

INFLUÊNCIA DE BETABLOQUEADORES COM ATIVIDADE SIMPATICOMIMÉTICA INTRÍNSECA SOBRE PRESSÃO ARTERIAL E LÍPIDES SANGÜÍNEOS EM PORTADORES DE HIPERTENSÃO ARTERIAL ESSENCIAL

JOÃO BATISTA SERRO-AZUL, MAURÍCIO WAJNGARTEN, AUGUSTO SANTOMAURO, ANA BRAGA, PAULO YAZBEK Jr., GIOVANNI BELLOTTI, LUÍS GASTÃO SERRO-AZUL, FÚLVIO PILEGGI

Com a finalidade de comparar os efeitos de um betabloqueador com atividade simpaticomimética intrínseca (ASI) aos de um sem ASI, foram selecionados hipertensos com idade superior a 50 anos estudados durante quatro semanas e compreendendo três grupos: A) mepindolol (com ASI) 5mg/dia, 10 pacientes; B) metoprolol duriles (sem ASI) 200 mg/dia, 9 pacientes; c) placebo, 10 pacientes. Realizaram-se avaliação clínica, prova ergométrica e dosagem de lípides sangüíneos antes e após o tratamento. O estudo da influência das drogas foi realizado pela análise de perfil. Em repouso, as três substâncias administradas reduziram igualmente a pressão sistólica (PS), pressão diastólica (PD) e frequência cardíaca (FC). As médias de PS, PD e FC, em repouso, pós-tratamento foram respectivamente: 154,0, 95,5, 73,7 (grupo A); 148,8, 94,4, 70,1 (grupo B); 153,0, 96,0, 77,8 (grupo C).

Na prova ergométrica houve redução da PS, FC e duplo produto (DP) nos três grupos. A PD não sofreu influência das drogas. As médias de PS, PD, FC e DP na carga máxima comum para os três grupos, na fase pós-tratamento, foram respectivamente: 198,0, 115,5, 124,3, 246,9 (grupo A); 198,8, 114,4, 144,6, 283,2 (grupo B); 202,2, 119,0, 143,5, 283,4 (grupo C). Em relação ao perfil lipídico houve apenas uma discreta elevação dos níveis séricos de triglicérides e de VLDL-colesterol após o tratamento. Em conclusão, o emprego do mepindolol e do metoprolol duriles foi igualmente útil na redução dos níveis de pressão arterial de hipertensos; não houve diferenças de comportamento entre o betabloqueador com ASI e o sem ASI sobre a resposta terapêutica nem sobre a taxa de lípides sangüíneos.

Arq. Bras. Cardiol. 53/6: 321-325 - Dezembro 1989

As drogas bloqueadoras dos receptores beta-adrenérgicos são úteis no tratamento do hipertenso jovem. Nas faixas etárias mais elevadas, admite-se redução da sua eficácia, seja por menor número e sensibilidade dos receptores adrenérgicos¹, ou ainda por redução na atividade da renina plasmática². Ademais, são descritos efeitos indesejáveis na população mais idosa³.

O emprego de betabloqueadores em indivíduos idosos, cuja prevalência de doença coronária é elevada, merece ser considerado por sua ação "cardioprotetora"⁴ e por atenuar as elevações de pressão sistólica e de frequência cardíaca induzidas pelo esforço⁵. Assim, os betabloqueadores com atividade simpaticomimética intrínseca (ASI) e os cardioseletivos surgem como opções no controle do hipertenso idoso, na medida em que ofereceriam vantagens hemodinâmicas e metabólicas^{6,7}.

CASUÍSTICA

Foram selecionados 29 pacientes (15 homens e 14 mulheres) com idades superiores a 50 anos (média 59,7 anos) portadores de hipertensão arterial essencial não complicada que, após uso de placebo durante duas semanas, apresentavam níveis de pressão diastólica entre 95 mmHg e 120 mmHg. Doenças associadas foram afastadas por meio de exame clínico, radiografia de tórax, eletrocardiograma, ecocardiograma, prova ergométrica e análises laboratoriais: hemograma, urina tipo I e dosagens séricas de glicose, uréia, creatinina, sódio e potássio.

