, confirmados posteriormente por otros autores^{13, 14}, han sido descritos también en sujetos normales⁵ y se han interpretado como secundarios a una reducción del gasto cardíaco^{4, 15} y a trastornos en la función de autorregulación renal^{15, 16}.

Nuestros resultados confirman estas alteraciones en pacientes hipertensos tratados con propranolol, si bien no lo hemos observado en sujetos normales. Además en el grupo de hipertensos comprobamos una disminución del aclaramiento de ácido úrico que se acompañó de una elevación de los niveles plasmáticos del mismo. Esta alteración, ya descrita por LEREN¹⁷, podría ser interpretada como dependiente de cambios hemodinámicos que inducen un aumento de la reabsorción tubular de ácido úrico, por un mecanismo similar al postulado para los diuréticos¹⁸.

Los resultados obtenidos tras la administración de mepindolol no demuestran por el contrario ningún cambio en la tasa de filtrado glomerular ni en el flujo plasmático renal. A diferencia del propranolol, el efecto de otros fármacos beta-bloqueantes sobre la función renal es variable. Así la mayoría de los estudios realizados con nadolol no han mostrado reducciones de la tasa de filtrado glomerular^{19, 22} y en determinados casos se ha evidenciado un aumento del flujo plasmático renal^{19, 23}. Tampoco se han observado modificaciones de la función renal en la mayoría de los estudios realizados con

COMPARACION DE LOS EFECTOS DEL PROPRANOLOL

TABLA I

EFECTOS DEL PROPRANOLOL SOBRE LA TENSION ARTERIAL, FRECUENCIA CARDIACA, ACTIVIDAD DE RENINA Y ALDOSTERONA PLASMATICAS, FUNCION RENAL Y ACLARAMIENTO DE ACIDO URICO EN PACIENTES CON HIPERTENSION ARTERIAL ESENCIAL (n = 15) *

	TAS (mmHg)	TAD (mmHg)	FC (lat/min.)	TFG (ml/min.)	FPR (ml/min.)	ARP (ng/l-1/s)	AP (nmol/l.)	AU (nmol/l.)	CU (ml/min.)
Antes	173 ± 10	113 ± 3	78 ± 5	97 ± 13	421 ± 72	2,4 ± 1,1	0,34 ± 0,11	0,33 ± 0,08	11,5 ± 1,6
Después	145 ± 7	87 ± 5	65 ± 5	84 ± 13	378 ± 67	1,6 ± 0,6	0,33 ± 0,10	0,35 ± 0,08	9,6 ± 1,9
Significación estadística («t» test pareado)	p < 0,001	p < 0,001	p < 0,001	p < 0,001	p < 0,001	p < 0,001	NS	p < 0,001	p = 0,001

* Valores expresados como $\bar{X} \pm DE$. NS = no significativo. TAS = tensión arterial sistólica. TAD = tensión arterial diastólica. FC = frecuencia cardíaca. TFG = tasa de filtrado glomerular. FPR = flujo plasmático renal. ARP = actividad de renina plasmática. AP = aldosterona plasmática. AU = ácido úrico sérico. CU = aclaramiento de ácido úrico.

TABLA II

EFECTOS DEL MEPINDOLOL SOBRE LA TENSION ARTERIAL, FRECUENCIA CARDIACA, ACTIVIDAD DE RENINA Y ALDOSTERONA PLASMATICA, FUNCION RENAL Y ACLARAMIENTO DE ACIDO URICO EN PACIENTES CON HIPERTENSION ARTERIAL ESENCIAL (n = 15) *

	TAS (mmHg)	TAD (mmHg)	FC (lat/min.)	TFG (ml/min.)	FPR (ml/min.)	ARP (ng/l-1/s)	AP (nmol/l.)	AU (nmol/l.)	CU (ml/min.)
Antes	169 ± 7	109 ± 5	79 ± 3	94 ± 11	422 ± 67	2,5 ± 1,2	0,34 ± 0,10	0,33 ± 0,07	11,6 ± 1,8
Después	144 ± 4	87 ± 4	67 ± 3	92 ± 15	413 ± 81	1,9 ± 0,9	0,30 ± 0,09	0,33 ± 0,08	11,2 ± 2,1
Significación estadística («t» test pareado)	p < 0,001	p < 0,001	p < 0,001	NS	NS	p < 0,02	p < 0,001	NS	NS

