



1993

BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

Kardiyoloji Anabilim Dalı

**ESANSİYEL HİPERTANSİYON HASTALARINDA YENİ BAŞLANAN
KARVEDİLOL VE NEBİVOLOL TEDAVİSİNİN
İNSÜLİN DİRENCİ VE LİPİD PROFİLİ ÜZERİNE ETKİSİ**

Uzmanlık Tezi

Dr. Ali Gökhan ÖZYILDIZ

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Serpil EROĞLU

Ankara, 2014

Kardiyoloji anabilim dalında uzmanlık eğitimi almama olanak sağlayan Başkent Üniversitesi' ne ve Başkent Üniversitesi kurucu rektörü Sayın Prof. Dr. Mehmet Haberal' a,

Bilim insanı olarak bana örnek olan, Dekanımız ve Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. İ. Haldun Müderrisoğlu' na,

Uzmanlık eğitimimde bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım Sayın Prof. Dr. M. Bülent Özün, Prof. Dr. Aylin Yıldırım, Prof. Dr. Melek Z. Uluçam, Prof. Dr. L. Elif Sade ve Prof. Dr. İlyas Atar' a,

Çalışmada desteği ve emeği olan, her konuda fikrine çekinmeden başvurabildiğim tez danışmanım Sayın Doç. Dr. Serpil Eroğlu' na,

Eğitimim boyunca tecrübelerinden yararlandığım Sayın Doç. Dr. Alp Aydınalp, Doç. Dr. Bahar Pirat ve Yrd. Doç. Dr. Egemen Tayfun' a,

Çalışmanın hasta alımı aşamasında destekleri olan ve uzmanlık eğitimimde fikirlerine sık başvurduğum Sayın Yrd. Doç. Dr. Uğur A. Bal ve Yrd. Doç. Dr. Kaan Okyay'a

Çalışmanın istatistiksel analizinde yardımı olan Sayın Doç Dr. A. Canan Yazıcı' ya

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarıma,

Adana, İstanbul, Konya Başkent Üniversitesi Hastanelerinin Kardiyoloji bölümlerinde kısa zaman zarfında bana çok şey katan hocalarıma,

Koroner yoğun bakım, katater laboratuvarı ve polikliniklerdeki hemşireler, teknisyenler, sekreterler ve yardımcı personellere,

Bugünlere gelmemi sağlayan, haklarını hiçbir zaman ödeyemeyeceğim canım annem, babam, ablama ve desteğini hiç esirgemeyen sevgili eşime,

teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Ali Gökhan Özyıldız

Ankara 2014

ÖZET

Beta blokerler, hipertansiyon tedavisinde kullanılan önemli ilaç sınıflarından biri olmasına rağmen, son kılavuzların çoğunda 1. sıra antihipertansif ajan olarak önerilmemektedir. Bu olumsuz görüş, geleneksel beta blokerlerin hemodinamik ve metabolik parametrelerdeki yan etkilerinden kaynaklanmaktadır. Yeni kuşak vazodilatör beta blokerlerin, özellikle metabolik parametrelerde, geleneksel beta blokerlere üstünlükleri bilinmektedir. Bu çalışmada her ikisi de yeni kuşak beta bloker olan karvedilol ve nebivololün, esansiyel hipertansiyonlu hastalarda insülin direnci ve lipid profili üzerine etkilerinin karşılaştırılması amaçlandı.

Çalışma prospektif, randomize, açık uçlu, klinik bir çalışmadır. Çalışmaya, kardiyoloji polikliniğine başvurarak esansiyel hipertansiyon tanısı konulan, diyabetes mellitusu olmayan 107 hasta alındı. Hastalar 2 gruba randomize edilerek, bir gruba karvedilol 25 mg (p.o.), diğer gruba nebivolol 5 mg (p.o.) dozu titre edilerek başlandı. Tüm hastalara yaşam tarzı değişiklikleri önerildi. İlk başvuruda ve tedaviye başladıktan 4 ay sonra açlık kan şekeri, insülin, lipid profili [yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL), düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL), total kolesterol, trigliserid, apolipoprotein A-I, apolipoprotein B] değerleri ölçüldü ve HOMA indeksi (açlık kan şekeri x açlık insülini / 405) ile insülin direnci hesaplandı.

Randomize edilen 107 hastanın 27'si takipte çalışma dışı kaldı ve çalışma karvedilol grubundan 40 ve nebivolol grubundan 40 hasta olmak üzere toplam 80 hasta ile tamamlanarak verileri analiz edildi. Karvedilol ve nebivolol tedavisi ile sistolik ve diyastolik kan basıncında ve kalp hızında tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı azalma izlendi ($p < 0.001$) ve azalma grupları arası benzerdi ($p = AD$). Hem karvedilol hem nebivolol grubunda, tedavi ile glukoz ($p < 0.001$), insülin ($p < 0.01$), HOMA-IR ($p < 0.01$), HDL ($p < 0.001$), LDL ($p < 0.001$), total kolesterol ($p < 0.001$) ve apolipoprotein B ($p < 0.05$) değerlerinde anlamlı azalma gözlemlendi, bu değerlerdeki değişim ilaçlar arasında benzerdi ($p = AD$). Her iki grupta, trigliserid ve apolipoprotein A-I değerlerinde anlamlı değişiklik gözlenmedi ($p = AD$). Vücut kitle indeksi ($p < 0.05$) ve bel çevresi ($p < 0.001$) her iki grupta anlamlı azalma gösterdi, azalma her iki grupta benzerdi ($p = AD$).

Bu çalışma ile karvedilol ve nebivololün yeni tanı hipertansiyon hastalarında etkin ve benzer kan basıncı düşüşü yaparken, insülin direnci ve lipid profili üzerine olumlu etki gösterdikleri saptandı. Bu veriler doğrultusunda, yeni kuşak beta blokerlerden karvedilol ve nebivololün, metabolik yönden olumsuz etkilere yol açmadan esansiyel hipertansiyon tedavisinde kullanımının uygun olabileceğini ve bu bulguların değişik ilaç gruplarının karşılaştırıldığı plasebo-kontrollü büyük randomize çalışmalarla desteklenmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

Anahtar sözcükler: Hipertansiyon, insülin direnci, dislipidemi, karvedilol, nebivolol, beta bloker

ABSTRACT

Effects of Newly Begun Carvedilol and Nebivolol Treatment On Insulin Resistance and Lipid Profile in Patients with Essential Hypertension

Beta blockers are one of the major class of drugs for the treatment of hypertension. However they are not recommended as first-line antihypertensive agents in most of the recent guidelines. This negative opinion stems from the side effects of traditional beta blockers on hemodynamic and metabolic parameters. It is known that the new generation beta blockers with vasodilatation capabilities have favorable effects especially on metabolic parameters, and they seem to be superior to the traditional beta blockers. In this study, we aimed to compare the effects of two beta blockers with vasodilator activity, carvedilol and nebivolol, on insulin resistance and lipid profiles in patients with essential hypertension.

This study is a prospective, randomized, open-label, clinical trial. The study included 107 patients having essential hypertension, no overt diabetes mellitus, who presented to the cardiology outpatient clinic. All patients were recommended lifestyle changes. Patients were randomized into two groups; 25 mg of carvedilol (o.d.) and 5 mg of nebivolol (o.d.); and doses were started by titration. Fasting plasma glucose, insulin and lipid profile [high density lipoprotein (HDL), low density lipoprotein (LDL), total cholesterol, triglyceride, apolipoprotein A-I, apolipoprotein B] were compared in both groups and insulin resistance was calculated by HOMA index (fasting glucose x fasting insulin / 405) before treatment and 4 months after initiation of therapy.

During follow-up, 27 patients were excluded and data analysis was performed in 80 patients (carvedilol group n= 40, nebivolol group n= 40). Both carvedilol and nebivolol significantly ($p<0.001$, $p<0.001$) and similarly ($p=NS$) lowered blood pressure and pulse rate. Both drugs had similar ($p=NS$) and significant favorable effects on glucose ($p<0.001$), insulin ($p<0.01$), HOMA-IR ($p<0.01$), HDL ($p<0.001$), LDL ($p<0.001$), total cholesterol ($p<0.001$) and apolipoprotein B ($p<0.05$) levels. Neither group showed a significant change ($p=NS$) in triglyceride and apolipoprotein A-I levels. Body mass index ($p<0.05$) and waist circumference measurements ($p<0.001$) were decreased similarly ($p=NS$) in both groups.

In this study we observed that; in patients with newly diagnosed hypertension, new generation beta-blockers, carvedilol and nebivolol, effectively decrease blood pressure; provide beneficial and comparable effects on glucose, insulin, insulin resistance and lipid profile. These data suggest that new generation beta blockers, carvedilol and nebivolol, are suitable for use in the treatment of essential hypertension without causing metabolic adverse effects. These findings should be investigated with comparison of different drug groups in large randomised placebo-controlled studies.

Key words: hypertension, insulin resistance, dyslipidemia, carvedilol, nebivolol, beta blocker

İÇİNDEKİLER

Teşekkür.....	iii
Özet.....	iv
İngilizce özet.....	v
İçindekiler.....	vi
Kısaltmalar.....	viii
Şekiller dizini.....	ix
Tablolar dizini.....	x
1. Giriş ve Amaç.....	1
2. Genel Bilgiler.....	2
2.1. Hipertansiyon.....	2
2.1.1. Tanım ve epidemiyoloji.....	2
2.1.2. Patogenez.....	4
2.1.2.a. Hemodinami.....	5
2.1.2.b. Genetik.....	5
2.1.2.c. Çevre.....	5
2.1.2.d. Nöral mekanizma.....	6
2.1.2.e. Hormonal mekanizma.....	7
2.1.2.f. Vasküler mekanizma.....	7
2.1.2.g. Sodyum retansiyonu.....	8
2.1.3. Hipertansiyon ve insulin direnci.....	9
2.1.4. Hipertansiyon ve dislipidemi.....	12
2.1.5. Kan basıncı ölçümü.....	13
2.1.6. Hedef organ hasarı.....	14
2.1.6.a. Kardiyak tutulum.....	15
2.1.6.b. Büyük damar tutulumu.....	16
2.1.6.c. Serebrovasküler tutulum.....	16
2.1.6.d. Böbrek tutulumu.....	16
2.1.6.e. Göz tutulumu.....	17
2.1.7. İkincil hipertansiyon.....	17
2.1.8. Tedavi.....	18
2.1.8.a. Yaşam tarzı değişiklikleri.....	19

2.1.8.b İlaç tedavisi.....	20
2.2. Beta blokerler.....	21
2.2.1. Etki mekanizması.....	22
2.2.2. Farmakolojik özellikleri.....	23
2.2.2.a. Reseptör seçiciliği.....	23
2.2.2.b. Lipofilisite.....	23
2.2.2.c. İntrensek sempatomimetik aktivite.....	23
2.2.3. Beta blokerler ve hipertansiyon.....	24
2.2.4. Beta blokerler ve insulin direnci.....	25
2.2.5. Beta blokerler ve dislipidemi.....	27
2.2.6. Karvedilol.....	28
2.2.7. Nebivolol.....	32
2.2.8. Beta blokerlerin yan etkileri.....	35
2.2.9. Beta blokerlerin kontraendikasyonları.....	36
3. Gereç ve Yöntem.....	37
3.1. Çalışma popülasyonu.....	37
3.2. Çalışmaya alınma kriterleri.....	37
3.3. Çalışma dışlama kriterleri.....	37
3.4. Çalışma dizayn ve protokolü.....	38
3.5. Biyokimyasal ölçümler.....	39
3.6. İstatistiksel analiz.....	40
4. Bulgular.....	42
5. Tartışma.....	61
6. Sonuçlar.....	69
7. Kaynaklar.....	70