Os pacientes foram submetidos à reavaliação clínica, ergométrica e dosagem de lípides sangüíneos e foram aleatoriamente agrupados: 5mg de mepindolol em dose única — grupo A (n = 10, idade média 59,7

anos; 200 mg de metoprolol “duriles” em dose única grupo B (n = 9, idade média 61,6 anos); e placebo — grupo C (n = 10, idade média 58,0 anos). Ao término das quatro semanas, todos os pacientes foram novamente submetidos a exame clínico, prova ergométrica e dosagem de lípidos.

A avaliação clínica foi realizada pela manhã, antes da tomada da medicação. Ocorrência de efeitos colaterais foi interrogada segundo questionário apropriado. As determinações da pressão arterial (PA) e da frequência cardíaca (FC) foram realizadas após cinco minutos de repouso em decúbito dorsal horizontal utilizando-se esfigmomanômetro de mercúrio.

A prova ergométrica foi efetuada pela manhã, antes dos pacientes receberem medicação, em esteria rolante “Quinton”, segundo o protocolo de Ellestad. Convencionou-se como critérios para interrupção do teste: frequência cardíaca máxima preconizada, exaustão física, níveis de pressão arterial iguais ou superiores a 240 x 130 mmHg. As aferições da pressão arterial e frequência cardíaca foram realizadas no final de cada minuto de exercício.

As coletas de sangue foram feitas após jejum de 12 horas. Utilizaram-se métodos enzimáticos⁸ para as dosagens de colesterol total (COL) e triglicérides (TG) e a técnica de Warnick-Albers⁹ para as determinações de HDL-colesterol (HDL). O quociente TG/5 e a equação COL-(VLDL + HDL) foram utilizados para calcular os valores de VLDL-colesterol (VLDL) e de LDL-colesterol (LDL), respectivamente.

Variáveis analisadas — a) Dados clínicos: pressões sistólica (PS) e diastólica (PD), em mmHg, frequência cardíaca, em batimentos/minuto (bpm); efeitos colaterais do medicamento; b) Dados ergométricos: PS, PD, FC e duplo produto (DP) na carga máxima comum do indivíduo; consumo máximo de oxigênio (VO₂max), em ml/kg/min; c) Dados acerca dos lípidos sanguíneos: COL, TG, HDL, VLDL, LDL, em mg/dl.

Análise estatística — Médias, desvios-padrão e percentuais de variação (% D) das variáveis estudadas foram calculados. O estudo da influência das drogas sobre as variáveis foi realizado pela análise de perfil. Testaram-se as seguintes hipóteses: não existência de interação entre tratamento e momento de avaliação (H₁); igualdade entre tratamento (H₂); igualdade entre momentos de avaliação (H₃). Os cálculos empregados

foram feitos pelo procedimento REG do “software” SAS (Statistical Analysis System)¹⁰. Empregaram-se valores da estatística de Wilks (W) associada à hipótese testada e nível descritivo de probabilidade (p) correspondente à aproximação de W para a estatística de Fisher-Snedecor (F).

RESULTADOS

Avaliação clínica — Em nenhum paciente houve relato de efeitos adversos. A análise de perfil revelou que as três substâncias administradas exibiram comportamento semelhante, reduzindo significativamente a PS, a PD e a FC (Tab. I). Contudo, os percentuais de redução da FC foram visivelmente mais acentuados nos indivíduos medicados com os betabloqueadores (% D mepindolol = 8,1; % D metoprolol = 8,4; % D placebo = 0,3).

Prova ergométrica — O estudo estatístico demonstrou resultados semelhantes nos três grupos. Houve redução da PS, FC e DP e a PD não sofreu influência das drogas (Tab. II). Todavia, nos pacientes medicados com mepindolol os percentuais de variação da PS (11,0), FC (17,1) e DP (26,2) foram mais expressivos do que nos demais grupos (% D PS): metoprolol = 5,8; placebo = 4,2; % D FC: metoprolol = 6,8; placebo = 6,2; % D DP: metoprolol = 12,9; placebo = 12,0). Houve, ainda, incremento no VO₂ max semelhante para todos os grupos.

Perfil lipídico Os indivíduos tratados com mepindolol e metoprolol não exibiram alterações estatísticas nos níveis séricos de colesterol, LDL, HDL. Os níveis de triglicérides e VLDL mostraram discreta elevação estatística com o uso dos betabloqueadores (Tab. III).