* Valores expresados como $\bar{X} \pm DE$. NS = no significativo. TAS = tensión arterial sistólica. TAD = tensión arterial diastólica. FC = frecuencia cardíaca. TFG = tasa de filtrado glomerular. FPR = flujo plasmático renal. ARP = actividad de renina plasmática. AP = aldosterona plasmática. AU = ácido úrico sérico. CU = aclaramiento de ácido úrico.

TABLA III

EFECTOS DEL PROPRANOLOL SOBRE LA TENSION ARTERIAL, FRECUENCIA CARDIACA, ACTIVIDAD DE RENINA Y ALDOSTERONA PLASMATICAS, FUNCION RENAL Y ACLARAMIENTO DE ACIDO URICO EN SUJETOS NORMALES (n = 8) *

	TAS (mmHg)	TAD (mmHg)	FC (lat/min.)	TFG (ml/min.)	FPR (ng/l-1/s)	ARP (nmol/l.)	AP (nmol/l.)	AU (U en mg/dl.)	CU
Antes	113 ± 9	65 ± 12	74 ± 3	117 ± 10	635 ± 63	0,66 ± 0,30	0,43 ± 0,06	4,6 ± 0,5	13,1 ± 2,5
Después	114 ± 7	65 ± 9	65 ± 2	120 ± 12	638 ± 67	0,44 ± 0,16	0,43 ± 0,05	4,5 ± 0,4	11,2 ± 1,0
Significación estadística («t» test pareado)	NS	NS	p < 0,01	NS	NS	0 < 0,005	NS NS	NS	

* Valores expresados como $\bar{X} \pm DE$. NS = no significativo. TAS = tensión arterial sistólica. TAD = tensión arterial diastólica. FC = frecuencia cardíaca. TFG = tasa de filtrado glomerular. FPR = flujo plasmático renal. ARP = actividad de renina plasmática. AP = aldosterona plasmática. AU = ácido úrico. CU = aclaramiento de ácido úrico.

TABLA IV

EFECTOS DEL MEPINDOLOL SOBRE LA TENSION ARTERIAL, FRECUENCIA CARDIACA, ACTIVIDAD DE RENINA Y ALDOSTERONA PLASMATICAS, FUNCION RENAL Y ACLARAMIENTO DE ACIDO URICO EN SUJETOS NORMALES (n = 8) *

	TAS (mmHg)	TAD (mmHg)	FC (lat/min.)	TFG (ml/min.)	FPR (ml/min.)	ARP (ng/l-1/s)	AP (nmol/l.)	AU (U en mg/dl.)	CU (nmol/l.)
Antes	112 ± 8	66 ± 13	66 ± 3	115 ± 9	621 ± 58	0,69 ± 0,33	0,43 ± 0,06	4,4 ± 0,3	12,9 ± 2,0
Después	111 ± 7	62 ± 7	56 ± 3	118 ± 9	632 ± 63	0,52 ± 0,24	0,37 ± 0,07	4,5 ± 0,3	13,3 ± 2,1
Significación estadística («t» test pareado)	NS	NS	p < 0,001	NS	NS	p < 0,05	p < 0,005	NS	NS

* Valores expresados como $\bar{X} \pm DE$. NS = no significativo. TAS = tensión arterial sistólica. PAD = tensión arterial diastólica. FC = frecuencia cardíaca. TFG = tasa de filtrado glomerular. FPR = flujo plasmático renal. ARP = actividad de renina plasmática. AP = aldosterona plasmática. AU = ácido úrico. CU = aclaramiento de ácido úrico.

atenolol^{24,27} aunque en este caso —al igual que con otros beta-bloqueantes— la información disponible es limitada y no permite extraer conclusiones definitivas.