KISALTMALAR DİZİNİ

ACE	: Anjiyotensin dönüştürücü enzim
ACEI	: Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü
ARB	: Anjiyotensin reseptör blokerleri
Apo A-I	: Apolipoprotein A-I
Apo B	: Apolipoprotein B
ESC	: Avrupa Kalp Cemiyeti
HDL	: Yüksek yoğunluklu lipoprotein
HOMA-IR	: Homeostatik model değerlendirme – insülin direnci
HT	: Hipertansiyon
ISA	: İntrinsik semptomimetik aktivite
JNC	: Birleşik Ulusal Komite
KAH	: Koroner arter hastalığı
KKB	: Kalsiyum kanal blokeri
LDL	: Düşük yoğunluklu lipoprotein
NADPH	: Nikotinamid adenin dinükleotid fosfat oksidaz
NO	: Nitrik oksit
NOS	: Nitrik oksit sentaz
RAAS	: Renin anjiyotensin aldosteron sistemi
ROS	: Reaktif oksijen türleri
SYA	: Serbest yağ asidi
VKİ	: Vücut kitle indeksi
VLDL	: Çok düşük yoğunluklu lipoprotein

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1 : İnsülin direnci neden ve sonuç şeması.....	11
Şekil 3.1 : Çalışmanın evrelerini temsil eden akış diyagramı.....	39
Şekil 4.1 : Sistolik kan basınc düzeylerinin antihipertansif tedavi ile gruplara göre değişimi.....	44
Şekil 4.2 : Diyastolik kan basıncı düzeylerinin antihipertansif tedavi ile gruplara göre değişimi.....	45
Şekil 4.3 : Kalp hızlarının antihipertansif tedavi ile gruplara göre değişimi.....	46
Şekil 4.4 : Açlık plazma glukoz düzeylerinin antihipertansif tedavi ile gruplara göre değişimi.....	47
Şekil 4.5 : Açlık insulin düzeylerinin antihipertansif tedavi ile gruplara göre değişimi.....	48
Şekil 4.6 : HOMA-IR değerlerinin antihipertansif tedavi ile gruplara göre değişimi.....	49
Şekil 4.7 : Tedavi sonrası insülin direnci olan hasta sayısındaki değişim.....	50
Şekil 4.8 : HDL düzeylerinin antihipertansif tedavi ile gruplara göre değişimi.....	51
Şekil 4.9 : LDL düzeylerinin antihipertansif tedavi ile gruplara göre değişimi.....	52
Şekil 4.10: Total kolesterol düzeylerinin antihipertansif tedavi ile gruplara göre değişimi.....	53
Şekil 4.11: Apolipoprotein B düzeylerinin antihipertansif tedavi ile gruplara göre değişimi.....	55
Şekil 4.12: Vücut kitle indeksi ölçümlerinin antihipertansif tedavi ile gruplara göre değişimi.....	57
Şekil 4.13: Bel çevresi ölçümlerinin antihipertansif tedavi ile gruplara göre değişimi.....	58

TABLolar DİZİNİ

Tablo 2.1 : ESC ve JNC'ye göre kan basıncı sınıflaması.....	3
Tablo 2.2 : Esansiyel hipertansiyonda sodyumun rolüne ilişkin bulgular.....	9
Tablo 2.3 : Ofis ve ofis dışı kan basıncı değerlerine göre hipertansiyon tanısı.....	14
Tablo 2.4 : İkincil hipertansiyonun sık görülen nedenleri.....	18
Tablo 2.5 : Antihipertansif tedavinin eşlik eden hastalığa göre bireyselleştirilmesi.....	21
Tablo 2.6 : β -blokerlerin başlıca klinik endikasyonları.....	22
Tablo 2.7 : Başlıca β -blokerlerin farmakokinetik özellikleri.....	24
Tablo 2.8 : Antihipertansif ilaçların hemodinami ve metabolik profil üzerine etkileri.....	28
Tablo 2.9 : β -reseptör alt tipleri için β -blokerlerin farklı selektivitesi.....	33
Tablo 2.10: β -blokerlerin kontraendikasyonları ve dikkat edilmesi gereken durumlar.....	36
Tablo 3.1 : Biyokimyasal parametrelerin ölçüm metodları.....	40
Tablo 4.1 : Hastaların gruplara göre demografik ve klinik özellikleri.....	42
Tablo 4.2 : Grupların tedavi öncesi laboratuvar değerleri.....	43
Tablo 4.3 : Tedavi öncesi ve sonrası sistolik kan basıncı değerlerinin karşılaştırılması.....	44
Tablo 4.4 : Tedavi öncesi ve sonrası diyastolik kan basıncı değerlerinin karşılaştırılması.....	45
Tablo 4.5 : Tedavi öncesi ve sonrası kalp hızlarının karşılaştırılması.....	46
Tablo 4.6 : Tedavi öncesi ve sonrası açlık plazma glukoza düzeylerinin karşılaştırılması.....	47
Tablo 4.7 : Tedavi öncesi ve sonrası açlık insülini düzeylerinin karşılaştırılması.....	48
Tablo 4.8 : Tedavi öncesi ve sonrası HOMA-IR değerlerinin karşılaştırılması.....	49
Tablo 4.9 : İnsülin direnci olan hastaların tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırılması.....	50
Tablo 4.10: Tedavi öncesi ve sonrası HDL düzeylerinin karşılaştırılması.....	51
Tablo 4.11: Tedavi öncesi ve sonrası LDL düzeylerinin karşılaştırılması.....	52
Tablo 4.12: Tedavi öncesi ve sonrası total kolesterol düzeylerinin karşılaştırılması.....	53
Tablo 4.13: Tedavi öncesi ve sonrası trigliserid düzeylerinin karşılaştırılması.....	54
Tablo 4.14: Tedavi öncesi ve sonrası total apolipoprotein A-I düzeylerinin karşılaştırılması.....	54
Tablo 4.15: Tedavi öncesi ve sonrası total apolipoprotein B düzeylerinin karşılaştırılması.....	55
Tablo 4.16: ApoB/ApoA-I oranlarının tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırılması.....	56
Tablo 4.17: Tedavi öncesi ve sonrası kilo ölçümlerinin karşılaştırılması.....	56
Tablo 4.18: Tedavi öncesi ve sonrası vücut kitle indeksi ölçümlerinin karşılaştırılması.....	57
Tablo 4.19: Tedavi öncesi ve sonrası bel ölçümlerinin karşılaştırılması.....	58
Tablo 4.20: Karvedilol ve nebivolol tedavisinin metabolik ve hemodinamik parametrelerdeki değişimlerinin kıyaslanması.....	59
Tablo 4.21: Karvedilol ve nebivolol tedavisinin cinsiyet – ilaç etkileşimi kıyaslanması.....	60

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Hipertansiyon; kan basıncının 140/90 mmHg ve üzerinde seyrettiği sık görülen bir kardiyovasküler hastalıktır. Miyokart enfarktüsü, inme, kalp yetersizliği, atriyal fibrilasyon, aort disseksiyonu, böbrek yetmezliği ve periferik arter hastalığının en sık tanımlanabilir ve önlenilebilir nedenidir. Hipertansiyon halen ölümlerin en sık sebebi olup en önemli halk sağlığı problemlerinden biridir (1, 2).

Hipertansif hastalarda kardiyovasküler riski düşürmenin en etkin yolu kan basıncını kontrol altında tutmaktır. Beta bloker ilaçlar hipertansiyon tedavisinde 5 dekattır kullanılmaktadır. Kan basıncının düşürücü etkilerinin yanı sıra, antianginal ve antiaritmik etkileri de mevcuttur (3).

Beta bloker ajanlar farmakolojik ve fizyolojik özellikleri ile heterojenlik gösteren bir ilaç grubudur. Geleneksel beta bloker ajanlar ile yeni kuşak vazodilatör özellik gösteren beta bloker ilaçların glukoz ve lipid metabolizması üzerine etkileri farklıdır. Geleneksel beta blokerlerle olan kardiyak debi düşüşü ve eş zamanlı periferik direnç artışı, periferik dokulara glukoz taşınımını azaltarak glukoz ve lipid metabolizması üzerinde olumsuz etkilerin ortaya çıkmasına, insülin direncinde artışa, diyabete yatkınlığa ve lipid profilinde bozulmaya neden olurken; vazodilatör etkili yeni kuşak beta blokerler, periferik damar direncini azaltarak, glukoz ve lipid metabolizması üzerine olan negatif etkileri ortadan kaldırmaktadır (4, 5).

Literatürdeki çalışmalarda, geleneksel beta blokerler ile yeni kuşak beta blokerlerin glukoz ve lipid metabolizması üzerine etkilerinin kıyaslaması yapılmış olmasına rağmen, esansiyel hipertansiyon hastalarında yeni kuşak beta blokerlerin birbirleri ile kıyaslandığı bir çalışma yoktur. Bu çalışmada, geleneksel beta blokerler yerine, metabolik parametreler üzerine olumsuz etkisi olmayan vazodilatör etkili yeni kuşak beta bloker olan karvedilol ve nebivololün, esansiyel hipertansiyon hastalarında kullanımı ile insülin direnci ve lipid profili üzerine etkilerinin araştırılması ve bu iki 3. jenerasyon beta blokerin birbirleri ile karşılaştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Hipertansiyon

2.1.1. Tanım ve Epidemiyoloji

Hipertansiyon; kan basıncının sistolik ≥ 140 mmHg ve/veya diyastolik ≥ 90 mmHg olmasıyla tanımlanan, sık görülen bir kardiyovasküler hastalıktır (6). Dünya genelinde 1 milyar insanı etkilediği tahmin edilmektedir ve Dünya Sağlık Örgütü (WHO) raporunda dünyada en önde gelen ölüm nedenidir (7).

Kan basıncının hipertansiyon tanımında kullanılan değerlerin altına indirmek için ilaç tedavisinin kullanımının faydaları, randomize kontrollü çalışmalarla gösterilmiştir (8). Çok sayıda gözlemsel çalışma, kardiyovasküler morbidite ve mortalitenin hem sistolik hem de diyastolik kan basıncı ile sürekli bir ilişki içinde olduğunu göstermiştir. Kardiyovasküler riskle sistolik ve diyastolik basınç arasında, sırasıyla 115-110 mmHg ve 75-70 mmHg' ye kadar sürekli bir ilişki bulunmaktadır. İdeal olarak kabul edilen kan basıncı değeri $< 120/80$ mmHg' dir (9). Aradaki değerleri ise Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) ve Birleşik Ulusal Komite (JNC) farklı yorumlamaktadır. Hipertansiyon sınıflandırılmasında her iki kılavuzda da, sistolik ya da diyastolik kan basıncı değerlerinden hangisi daha yüksek dereceye uymakta ise sınıflandırmayı o değer belirlemektedir. JNC 7, $< 120/80$ mmHg normal olarak değerlendirirken, ESC 2013 optimal olarak değerlendirmektedir (6, 10).

JNC 7, 120-139/80-89 mmHg arasını prehipertansiyon olarak tanımlamaktadır. JNC' nin prehipertansiyon tanımının nedeni; hastaları ve hekimleri risk konusunda uyarmak ve hastalığın gelişimini önlemek veya geciktirmek için cesaretlendirmektir. Framingham çalışmasında elde edilen veriler, bu bireylerde hipertansiyon gelişme olasılığının, kan basıncı 'normal' olanlara göre her yaşta daha yüksek olduğunu göstermiştir. Bu kişilere, gelecekte hipertansiyon gelişim riskini azaltmak için tartışmasız bir şekilde yaşam tarzı değişikliği önerilmelidir (7, 10).

ESC, 120-129/80-84 mmHg aralığını normal, 130-139/85-89 mmHg aralığını yüksek normal olarak tanımlamaktadır. ESC 2007 ve 2013 hipertansiyon kılavuzu; sıradan bireyler için hipertansiyon kelimesinin olumsuz çağrışımlarının bireylerde huzursuzluk yaratabileceğinden ve birçok bireyin gereksiz tıbbi kontrol için başvurmasına neden olabileceğinden prehipertansiyon terimi yerine yüksek normal kan basıncı ifadesini kullanmaktadır (6, 7).

ESC, 140-159/90-99 mmHg aralığını 1. derece hipertansiyon, JNC 7 ise evre I hipertansiyon olarak tanımlamaktadır. ESC' de 160-179/100-109 mmHg 2. derece; \geq 180-110 mmHg 3. derece hipertansiyon olarak tanımlanırken, JNC 7 160 -100 mmHg kan basıncını, izlenecek yol benzer olduğundan evre II hipertansiyon olarak tek bir evrede sınıflamaktadır (6, 10).