DISCUSSÃO

Sabe-se que o envelhecimento tende a promover modificações no perfil hemodinâmico do hipertenso bem como diferentes respostas às drogas hipotensores^{11,12}. Questiona-se, assim, a tolerabilidade e, principalmente, a eficácia dos betabloqueadores no tratamento da hipertensão arterial dos idosos^{13,14}. De fato, a faixa etária dos pacientes incluídos no presente estudo

TABELA I - Avaliação clínica - Médias (X) e desvios-padrão (dp) dos níveis de pressão sistólica (PS), pressão diastólica (PD) e de frequência cardíaca (FC) nos grupos estudados nas fases PRÉ e PÓS terapêutica.

Variáveis	GRUPOS											
	A - Mepindolol (n = 10)				B - Metoprolol (n = 9)				C - Placebo (n = 10)			
	Pré		Pós		Pré		Pós		Pré		Pós	
	X	dp	X	dp	X	dp	X	dp	X	dp	X	dp
PS	170,5	21,9	154,0	17,1*	158,8	22,0	148,8	11,6*	164,0	14,3	153,0	14,9*
PD	108,0	7,8	95,5	10,1*	102,2	4,4	94,4	12,3*	105,5	9,4	96,0	6,5*
FC	80,6	8,5	73,7	7,0*	78,0	11,4	70,1	10,8*	78,6	8,8	77,8	14,5*

PS e PD, em mmHg; FC, em batimentos/minuto

* p < 0,05

TABELA II - Dados ergométricos - Médias (X) e desvios-padrão (dp) dos níveis de pressão sistólica (PS), pressão diastólica (PD), frequência cardíaca (FC), duplo produto (DP) e consumo máximo de oxigênio (V02 max) nos grupos estudados nas fases PRÉ e PÓS terapêutica.

Variáveis	GRUPOS											
	A - Mepindolol (n = 10)				B - Metoprolol (n = 9)				C - Placebo (n = 10)			
	Pré		Pós		Pré		Pós		Pré		Pós	
	X	dp	X	dp	X	dp	X	dp	X	dp	X	dp
PS	224,5	24,9	198,0	15,4*	213,3	31,6	198,8	23,6*	213,0	28,3	202,0	23,0*
PD	122,0	13,7	115,5	13,0*	120,0	16,0	114,4	21,2	123,5	13,3	119,0	11,9
FC	149,0	19,2	124,3	29,6*	155,4	14,6	144,6	22,7*	153,9	12,7	143,5	11,0*
DP	336,1	64,1	246,9	70,4*	330,0	46,1	283,2	56,1*	326,7	42,6	283,4	41,5*
V02 max	26,7	5,9	30,3	5,0*	30,3	5,8	33,1	4,4*	28,2	7,1	31,7	10,6*

PS e PD, em mmHg; FC, em batimentos/minuto; V02 máx, em ml/kg/minuto

* p < 0,05

TABELA III - Perfil lipídico - Médias (X) e desvios-padrão (dp) dos níveis sanguíneos de colesterol total (COL), triglicérides (TG), LDL-colesterol (LDL), HDL-colesterol (HDL) e VLDL-colesterol (VLDL) nos grupos estudados nas fases PRÉ e PÓS terapêutica.

Variáveis	GRUPOS											
	A - Mepindolol (n = 10)				B - Metoprolol (n = 9)				C - Placebo (n = 10)			
	Pré		Pós		Pré		Pós		Pré		Pós	
	X	dp	X	dp	X	dp	X	dp	X	dp	X	dp
COL	211,6	52,1	222,5	55,8	231,1	30,8	252,3	50,4	226,4	45,1	246,8	55,3
TG	150,4	66,5	191,8	98,5*	118,7	35,1	158,5	60,2*	121,5	48,1	134,8	51,0*
LDL	143,2	48,4	164,5	54,4	165,6	25,2	177,7	43,5	155,7	43,6	174,0	55,1
HDL	38,4	7,6	39,9	6,0	39,4	5,5	41,5	7,3	46,3	14,3	45,5	15,2
VLDL	30,0	13,2	36,5	15,6*	26,0	11,8	33,0	12,3*	24,4	9,5	24,3	9,9*

COL, TG, LDL, HDL e VLDL, em mg/dl

* p < 0,05

aproxima-se muito da faixa geriátrica, o que permite incluí-los neste questionamento.