De acuerdo con EPSTEIN y OSTER⁷ los beta-bloqueantes podrían influir sobre el funcionalismo renal por reducir el gasto cardíaco o bien por aumentar la resistencia vascular renal (RVR). Aunque existe una relación entre el descenso del gasto cardíaco que inducen y la reducción de la tasa de filtrado glomerular y/o flujo plasmático renal²⁸, ésta no debe ser la única explicación para la disminución de la perfusión renal, puesto que fármacos con efectos hemodinámicos sistémicos similares al propranolol, como atenolol²⁷ y nadolol²¹, influyen de forma diferente en la hemodinámica renal. Se ha sugerido que el descenso de la perfusión renal podría deberse a un efecto intrarrenal local de beta-bloqueante más que a sus acciones sistémicas, postulándose que el bloqueo de los receptores beta-2 de los vasos renales crearía un desequilibrio en el sistema adrenérgico intrarrenal, llevando a una vasoconstricción, a través de los receptores alfa, con aumento de la resistencia vascular renal⁷. Por último, el aumento de la resistencia vascular renal podría ser independiente del efecto sobre el sistema adrenérgico, bien porque estos fármacos tuvieran una acción directa sobre la circulación renal o bloquearan parcialmente la actividad de los mecanismos vasodilatadores normales, como el sistema de prostaglandinas y kallikreinas-kininas¹⁴.

El diferente comportamiento de unos y otros beta-bloqueantes no está bien aclarado. Se ha postulado que la cardioselectividad podría representar una protección frente a la vasoconstricción renal, debido a la menor inhibición de los receptores beta-2 de los vasos renales. En este sentido, muchos de los estudios con agentes cardioselectivos han mostrado una relativa preservación de la hemodinámica renal^{25,27}. Sin embargo, esto no siempre se ha confirmado y no explica el mantenimiento de la perfusión renal en el caso del nadolol y del mepindolol ya que ambos carecen de cardioselectividad. La influencia de la inhibición del sistema renina-angiotensina en las alteraciones de la hemodinámica renal permanece controvertida⁷. Es bien conocido que en hipertensos esenciales, a medida que la TA aumenta puede haber un descenso progresivo del FPR y un aumento de la resistencia vascular renal³⁵, manteniéndose en muchos casos la tasa de filtrado glomerular a través de un incremento de la fracción filtrada. Esto implica un mayor aumento de la resistencia en la arteriola eferente que en la aferente, probablemente producido por la angiotensina II^{36,37}. Este fenómeno, conocido como autorregulación del filtrado glomerular, podría ser perturbado al inhibirse el sistema renina-angiotensina y de esta manera disminuir la tasa de filtrado glomerular. Aunque este mecanismo no ha podido ser demostrado, es posible que en determinados casos pueda jugar algún papel en el deterioro de la función renal observado con algunos beta-bloqueantes. Nuestros resultados muestran que el

mepindolol produce un menor grado de inhibición del eje renina-angiotensina-aldosterona que el propranolol y esto podría explicar, en parte, las diferentes respuestas del riñón a la administración de ambos beta-bloqueantes. Los distintos niveles de aldosterona plasmática encontrados con propranolol y mepindolol pudieran estar en relación con un efecto inhibitorio del primero sobre la tasa de aclaramiento de la aldosterona³⁸.

La presencia de actividad simpaticomimética intrínseca (ASI) también ha sido involucrada en las diferencias observadas con los distintos fármacos beta-bloqueantes, ya que teóricamente la ASI podría proteger frente al descenso del flujo plasmático renal y tasa de filtrado glomerular por la menor reducción del gasto cardíaco³⁰ o por el efecto simpaticomimético vasodilatador dentro de la circulación renal. Aunque los estudios de los efectos de beta-bloqueantes con ASI sobre la función renal son limitados, la mayoría parecen confirmar los supuestos teóricos^{31,34}. La tendencia del nadolol a mantener el flujo plasmático renal y la tasa de filtrado glomerular a pesar de la ausencia de cardioselectividad o ASI a nivel sistémico, se ha puesto en relación con un cierto grado de ASI específicamente limitada al lecho vascular renal²² que podría conferir un efecto vasodilatador o compensar la influencia del betabloqueo en la vasculatura renal. Es posible que este mecanismo intervenga también en el mantenimiento del flujo plasmático renal y la tasa de filtrado glomerular observado con mepindolol, ya que si bien se ha descrito ASI a nivel sistémico⁹ en nuestro estudio no hemos podido confirmarlo.