Tablo 1.1. ESC ve JNC' ye göre kan basıncı sınıflaması

Kan basıncı (mmHg)			ESC 2013 HT kılavuzu	JNC 7 HT kılavuzu
Sistolik		Diastolik		
< 120	ve	< 80	Optimal	Normal
120 - 129	ve/veya	80 - 84	Normal	Prehipertansiyon
130 - 139	ve/veya	85 - 89	Yüksek normal	
140 - 159	ve/veya	90 - 99	1. derece HT	Evre 1 HT
160 - 179	ve/veya	100 - 109	2. derece HT	Evre 2 HT
\geq 180	ve/veya	\geq 110	3. derece HT	
\geq 140	ve	< 90	İzole sistolik HT	İzole sistolik HT

ESC: Avrupa Kardiyoloji Derneği, JNC: Birleşik Ulusal Komite, HT: hipertansiyon

Amrika' da yapılan National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) taraması hipertansiyon yaygınlığının %28.4' e kadar çıktığını göstermektedir. Yaygınlık, yaş ile birlikte her iki cinsiyette artmakla birlikte, bu artış yaşlı kadınlarda yaşlı erkeklere göre daha fazladır. Hipertansiyon sıklığındaki artış, toplumun giderek yaşlanmasının ve şişmanlmasının sonucudur. Avrupa' da yapılan ulusal taramalarda (İngiltere, Finlandiya, Almanya, İtalya, İspanya, İsveç) hipertansiyon yaygınlığı Birleşik Devletler ve Kanada' dan daha yüksek bulunmuştur. Yaş ve cinsiyete göre düzeltilmiş yaygınlık Kanada ve Birleşik Devletler' de %28, Avrupa ülkelerinde %44' tür (10).

Ülkemizde yapılan Türk Hipertansiyon Prevalans Çalışması (Patent) sonuçlarına göre, Türkiye' de hipertansiyon prevalansı % 31.8' dir. Prevalans kadınlarda % 36.1, erkeklerde % 27.5' dir. Ortalama sistolik kan basıncı 18-29 yaş grubu hariç, kadınlarda tüm yaş gruplarında erkeklere göre daha yüksek bulunmuştur. Ülkemizde hipertansiyon prevalansı ile ilgili ilk yapılan çalışma olan Türk

Erişkinlerinde Kalp Hastalıkları ve Risk Faktörleri (TEKHARF) çalışmasında hipertansiyon prevalansının % 33,7 olduğu tespit edilmiştir. Halen daha devam etmekte olan Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) çalışmasının ülkemiz kolunun 3. yıl verileri hipertansiyon prevalansını çok daha yüksek tespit etmekte olup (% 49.2), oranlar yine kadınlarda (% 50.6) erkeklerden (% 46.9) yüksektir (11, 12).

Hipertansiyonda karamsarlığa kapılmamızda asıl neden ise hipertansiyonun kontrolünün yetersiz oluşudur. Birleşik Devletler' de hipertansiyon farkındalık oranı % 79 iken, tedavi görenlerin oranı % 61' i, kontrol oranları ise % 45' i geçmemektedir. Kontrol oranları, hipertansiyondan en yaygın etkilenen grup olan yaşlılarda anlamlı olarak düşüktür. Yaş aralığı 70 - 79 olan kadınların sadece % 29' u kontrol altındadır (13). Ülkemizde durum daha vahimdir. PatenT sonuçlarına göre hipertansiyonu olanların sadece % 40.7' si (erkeklerde % 27.9, kadınlarda % 47.9) hipertansiyonunun farkındadır. İlaç tedavisi alma oranı % 31.1' e (erkeklerde % 20.7, kadınlarda % 37), kan basıncı kontrol oranı ise % 8.1' e (erkeklerde % 8, kadınlarda % 8.2) kadar düşmektedir. Metabolik Sendrom Sıklığı Araştırması (METSAR) çalışmasında da kan basıncı kontrol oranının % 8' lere kadar düştüğü görülmektedir. PURE çalışmasının Türkiye ayağı son verileri ise daha iç açıcı görünmektedir; çalışmada farkındalık % 63.3, tedavi görme % 43.6, ilaçla kontrol oranı % 34.0 bulunmuştur (11, 12).

2.1.2. Patogenez

Primer (esansiyel) hipertansiyon, bilinen nedenlere bağlı olmayan kan basıncı yüksekliği demektir. Yapılan onlarca araştırmaya rağmen, primer hipertansiyon için bütünleştirici bir mekanizmaya, bu nedenle de tek bir tedavi hedefine, hala sahip değiliz. Nöral, renal, hormonal ve vasküler mekanizmaları içeren çok sayıda ortaklaşa yol hipertansiyona neden olmaktadır. Çoğu hasta, hipertansiyonlarına neden olduğundan şüphelenilen birçok mekanizmaya karşılık, farklı sınıflardan çok sayıda antihipertansif ilaca ihtiyaç duymaktadır (10).

Kan basıncı, kalp debisi x periferik direnç' ten oluşur. Kalp debisini ve periferik direnci etkileyen faktörlerdeki çeşitli düzensizliklerin karşılıklı etkileşimi hipertansiyonu meydana getirebilir ve bu değişiklikler farklı hastalarda, tip ve derece açısından farklılık gösterebilir (2).

2.1.2.a. Hemodinami

Başlangıçta tedavi edilmemiş genç hipertansif hastalar değerlendirildiğinde, bu hastalarda kalp debisi normal veya biraz yüksek, periferik direnç ise normal bulunmuştur. Bu hastaların takibinde sonraki 20 yıl boyunca, kalp debisi progresif biçimde azalırken periferik direncin yükseldiği görülmüştür. Hipertansiyonun nasıl başladığına bakılmaksızın, sonuçta artmış periferik direnç, hipertansiyonun primer hemodinamik kusuru haline gelmektedir (2, 14).

Framingham çalışmasında, kardiyak indeks artışı ve sistol sonu duvar stresi hipertansiyon gelişimi ile ilişkili bulunmuştur. 10 yıllık bir takip çalışmasında, muhtemel artmış kalp debisinin bir yansıması olarak kendini gösteren artmış kalp atım hızı, gelecekteki hipertansiyonun bir belirleyicisi olarak tesbit edilmiştir (15).

2.1.2.b. Genetik

Hipertansiyon ailesel geçiş gösterir. Ebeveynlerde hipertansiyon öyküsü varsa, özellikle her ikisi de hipertansif ise yaşam boyu hipertansiyon gelişme riski artar (16). Kan basıncı seviyelerinin genetik paylaşım ile karşılaştırıldığı ikizlerle ve aile üyeleri ile yapılan çalışmalarda, genetik katkı oranları % 30 - 60 arasında değişmektedir (17). Bu bilgilerin ışığında, esansiyel hipertansiyon, her biri kan basıncı üzerinde küçük etkilere sahip çok sayıda genin katılımının söz konusu olduğu poligenik bir bozukluktur denebilir. Çevresel faktörlerin çeşitli genlerle etkileşimi, olaylar zincirini başlatarak kalıcı hipertansiyona neden olabilmektedir (2, 17).

Hiperaldosteronizm ve Liddle sendromu gibi sekonder hipertansiyonun bazı nadir formlarına, monogenetik anormalliğin neden olduğu anlaşılmıştır. Güçlü aile hikayesi olan erken başlangıçlı hipertansiyonda monogenik formdan şüphelenilmelidir (18). Günümüzde hipertansif hastaların çocukları ve kardeşleri taranmalı, bu kişilere sigara, inaktivite, aşırı sodyum tüketimi gibi hipertansiyon ve kardiyovasküler riski arttıran çevresel faktörlerden uzak durulması önerilmelidir (2).

2.1.2.c. Çevre

Sigara: Sigaradaki tütün, sempatik sinir uçlarından noradrenalin salınımını uyarak kan basıncını geçici olarak yaklaşık 7/4 mmHg arttırabilir, böylece sigara içicilerin günlük ortalama kan basıncı yükselmektedir. Ek olarak sigara, nitrik oksit (NO) bağımlı vazodilatasyonu bozar ve hem oksidatif stresi hem de plazma asimetrik dimetilarginin seviyesini arttırarak hipertansiyona katkıda bulunur (19, 20).

İçki: Günde bir veya iki kadeh alkol alanların hipertansiyon riski, hiç alkol kullanmayanlara göre daha düşüktür; fakat ağır içicilerde risk, kısa alkol çekilme periyotlarındaki sempatik aktivasyon nedeniyle, doğrusal olarak artmaktadır (21). Kafein, vazodilatör adenozin reseptörlerini bloklayarak ve plazma noradrenalinini arttırarak kan basıncını akut olarak yükseltir ve bu yanıt hipertansiflerde daha fazla olma eğilimindedir (22).

Beslenme: Tuz; vazokonstriksiyon, vasküler yeniden şekillenme, plazma hacminde artış gibi mekanizmalarla kan basıncını yükseltmektedir. Klinik çalışmaların çoğunda tuzlu diyetin, kan basıncını yükseltmenin ötesinde hedef organ hasarı için bağımsız bir risk faktörü olduğu bulunmuştur. Bu hasar inmeyi de içeren ölümcül kardiyovasküler olaylara, aortik sertleşmeye, kardiyak hipertrofi ile diyastolik disfonksiyona ve renal yetersizliğe yol açmaktadır (10). Meyveden eksik beslenme ve aşırı kalori alımı hipertansiyonun diğer önemli nedenlerindedir. Hipertansiyon prevalansı vücut kitle indeksi (VKİ) ile doğrusal ilişki gösterir ve hipertansiyon vakalarının % 50' den fazlası obezite kaynaklıdır (2). Toplum sağkalımlarını içeren kanıtlar, diyetle potasyum ile kan basıncı arasında ters ilişki göstermektedir. Düşük potasyumlu diyet de, hipertansiyon ve inme için risktir (10).

2.1.2.d. Nöral mekanizma

Genç hipertansiflerde; dolaşımdaki katekolamin seviyelerinde yükselme, periferik postganklionik sempatik sinir uyarılmasında artış, daha yüksek kalp atım hızı ve alfa agonistlere karşı vasküler reaktivitede artma eğilimi vardır. Bu değişiklikler, renin salınımının da uyarılması ile arteriyoller ve venöz konstriksiyona yol açarak ve kalp debisini arttırarak kan basıncını yükseltebilir (23). Sempatik hiperaktivite primer hipertansiyonda ve obezite, uyku apnesi, erken tip II diyabet, insülin direnci, kronik böbrek hastalığı ve kalp yetersizliği gibi hipertansiyonla ilişkili durumlarda saptanmaktadır (2).

Sempatik sinir sisteminin fiziksel ve duygusal stres karşısında, kısa sürede kan basıncını ayarladığı bilinmektedir. Renal sempatik sinirlerin sürekli aktivasyonu, sodyum tutulumunu arttırarak uzun dönem kan basıncı regülasyonunu etkileyebilir. Noradrenalinin alfa -1 adreno reseptör üzerindeki etkisi kardiyak ve vasküler düz kas hipertrofisine neden olur. Hipertansiyon ve sol ventrikül hipertrofisi olan hastalarda sempatik nöral aktivite artmıştır ve bu durum daha fazla hipertrofiye ve ani kardiyak ölüme yatkınlık yapmaktadır (10).

2.1.2.e. Hormonal mekanizma

Renin anjiyotensin aldosteron sistemi (RAAS) aktivasyonu; renal sodyum birikimi, endotel hücre disfonksiyonu, vasküler inflamasyon ve yeniden şekillenme ile nihai hipertansiyona katkıda bulunan en önemli mekanizmalardan biridir (24).

Sadece jukstaglomerüler hücrelerden üretilen bir proteaz olan renin, karaciğerde üretilen anjiyotensinojeni anjiyotensin I' e ayırır. Akciğerde daha bol olmak üzere kalp ve sistemik damarlarda da bulunan anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) tarafından anjiyotensin I, anjiyotensin II' ye dönüştürülür. Anjiyotensin II' nin protein G ilişkili anjiyotensin II tip-I reseptörleri ile etkileşmesi; vazokonstriksiyon, reaktif oksijen türlerinin oluşması, vasküler enflamasyon, vasküler ve kardiyak yeniden şekillenme ve esas mineralokortikoid olan aldosteron üretimi gibi hipertansiyona katkıda bulunan ve hipertansif uç organ hasarını hızlandıran bir çok hücrenel süreci aktive eder. Aldosteron, anjiyotensin II, renin ve proreninin damar hasarı ve hipertansiyona neden olan bir çok sinyal yolunu aktive ettiklerine dair kanıtlar artmaktadır (10).