Ambos os tipos de bloqueadores utilizados apresentaram tolerabilidade satisfatória, todavia, note-se que a seleção rigorosa excluiu pacientes passíveis de efeitos colaterais.

Quanto à eficácia do mepindolol e do metoprolol “duriles”, houve redução estatisticamente significativa da PS e da FC, tanto em repouso como durante esforço. Em relação à PD, houve redução estatisticamente apreciável somente em repouso. Contudo, esses efeitos foram semelhantes aos grupos placebo. Tal analogia impõe algumas reflexões:

a) efeito placebo: nosso estudo incluiu apenas hipertensos considerados placebo-resistentes após uso durante duas semanas. Entretanto, o grupo placebo exibiu redução tensional durante as quatro semanas seguintes. De fato, o emprego de substâncias sem ação farmacológica pode promover respostas como essa^{15,16}. Atribuiu-se esse comportamento à maior sensação de segurança e conseqüentemente à maior vigilância usualmente dispensada aos pacientes incluídos em protocolos.

b) níveis tensionais dos pacientes estudados: a maioria dos pacientes eram portadores de hipertensão arterial leve. Esses pacientes poderiam ser normotensos que tiveram níveis pressóricos elevados devido ao estresse da consulta médica ou devido à variabilidade da pressão arterial¹⁷.

c) emprego de doses pré-estabelecidas e fixas dos medicamentos: deve-se considerar que habitualmente pode haver ampla variabilidade nas doses necessárias de betabloqueadores para o controle da PA¹⁸ e, por conseguinte, o uso de doses pequenas ou fixas poderia não promover o efeito hipotensor desejado. Por exemplo, a literatura relata reduções adequadas de PA em jovens com doses diárias entre 5 a 40 mg de mepindolol, particularmente entre 20 a 30 mg¹⁹. Em relação ao metoprolol, é sabido que 70% dos jovens hipertensos leves e moderados são controlados pelo medicamento seja sob fórmula convencional seja sob fórmula “duriles”^{20,22}. Quanto a esta última, o suco gástrico, cuja secreção decresce com a idade, é fator limitante da sua absorção²³; deste modo, o efeito em hipertensos pertencentes a faixas etárias mais elevadas com droga de liberação prolongada pode ser reduzido.

Possíveis efeitos da ASI foram avaliados comparando-se as influências dos betabloqueadores sobre a FC, tolerância ao esforço e lipidemia. O comportamento dos percentuais de variação da FC sugeriu efeito bradicardizante, em repouso, semelhante com ambos os betabloqueadores, embora pudesse ser esperada uma menor redução da FC com o mepindolol devido a seu efeito estimulante a nível nó sinusal e atrioventricular²⁴.

Durante o esforço, a análise dos percentuais de variação mostra que a frequência cardíaca apresentou redução mais expressiva no grupo mepindolol. O me-

nor efeito bradicardizante do metoprolol durante o esforço pode ser atribuído à variabilidade individual²⁵.

Ademais, o referido incremento do VO_2 max, que sugeriria o aumento da capacidade física após o emprego de ambos betabloqueadores e do placebo, pode ser atribuído à adaptação dos pacientes com o procedimento. Admite-se que os betabloqueadores com ASI e os cardioseletivos não reduzem a tolerância ao exercício, porque não influem substancialmente sobre miocárdio, fluxo sanguíneo periférico e brônquico²⁶.

Não se observaram alterações estatisticamente significativas dos resultados dos procedimentos terapêuticos sobre os níveis sanguíneos de colesterol total, LDL e HDL. Houve discreta, porém estatisticamente significativa, elevação dos níveis plasmáticos de triglicérides e VLDL nos hipertensos medicados com ambos os betabloqueadores. Portanto, a comparação dos efeitos dos betabloqueadores sobre os lípides sanguíneos não demonstrou diferenças entre eles.

Estudos sobre a influência dos betabloqueadores no metabolismo lipídico são controversos²⁷. Os betabloqueadores dotados de ASI teriam vantagens em evitar elevações expressivas de colesterol, LDL, VLDL e triglicérides^{26,27}, embora alguns autores tenham observado discreto aumento dos níveis séricos de triglicérides^{29,30}; quanto ao HDL, promoveriam, até mesmo, elevação de seus níveis séricos^{31,32}. Os cardioseletivos teriam efeito no mesmo sentido, porém com menor intensidade³³.