De nuestros resultados se deriva la necesidad de conocer los efectos de cualquier nuevo beta-bloqueante sobre el eje renina-angiotensina-aldosterona y sobre el funcionalismo renal, dado el diferente efecto de cada fármaco sobre estos parámetros. Aunque la trascendencia clínica de las alteraciones renales inducidas por algunos de estos fármacos no es bien conocida, parece prudente monitorizar la función renal durante su uso, hasta que estudios a largo plazo establezcan cuál es su significación.

BIBLIOGRAFIA

1. Prichard BNC. Beta-adrenoceptor blocking agents in the management of hypertension. *Cardiology* 64 (suppl. 1):44-87, 1979.
2. Opie LH. Drugs and the heart. *Lancet* 1:693-698, 1980.
3. Weber MA, Drayer JM. Renal effects of beta-adrenoceptor blockade. *Kidney Int* 18:686-699, 1980.
4. Ibsen H, Sederberg-Olsen P. Changes in glomerular filtration rate during long-term treatment with propranolol in patients with arterial hypertension. *Clin Sci* 44:129-134, 1973.
5. Bauer JH, Brooks Cs. The long-term effect of propranolol therapy on renal function. *Am J Med* 66:405-410, 1979.
6. Warren DJ, Swainson CP, Wright N. Deterioration in renal function after beta-blockade in patients with chronic renal failure and hypertension. *Br Med J* 2:237-254, 1982.
7. Epstein M, Oster, JR. Beta-blockers and the kidney. *Mineral Electrolyte Metab* 8:237-254, 1982.
8. Buhler FR, Larach JH, Baer L, Vaughan EE Jr., Brunner HR. Propranolol inhibition of renin secretion: a specific approach to diagnosis and treatment of renin-dependent hypertensive diseases. *N Engl J Med* 287:1209-1214, 1972.
9. Krause W. Determination of plasma mepindolol levels by high-performance liquid chromatography and electrochemical detection. *J Chromatogr* 181:67-75, 1980.