Anjiyotensin II aldosteron salgılanması için birincil uyarandır, dolayısıyla değişken sodyum alımına ve hacim yüküne karşı mineralokortikoid yanıtla aracılık eder. Sodyum alımı azaldığında veya etkili plazma hacmi düştüğünde, renin aracılı anjiyotensin II' deki artış aldosteron salgılanmasını uyarır, dolayısıyla renal sodyum ve su tutulumundaki artışın bir kısmından sorumludur (25).

Primer hipertansiyona, düşük / baskılanmış plazma renin aktivitesinin eşlik etmesi beklenebilir. Geniş hipertansif popülasyonlar tarandığında ise, sadece % 30' u düşük renin aktivitesine sahipken, % 50' si normal seviyelere, kalan % 20' si de yüksek seviyelere sahiptir (25). Bunu açıklayabilecek en ilgi çekici kavramlardan biri olan nefron heterojenitesi kavramına göre; affarent arteriyoller daralma nedeni ile normal ve iskemik nefronlardan aşırı renin salınımı, reninin total kan seviyesini arttırabilmekte ve primer hipertansiyonlu hastalarda normal veya yüksek renin seviyelerine yol açabilmektedir (26).

2.1.2.f. Vasküler mekanizma

Pousielle kanuna göre, kan basıncı kardiyak debi ile doğru, damar çapı ile ters ilişkilidir. Bu yüzden damardaki küçük değişikliklerin kan basıncı üzerine anormal etkileri vardır (25).

Kan damarları endotelyumu vasküler sağlık için kritiktir. Fonksiyonu bozulmuş endotelyum, hipertansiyon ve diğer risk faktörleri için ayırt edicidir. Bu endotelyum, NO gibi endotel kaynaklı gevşeme faktörlerinin yetersiz salınımı ve yine endotel kaynaklı - konstriktör, proenflamatuar, protrombotik - endotelin ve büyüme hormonlarının aşırı salınımı ile karakterizedir. Tüm kan damarlarının endoteli, nitrik oksit sentaz (NOS) enzimi salgırlar. NOS aktivasyonu ile NO komşu vasküler düz kas hücrelerine yayılır ve vazodilatasyon ile sonlanan G-kinaz serisini aktive eder. Bu yüzden NO eksikliğinin hipertansiyona katkıda bulunduğu düşünölmektedir. NO'yu baskılayan reaktif oksijen türlerinin oluşumu endotel hücre disfonksiyonunun mekanizmalarındandır ve kronik yükseklikleri hipertansiyon, ateroskleroz ve diyabet ile ilişkilidir (27).

İki ana reaktif oksijen olan süperoksit radikali (O_2^-) ve hidrojen peroksidin (H_2O_2) aşırı üretimi hücre büyümesi, fibrozis, enflamasyon ve sonucunda vasküler yeniden şekillenmeye yol açar. Media kalınlığının lümen çapına oranla artışı hipertansif yeniden şekillenmenin ayırıcı özelliğidir. Damar içi basınç artışı, sempatik sinirler ve anjiyotensin II'nin neden olduğu reaktif oksijen türlerinin (ROS) oluşumu hipertrofik yeniden şekillenmenin anahtarındır (10).

Damarlardaki yeniden şekillenme hipertansiyonun erken dönemlerinde başlayabilir ve yüksek kan basıncının sonucu olduğu kadar nedeni de olabilir. Antihipertansif tedavi, vasküler yeniden şekillenmeyi engellemeden ve geri döndürmeden, endotel hücre fonksiyonunu düzeltmeden, vasküler enflamasyonu azaltmadan ve nörohormonal aktivasyonu ortadan kaldırmadan tam bir kardiyovasküler koruma sağlayamaz (28).

2.1.2.g. Sodyum retansiyonu

Önemli miktarda bulgu, esansiyel hipertansiyon oluşumunda sodyumun rolünü desteklemektedir (Tablo 2.2) (25).

Tablo 2.2. Esansiyel hipertansiyonda sodyumun rolüne ilişkin bulgular

Yaşla birlikte kan basıncı yükselmesi, artmış sodyum alımı ile doğru orantılıdır
Az sodyum tüketen (< 50 mmol/gün) popülasyonlarda hipertansiyon çok az görülür veya hiç görülmez
Genetik yatkınlığı olan hayvanlara sodyum yüklemesi yapılırsa hipertansiyon gelişir
Kısa sürelerle yapılan sodyum yüklemeleri, bazı kişilerde vasküler dirençte ve kan basıncında artışa neden olur
Hipertansiflerin çoğunda damar dokusu ve kan hücrelerinde artmış sodyuma rastlanır
Çoğu kişide 100 mmol/gün' ün altındaki seviyeye kadar sodyum kısıtlaması kan basıncını düşürür

Bindokuzyüzaltmışlarda, Guyton' dan başlayarak savunulan görüşe göre, tüm hipertansiflerdeki temel sorun, böbreğin yüksek tuzlu diyet ile alınan aşırı sodyum yükünü atmadaki başarısızlığıdır (29). Vücutta biriken fazla Na plazma hacmini genişletir, kardiyak debiyi artırır ve sistemik vasküler direnci arttıran otagülatuar cevapları tetikler. Çok tuzlu diyet, kan basıncını yükseltmenin ötesinde, inmeyi de içeren ölümcül kardiyovasküler olaylara, aortik sertleşmeye, kardiyak hipertrofi ile diyastolik disfonksiyona ve renal yetersizliğe yol açan hedef organ hasarı için, bağımsız bir risk faktörüdür (10).

Hipertansiyonu tetiklemek için aşırı sodyumun bir kısmı böbreklerde tutulmalıdır. Bu tutulumu; nefron sayısında veya fonksiyonunda doğumsal ya da edinilmiş yetersizlik, hipertansiyon gelişimi ile kan basıncını normale döndürecek basınç - natriürezisinde eksiklik, afferent arteriyoller vazokonstriksiyon veya intrinsik lümen daralması ile iskemik hale gelen nefron alt popülasyon varlığı olarak tanımlanan nefron heterojenitesi, değişken sodyum duyarlılığı gibi teoremler açıklayabilir (25).

2.1.3. Hipertansiyon ve insülin direnci

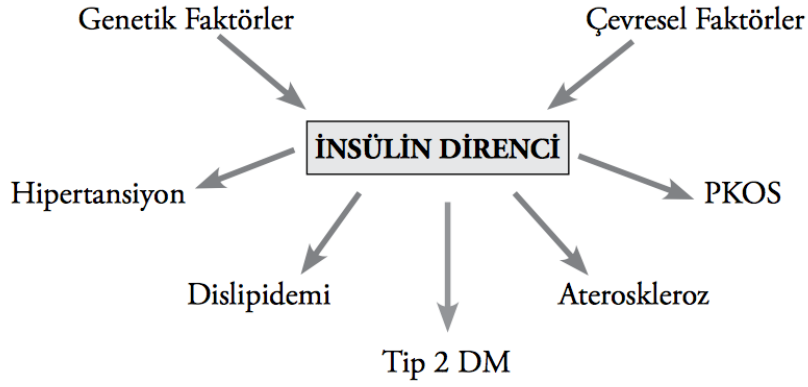
İnsülin; hipertansiyon, diyabet ve kardiyometabolik sendrom oluşumunda önemli rol oynayan pleiotropik bir hormondur. İnsülinin ana metabolik etkileri glukozun iskelet kası ve kalbe alımını arttırmak ve glukoz ve çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL) karaciğerde üretimini baskılamaktır (30). Açlıkta insülin sekresyonu baskılanır, karaciğerde ve böbrekte glukoz sentezi ve glukojenin glukozu

çevrimi artarken; toklukta insülin pankreatik beta hücrelerinden salınır ve glukoneogenez ve glukojenolizi baskılar. İnsülin, periferal dokularda glukoz alımını arttırmak amacıyla sempatik sinir sistemini aktive ederek kardiyak debiyi artırır (31).

İnsülin direnci, insüline iskelet kası, karaciğer, yağ doku ve kardiyovasküler dokuda yetersiz cevabın oluşmasıdır. İnsülin direnci, obeziteyi özellikle de santral obeziteyi içeren çeşitli genetik, edinilmiş ve çevresel faktörler sebebiyle artmaktadır (32). İnsülin direnci visseral obezite, hipertansiyon, dislipidemi, mikroalbüminüri, protrombotik ve proenflamatuar durumlarla yakından ilişkilidir. Bu risk faktörlerinin birlikteliğine 'Metabolik Sendrom' veya 'Sendrom X' denmektedir. Bindokuzyüzdoksanların başında, Ferrannini bu sendromun altta yatan nedeninin insülin direnci olduğunu iddia etmiş ve 'İnsülin Direnci Sendromu' terimini önermiştir. Bugün, insülin direncinin metabolik sendromun tek sebebi olmadığı aşıkardır, fakat özellikle visseral bölgede yağ birikimi merkezi rol oynamaktadır (33).

Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, metabolik sendromu, insülin direnciyle başlayan abdominal obezite, glukoz intoleransı veya diabetes mellitus, dislipidemi, hipertansiyon ve koroner arter hastalığı (KAH) gibi sistemik bozuklukların birbirine eklendiği ölümcül bir endokrinopati olarak tanımlamaktadır (şekil 2.1). Klinik pratikte insülin direncini değerlendirmede en sık kullanılan yöntem HOMA (homeostatik model değerlendirme) formülüdür. Normal bireylerde HOMA değeri 2.7' den düşük olarak bildirilmektedir; üzerindeki değerler ise değişik derecelerde insülin direncini yansıtır. Ulusal Kolesterol Eitim Programı (NCEP) Yetişkin Eğitim Paneli (ATP) III metabolik sendrom tanı kriterlerini aşağıdaki 5 kriterden 3' ünün varlığı olarak tanımlamıştır (34):

- Abdominal obezite (bel çevresi: kadınlarda > 88 cm, erkeklerde > 102 cm)
- Hipertrigliseridemi (trigliserid \geq 150 mg/dl)
- Düşük HDL (kadınlarda < 50 mg/dl, erkeklerde < 40 mg/dl)
- Hipertansiyon (kan basıncı \geq 130/85 mmHg)
- Hiperglisemi (açlık kan glukozu \geq 110 mg/dl)



Şekil 2.1. İnsülin direnci neden ve sonuç şeması

DM: Diabetes mellitus, PKOS: Polikistik over sendromu

Bir çok kanıt hiperinsülineminin artmış kardiyovasküler hastalık riskiyle ilişkili olduğunu göstermektedir. Hiperinsülinemi durumunda artmış risk, kan basıncı kontrol altındayken dahi devam etmektedir (33).

Hipertansiyon, insülin direnci ile diğer faktörlerden bağımsız olarak ilişkilidir. Açlık insülin seviyesi, sistolik ve diyastolik kan basıncı ile yaştan, kilodan ve glukoz seviyesinden bağımsız olarak korelasyon gösterir. Kilo vermeyi takiben kan basıncındaki düşme, insülin seviyesindeki düzelme ile alakalıdır (35).

Esansiyel hipertansiyonlu hastalarda azalmış insülin duyarlılığı ve yetersiz antioksidan aktivite gösterilmiştir. Hipertansif hastalarda insülin duyarlılığındaki azalma, endotel hücrelerindeki stresin tetiklediği iskelet kasındaki vasküler değişimlerle ilgili görünmektedir. Bu durum NO gibi vazoaktif maddelerin üretim ve salınımında değişikliklere neden olabilir. İnsülin direnci, endotelial vazodilatörler (ör. NO) ve vazokonstriktörler (ör. endotelin) arasındaki dengeyi bozarak endotelial disfonksiyona neden olur. Endotelial disfonksiyon, diyabet ve hipertansiyonlu hastalarda insülin direncinin komponentidir ve platelet adezyon ve agregasyonunu artırır (36).