Assim, pode-se entender a semelhança entre os efeitos dos betabloqueadores utilizados.

Conclui-se, portanto que o mepindolol e o metoprolol "duriles" neste grupo de pacientes hipertensos, com mais de 50 anos de idade, reduziram igualmente os níveis de pressão arterial; não se observaram diferenças de comportamento entre o betabloqueador com ASI e sem o ASI sobre a resposta terapêutica nem sobre a taxa de lípides sanguíneos.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos à Silvana D. D. Gallucci e à Rita H. A. Cardoso pela colaboração no estudo estatístico.

SUMMARY

The aim of this study was to compare the effects of a beta-blocker (mepindolol) with intrinsic sympathomimetic activity (ISA) to a beta-blocker (metoprolol duriles) without ISA. Hypertensive patients with more than 50 years of age were selected and randomly allocated to receive either 5 mg/day mepindolol (Group A, 10 patients), or 200 mg/day metoprolol duriles (Group B, 9 patients), or placebo (Group C, 10 patients). They were submitted to clinical exam, stress testing and plasma lipids dosage before and after four weeks of treatment. At rest, there were a significant reduction of systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP) and heart rate (HR) in all

groups. The mean values for SBP, DBP and HR at rest after treatment were respectively: 154.0, 95.5, 73.7 (Group A); 148.8, 94.4, 70.1 (Group B); 153.0, 96.0, 77.8; (Group C). During stress testing, there were a significant reduction of SBP, HR and double product (DP). The DBP remained unchanged. The mean values for SBP, DBP, HR and DP during stress testing after treatment were respectively; 198.0, 115.5, 124.3, 246.9 (Group A); 198.8, 114.4, 144.6, 283.2 (Group B); 202.2, 119.0, 143.5, 283.4 (Group c). Total cholesterol, HDL-cholesterol, and LDL-cholesterol, have not changed with both beta-blockers. There were a significant increase in plasma triglycerides and VLDL-cholesterol levels after treatment with beta-blockers. In conclusion, both mepindolol and metoprolol were similar effective in reducing arterial blood pressure of hypertensive patients. There were not significant differences between the beta-blocker with or without ISA in regard to their effects on plasma lipids.

REFERÊNCIAS

1. Vestal RE, Wood AJ, Shand OG — Reduced beta-adrenoreceptor sensitivity in the elderly. *Clin Pharmacol Ther*, 26: 181, 1979.
2. Buhler FR, Burkhardt F, Lutold BE, Kung M — Antihypertensive betablocking action as related to renin and age: a pharmacologic tool to identify mechanisms in essential hypertension. *Am J Cardiol*, 36: 653, 1975.
3. O'Malley K, O'Brien E — Management of hypertension in the elderly. *N Engl J Med*, 302: 1397, 1980.
4. Gebhardt VA, Wisenberg G — The role of beta blockade, with and without intrinsic sympathomimetic activity, in preserving compromised left ventricular function in patients with ischemic heart disease. *Am Heart J*, 109: 1013, 1985.
5. Lund-Johansen P — Hemodynamic effects of antihypertensive agents. In: Fried ED (ed.) — The treatment of hypertension. Baltimore, University Park Press, 1978. p.61.
6. Frishman WH — Clinical differences between beta-adrenergic blocking agents: implications for therapeutic substitution. *Am Heart J*, 113: 1190, 1987.
7. McDevitt DG — Pharmacological characteristics of beta-blockers and their role in clinical practice. *J Cardiovasc Pharmacol*, 8(suppl. 6): 5, 1986.
8. Allain CC, Poon LS, Chan CSQ, Richmond W, Fu PC — Enzymatic determination of total serum cholesterol. *Clin Chem*, 20: 470, 1974.
9. Warnick GR, Albers JJ — A comprehensive evaluation of heparin manganese precipitation procedure for estimating high-density lipoprotein cholesterol. *J Lipid Res*, 19: 65, 1973.
10. SAS Institute, SAS user's guide: Statistics, Edition Cary NC, SAS Institute Inc., 1982.
11. Décourt LV, Pileggi F — Afecções cardíacas e dos grandes vasos. In: Serro-Azul LG, Carvalho Filho ET, Décourt LV (ed.) — Clínica do Indivíduo Idoso. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 1976, p.61.
12. Sowers JR — Hypertension in the elderly. *Am J Med*, 82 (suppl. 1B): 1, 1987.
13. Bertel O, Buhler FR, Kiowski W, Lutold B — Decreased beta-adrenoreceptor responsiveness as related to age, blood pressure, and plasma catecholamines in patients with essential hypertension. *Hypertension*, 2: 130, 1980.
14. Niarchos AP, Laragh JH — Renin dependency of blood pressure in isolated systolic hypertension. *Am J Med*, 77: 407, 1984.
15. Gould BA, Mann S, Davies AB, Altman DG, Raftery EB — Does placebo lower blood pressure? *Lancet*, II: 1377, 1981.
16. The Australian Therapeutic Trial in Mild Hypertension. The Management Committee. Treatment of mild hypertension in the elderly. *Med J Austr*, 2: 398, 1981.
17. Perry Jr. HM — Implications of clinical trials. In: Sambhi MP (moderador) — Davis conference: Mild Hypertension. *Am J Med*, 85: 684, 1988.