COMPARACION DE LOS EFECTOS DEL PROPRANOLOL

10. Haber E, Koerner T, Page LB, Kliman B, Purnode. Application of a radioimmunoassay for angiotensin I to the physiologic measurements of plasma renin activity in normal human subjects. *J Clin Endocr Metab* 29:1349-1354, 1969.
11. Epstein M, Levinson R, Sancho J, Haber E, Re R. Characterization of the renin-aldosterone system in decompensated cirrhosis. *Circulation Res* 41:818-829, 1977.
12. Sancho J, Haber E. A direct microassay for aldosterone in plasma extracts. *J Clin Endocr Metab* 29:391-396, 1978.
13. O'Connor DT, Preston RA, Sasso EH. Renal perfusion changes during treatment of essential hypertension: prazosin versus propranolol. *J Cardiovas Pharmacol* (suppl. 1), pp. 38-42, 1979.
14. Warren SE, O'Connor DT, Cohen IM, Mitas JA. Renal hemodynamic changes during long-term antihypertensive therapy. *Clin Pharmacol Ther* 29:310-317, 1981.
15. Falch DK, Odegaard AE, Norman N. Decreased renal plasma flow during propranolol treatment in essential hypertension. *Acta Med Scand* 205:91-95, 1979.
16. O'Connor DT, Preston RA. Urinary kallikrein activity, renal hemodynamics and electrolyte handling during chronic beta-blockade with propranolol in hypertension. *Hypertension* 4:742-749, 1982.
17. Leren D, Helgeland A, Holme I, Foss PD, Hjermann I, Lundlarsen PG. Effect of propranolol and prazosin on blood lipids. The Oslo Study. *Lancet* 2:4-8, 1980.
18. Suki WN, Hull AR, Rector FC Jr., Seldin DW. Mechanism of the effect of thiazide diuretics on calcium and uric acid. *J Clin Invest* 46:1121-1129, 1967.
19. Danesh BJZ, Brunton J. Nadolol and renal haemodynamics. *Proc R Soc Med* 37:87-95, 1981.
20. Waal-Manning HJ, Hobson CH. Renal function in patients with essential hypertension receiving nadolol. *Br Med J* 281:423-424, 1980.
21. Textor SC, Fouad FM, Tarazi RC, Bravo EL. Nadolol and renal haemodynamics. *Proc R Soc Med* 37:71-76, 1981.
22. Textor SC, Fouad FM, Bravo EL, Tarazi RC, Vidt DG, Gifford RW Jr. Redistribution of cardiac output to the kidneys during oral nadolol administration. *N Engl J Med* 307:601-605, 1982.
23. Britton KE, Gruenewald SM, Nimmon CC. Nadolol and renal haemodynamics. *Proc R Soc Med* 37:71-76, 1981.
24. Zech PY, Labeeuw M, Pozet N, Hadjaissa A, Sassard J, McAinsh J. Response to atenolol in arterial hypertension in relation to renal function, pharmacokinetics and renin activity. *Postgrad Med J* 53 (suppl. 3):134-141, 1977.
25. Wilkinson R, Stevens IM, Pickering M, Robson V, Hawkins T, Kerr DND, Harry JD. A study of the effects of atenolol and propranolol on renal function in patients with essential hypertension. *Br J Clin Pharmacol* 10:51-59, 1980.
26. Waal-Manning HJ, Bolli P. Atenolol placebo in mild hypertension: renal, metabolic and stress antipressor effects. *Br J Clin Pharmacol* 9:553-560, 1980.
27. Dreslinski GR, Messerli FH, Dunn FG, Frohlich ED. Beta-blocking therapy and renal hemodynamics: disparate effects. *Clin Pharmacol Ther* 28:241, 1981.
28. Sannerstedt R, Conway J. Hemodynamic and vascular responses to antihypertensive treatment with adrenergic blocking agents: a review. *Am Heart J* 79:122-127, 1970.
29. Falch DK, Quist Paulsen A, Odegaard AE, Norman N. Central and renal circulation, electrolytes, body weight, plasma aldosterone and renin during atenolol (tenormin) treatment in essential hypertension. *Curr Ther Res* 26:813-820, 1979.
30. Taylor SH, Silke B, Lee PS. Intravenous betablockade in coronary heart disease. Is cardioselectivity or intrinsic sympathomimetic activity hemodynamically useful? *New Engl J Med* 306:631-635, 1982.
31. Wilcox CS, Lewis PS, Peart WS, Sever PS, Osikowska BA, Suddle SAJ, Blunm MM, Veall N, Lancaster R. Renal function, body fluid volumes, renin, aldosterone, and noradrenaline during treatment of hypertension with pindolol. *J Cardiovasc Pharmacol* 3:598-611, 1981.
32. Pedersen EB. Glomerular filtration rate and renal plasma flow in patients with essential hypertension before and after treatment with alprenolol. *Acta Med Scand* 198:365-371, 1975.
33. Dreslinski GR, Aristimuno GG, Messerli FH, Suárez DH, Frohlich ED. Effects of beta blockade with acebutolol on hypertension, hemodynamics, and fluid volume. *Clin. Pharmacol Ther* 26:562-565, 1979.
34. Wainer E, Boner G, Rosenfeld JB. Effects of pindolol on renal function. *Clin Pharmacol Ther* 128:575-580, 1980.
35. Ljungman S, Aurell M, Hartford M, Wikstrand J, Wilhelmsen L, Berglund G. Blood pressure and renal function. *Acta Med Scand* 208:17-25, 1980.
36. Myers BD, Deen WH, Brenner BM. Effects of norepinephrine and angiotensin II on the determinants of glomerular ultrafiltration and proximal tubule fluid reabsorption in the rat. *Circ Res* 37:101-110, 1975.
37. Edwards RM. Response of isolated renal microvessels to intraluminal pressure, norepinephrine and angiotensin II. *Abstr Am Soc Nephrol* 150 A-abstract, 1982.
38. Pratt JH, Brim CE, Parkinson CA. Effect of propranolol on aldosterone plasma concentration and aldosterone metabolic clearance in hypertensive patients. *J Lab Clin Med* 95:693-697, 1980.