İnsülin endotelial NO sentez uyarısı ile direk vazodilatör etkiye sahiptir. İnsülin direnci durumunda, insülin bağımlı endotelial vazodilatasyon büyük oranda bozulur. İnsülin direncinin sonucu olarak görülen hiperinsülinemide, insülin, obezlerde sempatik sinir sisteminin santral aktivasyonu ile arteriyel basıncı arttırabilmektedir. Artmış sempatik aktivitenin hipertansif etkisi, asıl olarak renal

sempatik efferent sinirler tarafından sağlanmaktadır ve artmış sodyum tutulumuna neden olmaktadır. Artmış renal sempatik sistem aktivitesi tübüler geri emilim etkisini, proksimal ve distal tübüller üzerinden direk; renin salınımı ve anjiyotensin - aldesteron üretimi üzerinden indirekt etki ile gösterir (35).

RAAS artmış aktivasyonu da insülin direnci gelişiminde rol alır. Bunu obez hastalarda anjiyotensin II tip-1 reseptörlerinin tetiklediği yağ doku, iskelet kası ve kardiyovasküler dokuda artmış reaktif oksijen radikallerinin üretimi ile yapar (36). Serbest yağ asiti (SYA) artışı, serbest oksijen radikallerini de artırır. Oksidatif strese artışı, endotelial disfonksiyon ve aterogenezi tetikler. Ek olarak, inflamasyon da insülin direnci gelişimi ve diyabet patogenezinde rol alır (37).

İnsülin direnci ve dislipidemi: İnsülin direnci ile dislipidemi arasındaki ilişki, artmış SYA salınımı veya yağ dokusu hücreleri tarafından yetersiz SYA alınımı ile başlamaktadır. Yağ dokusu düzeyinde insülin direnci, trigliseridin artmış hücre içi hidrolizi ve SYA' nın artmış salınımına neden olur. Artan SYA seviyeleri oksidatif stresi tetikler ve endotel hücrelerinde oksidasyon ve ROS üretimini artırır (35). Oksidatif stres, insülin direncini daha da artırır. Bu kısır döngü insülin direncini şiddetlendirir ve bozulmuş insülin sinyalleri, insülin direnci durumunda sıklıkla gözlenen ve dislipidemi profilini yansıtan VLDL aşırı üretimini uyarır (38).

2.1.4. Hipertansiyon ve Dislipidemi

Dislipidemi, lipidlerin ve lipoprotein taşıma yollarının hastalığıdır ve klinikte sıklıkla azalmış yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL), artmış düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) ve artmış trigliserid olarak görülür (2). Dislipidemi, hipertansiyonlu hastalarda kardiyovasküler morbidite ve mortalitenin güçlü ve bağımsız bir öngördürücüsüdür (39). Kısmen endotel bağımlı vazodilatasyonu bozması nedeniyle, hipertansiyon sıklıkla hiperlipidemi ile birlikte bulunur. Lipit düşürücü tedavi NO biyoyararlanımını düzenler, arteriyel sertleşmeyi azaltır ve kan basıncını düşürür (25).

Lipoproteinler; kanda kolesterol ve trigliserid taşınmasında önemli rol oynayan, büyük moleküler bileşimlerdir. Trigliserid ve kolesterol esterlerinden oluşmuş yağsı çekirdek fosfolipidlerce sarılmıştır; özelleşmiş proteinler de yapıda mevcutsa apolipoprotein olarak adlandırılır. Lipoproteinlerin 5 büyük üyesi; şilomikron, VLDL, orta yoğunluklu lipoprotein, LDL ve HDL' dir. Lipoprotein taşıma sisteminin iki önemli rolü vardır:

1. Trigliseridi, barsak ve karaciğerden kullanım yerine (yağ doku veya kas) taşımak

2. Kolesterolü, zar yapımı veya steroid hormonu üretimi için periferik dokulara veya safra asiti sentezi için karaciğere taşımak.

Apolipoproteinler, yağların yapısı ve enzimatik işlevlerinde önemlidir. Apolipoprotein A-I (apoA-I) HDL' nin başlıca yapıtaşıdır; apolipoprotein B (apo B) ise geriye kalan HDL olmayan lipoproteinlerin asıl apolipoproteinidir. Apolipoproteinlerin de belli başlı 4 görevi vardır:

1. Lipoprotein derleme ve salınımı (apoB-100, apoB-48)

2. Lipoprotein yapısal bütünlüğünü sağlamak (apoB, apoE, apoA-I, apoA-II)

3. Enzim koaktivatör veya inhibitörlüğü (apoA-I, apoC-I, apoC-II, apoC-III)

4. Partiküllerin hücresel alınımı veya lipid bileşenlerinin seçici alınımı için özelleşmiş reseptör veya proteinlere bağlanmak (apoA-I, apoB-100, apo-E) (2).

LDL lipoproteininin arteriyel duvarda birikimi, arteriyel elastisitede azalmaya ve periferik vasküler dirençte artışa neden olabilir. Artmış okside LDL üretimi, sempatik aktivasyon ve azalmış endotel bağımlı NO üretimi yoluyla hipertansiyona neden olabilir.

Dislipidemi, hiperglisemi ve hiperinsülinemiye içeren kardiyometabolik sendromda, artmış oksidatif stresle, adiponektin gibi yağ dokusu kaynaklı sitokin salınımı değişmektedir. Bu sitokinler de adiponektin seviyesi düştüğünde VLDL katabolizmasını azaltıp, HDL katabolizmasını arttırarak yağ dokudan SYA salınımının arttırmaktadır (36).

2.1.5. Kan Basıncı Ölçümü

İdeal ofis kan basıncı ölçümünde:

- Hasta, sakin ortamda 5 dakika sırt destekli oturmalı, kolu kalp seviyesinde tutulmalı
- Ölçümden önceki 1 saat içinde kafein almamalı, yarım saat içinde sigara içmemeli
- Civalı manometre veya kadranlı ölçüm cihazının manşonu kolun 2/3' ünü kaplamalı
- Manşon, sistolik basıncın 20 mmHg yukarısına kadar şişirilip, 3 mmHg/sn hızla indirilmeli
- En az iki ölçüm yapılmalı ve ortalama değer alınmalı
- İki koldan ölçüm yapılmalı, basınçlar farklıysa yüksek basınçlı kol esas alınmalıdır.

Hipertansiyon tanısı, birey üzerinde fizyolojik ve sosyoekonomik baskı getireceğinden ve genellikle yaşam boyu tedavi gerektireceğinden, konulmadan önce

tekrarlanan ölçümlerle mutlaka desteklenmelidir. Kan basıncı ölçümleri hastanede yapıldığında, kan basıncında yüksek saptamalar yaygındır. Hastaya gerek tanıyı koymak, gerekse tedavi yatkınlığını izlemek amacıyla ofis dışı ölçümler önerilmelidir. Ofis dışı ölçümler, ofis ölçümlerinden yaklaşık 10/5 mmHg daha düşüktür. Ofis dışı ölçümlerle, ofis ölçümlerine göre kardiyovasküler olaylar arasında daha sıkı bir ilişki vardır. Özellikle beyaz gömlek hipertansiyonundan (ofis ölçümlerinde kan basıncı yüksek saptanırken, evde veya ambulatuvar kan basıncı takibi ile ölçülen kan basıncının normal sınırlarda seyretmesi) şüphelendirecek kan basıncı seviyesi ile hedef organ hasarı derecesi arasında belirgin bir çelişki olması durumunda, ofis ölçümleri, ofis dışı ölçümlerle desteklenmelidir. Diğer yandan, özellikle tedavi gören yaşlılar başta olmak üzere, hastaların küçük bir bölümünde maskeli hipertansiyon (ofis kan basıncı normal olan bireylerde, ambulatuvar veya evdeki kan basıncı ölçümlerinin yüksek olması) bulunabilir. Beyaz gömlek hipertansiyonu ve maskeli hipertansiyonun anlaşılmasına ek olarak ofis dışı ölçümler, yüksek seyreden basınçların belirlenmesi için gereklidir (25).

Mevcut kılavuzlardaki kan basıncı sınıflandırmaları ofis kan basıncı ölçümlerine dayanmaktadır (Tablo 2.3) (6).

Tablo 2.3. Ofis ve ofis dışı kan basıncı değerlerine göre hipertansiyon tanısı

Ölçüm şekli	Kan basıncı (mmHg)		
	Sistolik		Diyastolik
Ofis	≥ 140	ve/veya	≥ 90
Ambulatuvar			
Gündüz	≥ 135	ve/veya	≥ 85
Gece	≥ 120	ve/veya	≥ 70
24 saat	≥ 130	ve/veya	≥ 80
Ev	≥ 135	ve/veya	≥ 85

2.1.6. Hedef Organ Hasarı

Tedavi edilmedikleri takdirde hipertansif hastaların yaklaşık % 5' i koroner kalp hastalığı veya kalp yetersizliği, % 33' ü inme, % 10-15' i böbrek yetmezliği nedeni ile ölür. Ölüm, önemli oranda sorumlu olan hipertansiyon yerine genellikle

miyokart enfarktüsü veya inmeye bağlandığından, kardiyovasküler hastalıklara neden olan vasküler hasarın oluşumunda hipertansiyonun rolü küçümsenilebilmektedir (25).

Hipertansiyonun erken morbidite ve mortalite ile ilişkili olduğu en sık durum aterosklerozdur. Kontrol altına alınmamış hipertansiyonun patolojik bir göstergesi olan aterosklerozun hızlanması, kardiyovasküler hastalıkların erken ortaya çıkma olasılığını artırır. Küçük damar arterial ve arteriolar sklerozisi kombine sistolik - diyastolik hipertansiyonun sonucu olarak kabul edilirken, büyük damar aterosklerozunun birincil sorumlusu yaşlılar arasında yaygın olan sistolik hipertansiyondur (10).

2.1.6.a. Kardiyak tutulum

Hipertansiyon, sol ventrikülde sertleşme ve hipertrofi ile gerilim yükselmesine neden olur. Bu durum koronerlerdeki aterosklerozu hızlandırır, böylece miyokart iskemisi olasılığı artar. Dolayısıyla hipertansif hastalarda miyokart enfarktüsü, aritmi ve kalp yetersizliği insidansı yüksektir (25).

Hipertansiyonda en erken kardiyak fonksiyonel değişiklik sol ventrikül diyastolik işlevlerde görülür ve diyastolik işlevlerde bozulma olur. İlk olarak, mitral erken diyastolik dalganın (E) geç diyastolik dalgaya (A) oranında azalma ve izovolümetrik gevşeme zamanında uzama görülür (40). Yükselmiş sistemik damar direnci ile ilişkili arteryük artışına yanıt olarak hipertrofi gözlenebilir. Bir noktadan sonra, düşük koroner vazodilatör kapasite, bozulmuş sol ventrikül hareketleri, anormal diyastolik dolun paterni gibi çeşitli fonksiyonel bozukluklar sol ventrikül hipertrofisine eşlik eder (41).

Sol ventrikül hipertrofisinin varlığı, kardiyovasküler morbidite ve mortalite ile sürekli ve güçlü bir biçimde ilişkilidir. Sempatik sinir aktivitesini daha fazla aktive eden ajanlar hariç, tüm antihipertansif ilaçlarla yapılan tedavinin, sol ventrikül hipertrofisinin gerilemesine neden olduğu gösterilmiştir. Gerileme ile birlikte sol ventrikül fonksiyonları genellikle düzelir ve kardiyovasküler morbidite azalır (42). Kan basıncı kontrol altına alınmazsa, sol ventrikül hipertrofisinde görülen sistolik - diyastolik fonksiyon değişiklikleri aşikar biçimde kalp yetersizliğine ilerler. Framingham kohortunda, sistolik kan basıncında 20 mmHg' lik yükselme, kalp yetersizliği riskinde % 56' lık bir artışa işaret etmiştir (43).

Ayrıca, hipertansiyon iskemi ve miyokart enfarktüsünün majör risk faktörü olduğundan, sessiz miyokart enfarktüsü prevalansı hipertansif kişilerde anlamlı derecede artmaktadır (44).