18. Frishman WH, Silverman R — Comparative clinical experience and new therapeutic applications. In: Frishman WH (ed.) — *Clinical Pharmacology of the Beta-Adrenoreceptor Blocking Drugs*, New York, Appleton-Century-Crofts, 1980, p.35.
19. Werming C — Mepindolol in therapy of essential hypertension. *International Mepindolol Sulphate Symposium - Tobago*, 1979.
20. Tuomilehto J, Nissinen A — Experiences with metoprolol duriles, a slow-release formulation in hypertension. *J Int Med. Res*, 8: 44, 1980.
21. Tuomilehto J, Pohjola M — A comparison between metoprolol and pindolol in the treatment of essential hypertension. *Ann Clin Res*, 10: 24, 1978.
22. Asplund J, Ohman P — Metoprolol administered once daily in the treatment of hypertension — a double-blind crossover comparison between conventional tablets and metoprolol duriles. *Ann Clin Res*, 13 (suppl. 30): 30, 1981.
23. Regardh C, Johnson G, Jordo L, Solvell L — Comparative bioavailability and effect studies on metoprolol administered as ordinary and slow-release tablets in single and multiple doses. *Acta Pharmacol Toxicol*, 36 (suppl. 5): 45, 1975.
24. Frishman WH — Pindolol: a new beta-adrenoreceptor antagonist with partial agonist activity. *N Engl J Med*, 308: 940, 1983.
25. Kramer B, Kramer G, Walz G — Analysis of inter-individual variability of beta blocking effects on heart rate and blood pressure during exercise. *J AM Coll Cardiol*, 1: 625, 1983. (abstr.) 32nd Annual Scientific Session of the American College of Cardiology, New Orleans, Louisiana, 1983.
26. Taylor SH — Intrinsic sympathomimetic activity: clinical fact or fiction? *Am J Cardiol*, 52: 16D, 1983.
27. Pasotti C, Zoppi A, Capra A, Rebagliatti M, Fogari R — Effect of beta-blockers on plasma lipids. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol*, 24: 448, 1986.
28. Van Brummelen P — The relevance of intrinsic sympathomimetic activity for beta-blocker-induced changes in plasma lipids. *J Cardiovasc Pharmacol*, 5: 551, 1983.
29. Shaw J, England JDF, Hua ASP — Beta-blockers and plasma triglycerides. *Br Med J*, 2: 986, 1976.
30. Martignoni A, Perani G, Finardi G, Mastropasqua E, Fogari E — Effect of mepindolol on serum lipids. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol*, 20: 543, 1982.
31. Durrington PN, Brownlee WC, Large DM — Effect of beta-adrenoreceptor blockade on lipoprotein metabolism in hypertriglyceridaemic patients and normal men. *Clín Sci*, 65 (suppl. 9): 49P, 1984.
32. Lehtonen A, Hietanen E, Harniemi J, Peltonen P, Niskanen J — Effect of pindolol on serum lipids and lipid metabolizing enzymes. *Br J Clin Pharmacol*, 13: 452, 1982.
33. Day JL, Metcalfe J, Simpson CN — Adrenergic mechanisms in control plasma lipid concentrations. *Br Med. J*, 284: 1145, 1982.