2.1.6.b. Büyük damar tutulumu

Hipertansiyon aort disseksiyonu (distalde proksimalden fazla), abdominal aort anevrizması, periferik vasküler hastalık için major risk faktörüdür ve bu hastalığa sahip bireylerin çoğunda bulunur. Altmışbeş yaş üstü sigara içicilerde ve ciddi sistolik hipertansiyonu olanlarda abdominal aort anevrizması taraması için bir kez ultrasonografik kontrol önerilmektedir. Büyük hücre arteriti olan Takayasu arteriti hastalarının %50' sinde hipertansiyon mevcuttur (2).

2.1.6.c. Serebrovasküler tutulum

Hipertansiyon, inme ve demansın majör risk faktörüdür ve inmelerin % 50' sinde hipertansiyon saptanmaktadır. Hipertansiyon, özellikle sistolik hipertansiyon, hem iskemik hem de hemorojik inme için majör risk faktörüdür. İnme riskinin en yüksek olduğu grup, izole sistolik hipertansiyonu olan yaşlılardır (2).

2.1.6.d. Böbrek tutulumu

Hipertansiyon, kronik böbrek hastalığında diyabetten sonra en sık risk faktörüdür. Mikroalbuminüri, böbrek hasarının duyarlı erken bir belirteçidir ve sistemik vasküler hastalığı yansıttığından kardiyovasküler hastalıkların güçlü, bağımsız bir öngördürücüsüdür. Mikroalbuminüri ile kendini gösteren intraglomerüler hipertansiyonu yansıtan yapısal hasar ve fonksiyonel düzensizlikler çoğu hipertansif hastada gözlenebilir. Hipertansif hastalardaki mikroalbuminüri, sol ventrikül hipertrofisi ve karotis arter kalınlığı ile ilişkili bulunmuştur (45).

Hipertansiyon böbrekte nefroskleroza yol açar ve nefroskleroz ilerledikçe, plazma kreatin seviyesi yükselmeye başlar ve kaçınılmaz olarak böbrek yetersizliği gelişebilir. Hipertansif hastalarda böbrek hastalığı varlığı, kardiyovasküler olay riskini dramatik bir şekilde arttırmaktadır. Kronik böbrek hastalığı olan çoğu hipertansif hasta kronik hemodiyaliz ihtiyacı gelişmeden, kardiyak atak veya inmeden dolayı kaybedilir (2).

2.1.6.e. Göz tutulumu

Hipertansiyon göz tutulumunda fundusta anlamlı değişiklikler meydana getirir. Fundustaki vasküler değişiklikler, hem hipertansif retinopatiyi hem de aterosklerotik retinopatiyi yansıtır. Her iki olay önce arteriyoler lümen daralmasını ve arteriyoler duvar kalınlaşmasını tetikler (evre 1-2). İlerleyici hipertansiyon, hemoraji ve eksuda olarak görülen küçük damar rüptürünü ve sonunda papilla demini tetikler (evre 3-4). Evre 3 ve 4 değişiklikler hipertansiyonun malign formunun göstergesi iken, hafif değişiklikler koroner arter hastalık riski ile orantılı bulunmuştur (25, 46).

2.1.7. İkincil hipertansiyon

Belirlenebilir bir nedeni olan hipertansiyon ikincil hipertansiyon olarak adlandırılır ve tüm hipertansif hastaların % 5-10' unu oluşturur. İkincil hipertansiyonun en yaygın nedenleri arasında böbrek ve endokrin sistem hastalıkları yer almaktadır (Tablo 2.4) (47). Nadir görülmesine rağmen ikincil hipertansiyonu tanımak önemlidir, çünkü altta yatan hastalık tedavi edildiğinde yüksek kan basıncının tamamen normale döndüğü veya daha kolay kontrol edildiği gösterilmiştir (48). Ancak hipertansiyon ile başvuran her hastada, ikincil hipertansiyon için tanısall girişimlerde bulunmak doğru bir yaklaşıml değildir ve oldukça da pahalıdır. yk, fizik muayene ve rutin labratuvar tetkiklerinde ikincil hipertansiyonu düşündüren bulguları olan hastalarda ileri tanı yöntemlerinin uygulanması gerekmektedir (47).

Tablo 2.4. İkincil hipertansiyonun sık görülen nedenleri

<p>- Böbrek hastalıkları</p> <p><i>Parankimal</i></p> <p>Akut / Kronik glomerulonefrit</p> <p>Diyabetik nefropati</p> <p>Polikistik böbrek</p> <p>Obstrüktif üropati</p> <p>Travma</p> <p>Tümör</p> <p>Radyasyon nefriti</p> <p>Piyelonefrit</p> <p><i>Renovasküler</i></p> <p>Renal arter stenozu</p> <p>İntrarenal vaskülit</p> <p>Renal arter trombozu / embolisi</p> <p>Renal arter anevrizması</p> <p><i>Elektrolit bozukluğu</i></p> <p>Liddle sendromu</p> <p>Gordon sendromu</p> <p><i>Renin salgılayan tümörler</i></p> <p>- Endokrin bozukluklar</p> <p>Primer hiperaldosteronizm</p> <p>Konjenital adrenal hiperplazi</p> <p>Feokromasitoma</p> <p>Cushing sendromu</p> <p>Hipotiroidi / Hipertiroidi</p> <p>Hiperparatiroidi</p> <p>Akromegali</p>	<p>- Nöropsikolojik bozukluklar</p> <p>Kafa içi basınç artışı</p> <p>Obstrüktif uyku apnesi</p> <p>Kuadripleji</p> <p>Akut porfiri</p> <p>Ailesel disotonomi</p> <p>Polinevrit</p> <p>- Aort koarktasyonu</p> <p>- Gestasyonel</p> <p>- Alkol</p> <p>- İlaç / Madde</p> <p>Eksojen hormonlar</p> <p>Siklosporin</p> <p>Eritropoetin</p> <p>Kokain</p> <p>Amfetamin</p> <p>- Polisitemia vera</p> <p>- Aort yetersizliği</p> <p>- Paget hastalığı</p> <p>- Beriberi</p> <p>- Arteriovenöz fistül</p> <p>- Aort sertleşmesi</p>
--	--

2.1.8. Tedavi

Hipertansiyon tedavisi sadece kan basıncını azaltmayı değil, yüksek basınca eşlik ettiği bilinen kardiyovasküler komplikasyonların önlenmesini de amaçlar. Kan basıncı düşme derecesiyle uyumlu olarak kardiyovasküler mortalite ile miyokart enfarktüsü ve inme morbiditesinde azalma kanıtlanmıştır. Randomize kontrollü çalışmalarda, aynı kan basıncı düşüşünde yüksek riskli hastalar düşük riskli hastalardan daha fazla fayda ve korunma görmüştür. Evre 1 hipertansiyonlu bir

hastanın sistolik kan basıncında 12 mmHg' lik azalma, 10 yıllık dönemde, tedavi edilen her 11 hastada 1 ölümü engelleyecektir. Kardiyovasküler hastalık veya hedef organ hasarı olanlarda ise tedavi edilen her 9 hastada 1 ölüm engellenecektir (25, 49). Framingham risk skoruna göre 10 yıllık kardiyovasküler riski > % 10 olması, aktif ilaç tedavisine başlama eşiği olarak kabul edilmektedir. Sonuçta kombine sistolik ve diyastolik hipertansiyonu olan çoğu hasta için en uygun hedef 140/90 mmHg altında kan basıncıdır. En büyük yarar muhtemelen diyastolik kan basıncının 80-85 mmHg' ye düşürülmesinden elde edilir. Daha yoğun kan basıncı kontrolü, yararının ispatlanamamış olması bir yana, maliyette ve olası yan etkilerde artışa da neden olmaktadır (2).

Hedef kan basıncı düzeyine daha kolay erişmek için, antihipertansif tedavi, kardiyovasküler hasar gelişmeden önce başlatılmalıdır. Fakat tedaviye başlama zamanı da kılavuzlarda farklılık gösterebilmektedir. JNC 7, evre 1 ve üzerinde yaşam tarzı değişikliğine ek olarak ilaç tedavisine başlamayı önermektedir. ESC 2013 hipertansiyon kılavuzu ise, 2 kardiyak risk faktörü olsa dahi 1. ve 2. derece hipertansiyonda öncelikle yaşam tarzı değişikliğini, izlemde kan basıncı kontrol altında değilse farmakolojik tedaviyi önermektedir (6, 10). ESC 2013 hipertansiyon klavuzunda, bir önceki kılavuz olan ESC 2007 hipertansiyon kılavuzundan farklı olarak, yaşlılarda hipertansiyon tedavi başlama sınırı sistolik kan basıncı için ≥ 160 mmHg olarak değiştirilmiştir. Seksen yaş üzeri yaşlılarda hedef kan basıncı değeri 140-150 mmHg arası önerilmiş, ancak 80 yaş altındaki fit yaşlılarda < 140 mmHg hedeflenebileceği belirtilmiştir (6).

JNC 8 hipertansiyon kılavuzunda ise JNC 7' ye göre tedaviye başlama sınırında önemli değişiklikler dikkat çekmektedir. Öncelikle 60 ve üzeri yaş için hedeflenmesi gereken kan basıncı değeri < 150/90 mmHg olarak değiştirilmiştir. Bu değer bir önceki kılavuzda < 140/90 mmHg' dir. Diğer önemli değişiklik diyabetiklerde ve kronik böbrek hastalarında, kan basıncı tedavi başlama sınırının 140/90 mmHg olarak değiştirilmesidir. Bir önceki kılavuzda, bu hastalar için 130/80 mmHg kan basıncı önerilmekteydi (50).

2.1.8.a Yaşam tarzı değişiklikleri

Olumsuz yaşam tarzı hipertansiyon gelişiminde temel rol oynayabilmektedir. Bu yüzden, yaşam tarzı değişiklikleri tüm hipertansif hastalar için endikedir; hatta 120/80 mmHg üzeri tüm kan basınçlarında yaşam tarzı değişikliği şiddetle

önerilmektedir. Yaşam tarzı değişiklikleri hipertansiyon gelişimini durdurmasa da geciktirmektedir (2). Kan basıncını ve kardiyovasküler riski düşürdüğü yaygın olarak bilinen yaşam tarzı değişiklikleri; tuz kısıtlaması, sigarayı bırakma, kilo verme, fiziksel aktivitede ve meyve - sebze tüketiminde artış, doymuş yağ tüketimi ve alkol kullanımında sınırlama olarak özetlenebilir. Bununla birlikte, yaşam tarzı önlemlerinin hipertansif hastalarda kardiyovasküler komplikasyonları önlediği kanıtlanamamıştır ve uzun süreli uyum düzeyi düşüktür. Yaşam tarzı değişiklikleri, özellikle risk düzeyi yüksek hastalarda ilaç teavisine başlamayı gereksiz şekilde geciktirmemelidir (47).

2.1.8.b İlaç tedavisi

Karşılaştırmalı rastgele yöntemli çalışmalar, kan basıncındaki düşüş açısından, farklı ilaç sınıfları arasındaki kardiyovasküler morbidite ve mortalite insidansındaki farklılıkların küçük olduğunu göstermekte, dolayısıyla yararlarının büyük ölçüde kan basıncındaki düşüşün kendisinden kaynaklandığı sonucunu desteklemektedir (10). Beş antihipertansif ilaç sınıfı (diüretikler, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ACEI), anjiyotensin reseptör blokerleri (ARB), beta blokerler, kalsiyum kanal blokerleri (KKB), alfa blokerler) tek başına veya kombinasyon halinde antihipertansif tedaviyi başlatmak ve sürdürmek için uygun bulunmuştur (7).

Kılavuzlar antihipertansif tedavi başlanırken, tedavi öncesi kan basıncı değerleri ve kardiyovasküler riske göre ilaç verilmesini önermektedir. İlaç seçiminde, bireylerin eşlik eden hastalıklarına göre öncelikli ilaç grupları göz önünde bulundurulmalıdır (Tablo 2.5) (2). Her basamakta 5-10 mmHg kan basıncı düşüşü hedeflenerek, düşük ve tek doz ilaç ile tedaviye başlanmalıdır ve kan basıncı düşürücü etki 24 saat sürmelidir (2). Kombinasyon tedavisi, yüksek kardiyovasküler riskin bulunduğu durumlarda, yani kan basıncı, hipertansiyon eşliğinin belirgin şekilde üstünde (sistolik KB farkı > 20 mmHg veya diyastolik KB farkı > 10 mmHg) olanlarda ve hafif kan basıncı yükselmesinin birden çok risk faktörüyle (subklinik organ hasarı, diyabet, renal veya ilgili kardiyovasküler hastalık) ilişkisi olan hastalarda ilk seçenek olarak düşünülmelidir (6).

JNC 7 hipertansiyon kılavuzunda, antihipertansif ilaç seçiminde ilk tercih olarak diüretikler önerilmekteyken, JNC 8' de tiazid diüretikleri, KKB, ACEI veya ARB' den biri ilk ilaç olarak önerilmektedir. Muhtemel istenmeyen metabolik etkilerinden dolayı, beta blokerler ilk tercih edilecek gruba alınmamıştır (50). ESC

2013 hipertansiyon kılavuzu, beş major antihipertansif ilaç sınıfını tek başına veya kombinasyon halinde, antihipertansif tedaviyi başlatmak ve sürdürmek için önermektedir. İzole sistolik hipertansiyonda, diüretik ve KKB seçilmesi gerektiği vurgulanmıştır (6).

Tablo 2.5. Antihipertansif tedavinin eşlik eden hastalığa göre bireyselleştirilmesi

Hastalık	Tercih edilen ilaç	Hastalık	Tercih edilmeyen ilaç
Angina	β -bloker, KKB	2. veya 3. derece AV blok	β -bloker, KKB
Atriyal fibrilasyon	β -bloker, KKB	Bilateral renal arter stenozu	ACEI, ARB
Böbrek yetmezliği	ACEI, ARB	Bronkospazm	β -bloker
Diabetes mellitus	ACEI, ARB	Depresyon	α -bloker
Dislipidemi	α -bloker	Diabetes mellitus	β -bloker, diüretik
Gebelik	KKB, metildopa, β -bloker	Dislipidemi	β -bloker, diüretik
Hipertiroidi	β -bloker	Gebelik	ACEI, ARB
Kalp yetersizliği	ACEI, ARB, β -bloker, diüretik	Gut	diüretik
Metabolik sendrom	ACEI, ARB, KKB	Kalp yetersizliği	KKB
Önceki Miyokart enfarktüsü	β -bloker, ACEI, ARB	Hiperkalemi	ACEI, ARB
Periferik arter hastalığı	KKB	Karaciğer hastalığı	β -bloker
Prostat hiperplazisi	α -bloker	Periferik arter hastalığı	β -bloker
Yaşlıda sistolik hipertansiyon	diüretik, KKB		

ACEI: anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü, ARB: anjiyotensin reseptör blokleri, KKB: kalsiyum kanal blokleri

2.2. Beta blokerler

Beta blokerler ilk olarak 1964 yılında tanımlanmıştır ve anjina pektoris ve aritmilerin tedavisi için geliştirilmişlerdir. İlerleyen yıllarda endikasyonları genişlemiş ve 1967 yılında, Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından, antihipertansif ajan olarak kullanımı onaylanmıştır. Ayrıca miyokart enfarktüsü, kalp yetersizliği gibi önemli kardiyovasküler hastalıkların dışında, esansiyel tremor ve migren gibi diğer bazı hastalıklarda da kullanılmaktadır (Tablo 2.6) (51).

Uzun kullanım geçmişine ve kılavuz tavsiyeli tedavi seçeneği olmasına rağmen, son zamanlardaki meta analizler, diğer antihipertansif ilaçların verileri dahilinde, beta blokerlerin hipertansiyon tedavisindeki uygunluğunu sorgulamaktadır. Bununla birlikte beta blokerler, farklı farmakolojik ve fizyolojik özellikleriyle heterojen bir sınıftır. Bu çalışmalarda aleyhte veriler geleneksel beta blokerlerden elde edilmiştir; ancak geleneksel beta blokerlerin bulgularından, sınıfın diğer üyelerine özellikle de vazodilatör aktivitesi olanlara anlam çıkarılmamalıdır (52).

Tablo 2.6. β -blokerlerin başlıca klinik endikasyonları

Kardiyak	Kardiyak dışı
Hipertansiyon	Glokom
Anjina pektoris	Portal hipertansiyon
Miyokart iskemisi	Migren profilaksisi
Supraventriküler - ventriküler aritmiler	Panik atak
Aort diseksiyonu	Alkol çekilmesi
Hipertrofik kardiyomyopati	Esansiyel tremor
Mitral kapak prolapsusu	Tirotoksikoz
Mitral darlık	
Kalp yetersizliği	
QT uzaması	

2.2.1 Etki mekanizması

Yarışmalı β -adrenerjik reseptör antagonizma, kan basıncı düşüşündeki asıl etkindir. Farmakolojik, biyokimyasal ve moleküler tekniklerle, şu ana kadar 3 tip β -adrenerjik reseptör tanımlanmıştır β_1 reseptörleri tüm β -adrenoseptörlerin %75-80' idir ve ağırlıklı olarak kalpte bulunmaktadır β_2 reseptörleri akciğer, uterus, böbrek, karaciğer ve perifer damarlarda yoğunluktadır. Daha yakın zamanda tanımlanan β_3 adrenoseptör ise yağ dokuda bulunmaktadır (53).

β -adrenerjik reseptörleri bloke eden ajanlar, hedefledikleri reseptör alttipine bağlı olarak, farklı etki ederler. Propranolol gibi selektif olmayan ajanlar, β_1 ve β_2 reseptörlerini birlikte bloke ederler. β_1 reseptör blokajı ile kalp hızını, nodal iletimi ve kasılabilirliği azaltırlar; β_2 reseptör blokajıyla ise vasküler düz kas hücre kasılması ile periferik direnci arttırlar (54). İkinci kuşak ajanlardan atenolol, metoprolol ve bisoprolol kardiyak β_1 reseptörleri için görece selektiftirler. Üçüncü kuşak ajanlarda ek vazodilatör özellikler mevcuttur. Bu özellik, nebivololde olduğu gibi NO salınımı ile direk vazodilatasyon olabileceği gibi, karvedilol ve labetaloldeki gibi ek α -bloker etki olabilir (55).

2.2.2 Farmakolojik özellikleri

Beta bloker ilaçlar β_1 reseptör seçiciliği, intrinsik sempatomimetik aktivite (İSA), membran stabilize edici aktivite, lipofilisite, vazodilatör mekanizma ve farmakolojik karakteristiklerle birbirlerinden ayrışır (Tablo 2.7) (56).

2.2.2.a. Reseptör seçiciliği

Beta reseptörlerin çoğu teröpatik etkileri β_1 reseptör antagonizması üzerindedir. Bununla birlikte β_2 reseptörlerin β_1 reseptörleri ile kombine blokajı, klinik kullanımda ortaya çıkan çoğu istenmeyen etkiden (ör. bronkospazm) sorumludur. Bu yüzden klinikte, kalp hızı ve kardiyak debiye daha çok etki edecek ve en az yan etkiyi gösterecek beta bloker seçimine gidilmektedir. Kardiyoselektivite ajanlar arasında değişmekle birlikte, en fazla kardiyoselektiflik düşük dozlarda görülmektedir (57). Düşük dozlarda β_1 seçici ajanlar, bronşiyal β_2 reseptörler üzerine daha az etkindirler. Hipertansiyon tedavisi için çıkılan yüksek dozlarda, seçiciliğin çoğu kaybedilir (25).

2.2.2.b. Lipofilisite

Lipid çözünürlüğü ilaç etki ve toleransıyla ilişkilidir. Propranolol ve metoprolol gibi yüksek lipofilik ajanlar kan-beyin bariyerini geçerek santral sinir sistemi üzerinden insomnia, letarji, konfüzyon ve depresyon yapabilir (57). Atenolol gibi hidrofilik ilaçlar ise, barsaklardan zayıf emilir, böbreklerden görece değişmeden atılır ve kan-beyin bariyerinden zayıf geçişlidirler (51).

2.2.2.c. İntrensek Sempatomimetik aktivite

Parsiyel agonizm olarak da bilinir; agonist ve antagonist moleküllerin benzerliğinden kaynaklanmaktadır (56). Beta blokerlerin bir kısmında İSA vardır. Ölçülebilir bir agonist yanıtı neden olmak için beta reseptörleri ile etkileşirken, aynı zamanda endojen katekolaminlerin agonist etkilerini bloke ederler. Olağan dozlarda, diğer beta blokerlerle aynı derecede kan basıncını düşürürlerse de kalp atımı ve renin düzeylerinde daha az düşüşe neden olurlar (25).

Tablo 2.7. Başlıca β -blokerlerin farmakokinetik özellikleri

β-bloker	Lipofilite	Seçicilik	ISA	Klirens
Asebutolol	+	β_1	+	Kc / safra
Atenolol	+	β_1	-	böbrek
Bisoprolol	+	β_1	-	Kc / böbrek
Karvedilol	++	$\beta_1, \beta_2, \alpha_1$	-	Kc / safra
Esmolol	+	β_1	-	Eritrosit
Labetalol	++	$\beta_1, \beta_2, \alpha_1$	-	Kc
Metoprolol	++	β_1	-	Kc
Nebivolol	++	β_1	-	böbrek
Propranolol	+++	β_1, β_2	-	Kc
Sotalol	+	β_1, β_2	-	böbrek

ISA: intrinsek semptomimetik aktivite, Kc: karaciğer

2.2.3 Beta blokerler ve hipertansiyon

Beta blokerler 1970' lerden beri hipertansiyon tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Geleneksel beta blokerler, kan basıncındaki azalmayı, negatif inotropik etki ile kalp hızını ve kardiyak debiyi azaltarak sağlarlar. Fakat aynı zamanda, periferik direnç ve böbrekte sodyum tutulumu bir miktar artar. Özellikle orta - yüksek renin seviyesi olan hastalarda, böbrek jukstaklomerüler hücrelerden renin salınımını azaltarak, kan basıncı düşürücü etkilerine katkı sağlarlar (59). Konvansiyonel vazodilatör olmayan beta blokerler, antihipertansif etkilerini kardiyak debiyi azaltarak gösterirlerken; yeni kuşak beta blokerler, direk olarak periferik vasküler direnci azaltırlar (56).

Beta blokerlerin, hipertansiyon için yüksek riskli olan hastalarda potansiyel faydaları mevcuttur. Bu faydalar arasında antiaterojenik (inflamasyonu, endotelial disfonksiyonu ve plak yırtılma riskini azaltarak), antiaritmik ve antiiskemik etkiler ve kalp hızını azaltarak kardiyak yeniden şekillenmeyi tersine çevirme sayılabilir (60).

Birçok çalışmada beta blokerlerin antihipertansif sınıf etkinliği ispatlanmıştır. Çoğu otör, eşgüçteki dozlarla uygulandığında, farklı beta bloker ajanların eşit antihipertansif etki yaptığını düşünmektedir. Etkinlik ve tolerabilite; kardiyoselektivite, aksiyon zamanı, lipofilite, ISA tarafından etkilenebilmektedir (56). Bazı çalışmalarda da, beta blokerlerin kardiyovasküler korunmadaki etkinliği gösterilmiştir. 2006 yılında Khan ve McAllister, 145.000 hastayı aşkın 21 çalışmadan

bazı olarak yayınladıkları meta analizde; ilk seçenek olarak kullanılan beta blokerlerin, genç hastalarda (< 60 yaş) plasebo ile kıyaslandıklarında, kardiyovasküler sonuçları (ölüm, inme, miyokart enfarktüs) azalttığını göstermişlerdir. Yaşlılarda ise istatistiksel anlamlı olmayan azalma saptamışlardır (61). Diğer antihipertansiflerle kıyaslandığında, beta blokerler genç hastalarda benzer sonuç gösterirken, yaşlılarda beta blokerlerle inme insidansında belirgin artış görülmektedir (56).

Conduit Artery Functional Endpoint (CAFE) ve Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT) çalışmaları, brakial arter kan basıncında benzer düşüş olmasına karşın, amlodipinle kıyaslandığında, atenolol verilen grupta belirgin yüksek santral kan basıncı olduğunu göstermiştir. Santral aortik basınç artışı, başta inme olmak üzere artan vasküler olaylarla ilişkili olduğundan, diğer ilk seçenek ilaçlarla kıyaslandığında, beta blokerlerin inme riskini arttırmasının kısmi bir açıklaması olabilir (62). Her ne kadar yaşlılarda, azalmış arteriyel kompliyans ve beta blokerlerle kardiyak debide daha fazla azalma olsa da, gençlerde adrenerjik durum daha fazla olabileceğinden, beta blokerlerden daha fazla fayda sağlayabilirler (63, 64).

2.2.4 Beta blokerler ve insülin direnci

Hipertansiyon tedavisinde kullanılan ajanlardan α_1 blokerler, ACEI ve ARB'lerin, insülin direnci ve lipid profili üzerine olumlu ya da en azından nötral etkili olduğu bilinmektedir; kalsiyum antagonistleri metabolik olarak nötraldir; diüretiklerin ve beta blokerlerin ise insülin direncini arttırdığı ve lipid profilini kötüleştirdiği raporlanmıştır. Beta blokerlerin diyabetojenik etkileri, pankreatik insülin sekresyonunda azalma, rakipsiz α_1 aktivitesi sebebiyle glukoneogenez ile glukojenolizde artış ve artan periferik direnç sebebiyle bozulan insülin direncinden kaynaklanmaktadır (65).

Hipertansif hastalarda, beta blokerlerin insülin direncini tetiklemesinin bir sebebi de metabolik klirens hızının azalmasıdır ki bu durum, insülin konsantrasyonunda artma, glukozun uzaklaştırılmasında yetersizlik ve hiperglisemi ile sonuçlanır. Beta bloker tedavisi sırasında olan kardiyak debideki düşüş, iskelet kasına giden kan akımını azaltır; bu yüzden, glukozun hedef dokuya gitmesi için uzaklaştırılma imkanı da azalmış olur. Dahası beta blokerler, taşikardi ve tremor gibi hipoglisemi semptomlarını maskeleydiklerinden kan şekerinin normalizasyonunu engeller (56, 66).

Hipertansiyon ve kalp yetersizliği hastalarında, kronik beta blokerlerle kilo alımı raporlanmıştır. Bu durum, selektif ve selektif olmayan beta blokerlerin, dinlenme anında enerji tüketimlerini azaltmalarına ve enerji tüketimini lipidlerden karbonhidratlara kaydırmalarından kaynaklanabilmektedir. Bu da, insülin direncine katkıda bulunur (67).

Geleneksel beta blokerler, insülin direnci ve dislipidemi oluşumu ile yakından ilgili olan oksidatif stres ve NO üretimi (arterlerin yapısal bütünlüğü ve endotel fonksiyonu ile ilişkilidirler) üzerine olumlu katkı sağlamamaktadır (36). Endotel disfonksiyonu, azalmış NO üretimi, azalmış kan akımı ve artmış vasküler direnç, glukoz alınımını azaltır; plazma glukoz ve insülinini artırır; insülin reseptörlerinde down-regülasyona neden olur; tüm bu değişiklikler insülin direncini kötüleştirir. Bu tehlikeli döngü, vazodilatasyonu uyaran, NO salınımını arttıran, endotel fonksiyonunu düzelten ve ROS oluşumunu azaltan ajanlar tarafından engellenebilir. Bu etkileri gösteren beta blokerler insülin duyarlılığını arttırabilir (68, 69).

Yeni kuşak vazodilatör ajanlarla geleneksel beta blokerlerin insülin direnci üzerine etkileri farklıdır. Vazodilatör beta blokerlerin glukoz ve lipid metabolizması üzerine olumlu etkileri α_1 reseptör blokajı ile vazodilatasyon, antienflamatuar aktivite, azalmış oksidatif stres ve kilo alımında azalma gibi mekanizmalarla açıklanmaya çalışılmıştır.

Karvedilol ve labetolol norepinefrinin α_1 adrenerjik reseptörlere bağlanımını engeller; bu da periferik vasküler dirençte azalmaya, periferik kan akımı ve glukoz alımında artışa sebebiyet verir. Karvedilol ve nebivolol ayrıca, NO sentez yoluyla endotel bağımlı vazodilatasyonu sağlar (36). Esansiyel hipertansiyon endotel disfonksiyonla ilişkilidir ve oksidatif stresle oluşan serbest oksijen radikalleri NO biyoyararlanımını azaltır. Labetolol ve karvedilol gibi vazodilatör beta blokerler, diğer beta bloker türlerinde görülmeyecek kadar belirgin in vitro antioksidan özellik gösterirler. Nebivolol de, NO yıkımını engelleyerek ve endotel hücrelerde NO miktarını arttırarak oksidatif strese karşı durur (70).

Atenolol ve nebivololün kıyaslandığı bir çalışmada, geleneksel kardiyoselektif beta bloker atenolol, insülin duyarlılığını %20 azaltırken; nebivolol nötral etki etmiştir (71). Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET) çalışmasında, diyabeti olmayan kalp yetersizliği hastalarında metoprolol ve karvedilol kıyaslanmış ve yeni tanı diyabet ve diyabetle ilişkili hadiseler karvedilol grubunda anlamlı derecede daha az gösterilmiştir (72).

2.2.5 Beta blokerler ve dislipidemi

Hipertansiyon ve dislipidemi kardiyovasküler morbidite ve mortalitenin en önemli faktörlerindendir ve birliktelikleri, kardiyovasküler hastalık riskini, ayrı ayrı toplamlarından daha fazla arttırır (73).

Beta reseptörler yağ hücrelerinde hormon sensitif lipazın aktivitesini düzenler; bu da SYA' nın dolaşıma salınımını sağlamaktadır. Beta reseptör antagonistler, karbonhidrat ve lipid metabolizmasını, SYA' nın yağ dokusundan salınımını azaltarak düzenler. Selektif olmayan beta reseptör antagonistler, HDL kolesterolü azaltıp, LDL kolesterol ve trigliseriti arttırırlar; selektif antagonistlerse, dislipidemik hastalarda serum lipid profilini iyileştirirler (74).

Dislipidemi insülin direncinin en sık görülen komplikasyonlarından; LDL kolesterol ve trigliseritte artış, HDL kolesterolde ise azalma ile karakterizedir (75). Bu değişiklikler aşırı SYA oluşumu ve karaciğerde artmış trigliserid üretiminden kaynaklanmaktadır. Ayrıca hiperinsülinemi varlığında, kas lipoprotein lipaz aktivitesinin azalması da trigliserid artışına neden olur. Beta bloker tedavisinde hiperinsülinemiye benzer şekilde, kas lipoprotein lipaz aktivitesi azalarak trigliserid seviyesi artar. Hipertrigliseridemi, HDL kolesterol seviyesini azaltır ve VLDL' den LDL kolesterol oluşumunu destekler (76, 77).

Vazodilatör beta blokerler, geleneksel beta blokerler ile kıyaslandıklarında insülin duyarlılığını arttırırlar. İnsülin duyarlılığında düzelme ve vazodilatör beta blokerlerin kardiyoprotektif etkisi, insülin direnci ve diyabette bozulan lipid profilini kısmi olarak düzeltebilir. İnsülin direnci olanlarda beta bloker kullanılacaksa β_1 selektif veya vazodilatör etkili β reseptör antagonistler tercih edilmelidir (78).

Karvedilol, diğer beta reseptör blokerlerden farklı olarak alfa bloker özelliğe sahiptir. β reseptör blokajın aksine α_1 reseptör blokajı, periferik vazodilatasyonun kas hücrelerine glukoz ve lipid alımını kolaylaştırması ile lipid profilini düzeltir (79). Ayrıca α_1 reseptör blokajı, trigliserid hidrolizini sağlayan lipoprotein lipazın kullanılabilirliğini arttırabilir; glukojenoliz ve glukoneogenezi düzenler; karaciğerden trigliserid atılımını ve kolesterol sentezini azaltır; LDL'nin hepatik reseptörüne bağlanımını arttırır (80).

Nebivololün NO sekresyonunu arttırması, NO yıkımını azaltması ve antioksidan özellikleri, endotel fonksiyonunun normal devam etmesini; vasküler düz kas hücrelerinde hipertrofinin engellenmesini; LDL oksidasyonunda azalmayı; aterosklerotik plak birikimini ve apoptosisi engellemeyi sağlar (78).

2.2.6 Karvedilol

Karvedilol; lipofilik, vazodilatör, α_1 bloker aktivitesi olan, kardiyoselektivitesi ve intrinsik sempatomimetik aktivitesi olmayan bir beta beta blokerdir. Bu yüzden, eski beta blokerlerle kıyaslandığında tolerabilitesi daha iyidir (81). Oral alımı takiben hızlıca emilir ve ağırlıklı olarak karaciğerde metabolize edilir (82). Eski kuşak 'geleneksel' beta blokerler, β_1 adrenerjik reseptörleri veya β_1 ve β_2 adrenerjik reseptörleri birlikte antagonize ederler; kan basıncını, kardiyak debiyi düşürerek azaltırlar; bu sırada sistemik vasküler direnç artabilir veya değişmeden aynı kalabilir (83). Buna karşın karvedilol, norepinefrinin β_1 ve β_2 adrenerjik reseptörlere ek olarak α_1 adrenerjik reseptöre bağlanımını da engeller. Bu da kardiyak debiyi koruyarak ve total vazokonstriktör tonüsü azaltarak, kan basıncının düşmesiyle sonuçlanır. Bu yüzden, karvedilol tarafından sarfedilen hemodinamik etki ACEI' lere benzerdir ve geleneksel β blokerlerden belirgin üstündür (Tablo 2.8) (81).

Tablo 2.8. Antihipertansif ilaçların hemodinami ve metabolik profil üzerine etkileri

	İdeal ilaç	Geleneksel β -bloker	Karvedilol	ACEI / ARB	α_1 -bloker	KKB	diüretik
Ortalama arter basıncı	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
Total periferik direnç	↓	↑	↓	↓	↓	↓	↓
Kardiyak debi	0	↓	0	0	0	0	0
Kalp hızı	0 / ↓	↓	↓	0	↑	↑	0
SSS aktivasyonu	↓	↓	↓	↓	↑	↑	↑
Renin anjiyotensin	↓	↓	↓	↓	0	↑	↑
Lipid metabolizması	0 / +	-	0	0 / +	0 / +	0	-
Glukoz metabolizması	0 / +	-	0	0	0	0	-

ACEI: anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü, ARB: anjiyotensin reseptör blokeri, KKB: kalsiyum kanal blokeri, SSS: santral sinir sistemi

Damar içi veya ağızdan alınan karvedilol, hipertansif hastalarda önkol kan akımını arttırmaktadır. Farelerle yapılan bir çalışmada, radyoaktif mikrosfer kullanılarak yapılan bölgesel kan akımı ölçümü ile koroner, renal ve kahverengi yağ dokusunda kan akımını artmıştır (84). Karvedilol, fare beyni homojenatında, Fe^{+2} ile tetiklenen α -tokoferol tükenimini engellerken; propranolol, seliprolol ve labetolol herhangi bir etkide bulunmaz; bu da karvedilolün diğer yaygın kullanılan beta blokerlerden daha güçlü antioksidan olduğu izlenimini uyandırır (85). Yine karvedilol

hipertansif farelerde NO üretimini arttırarak endotelial disfonksiyonu engeller. Bu durum karvedilolün oksidatif stresi azaltıcı etkisini desteklemektedir. (86).

Karvedilol, aslen günde iki kullanım için formüle edilmiştir; bununla birlikte, biyoeşdeğer, günde tek kullanımlık, kontrollü salınımlı karvedilol formulasyonu da mevcuttur (83). Kan basıncı düşürücü etkisi doz bağımlıdır ve doz aralığı boyunca muhafaza edilir (87). Kontrollü salınım yapan karvedilol genellikle iyi tolere edilir; plaseboda gözlemlenene benzer düşük acil yan etki insidansına sahiptir (52).

Karvedilol, kapsamlı β_1 , β_2 ve α_1 adrenoseptör blokajı ile hipertansiyon, anjina pectoris ve kronik kalp yetersizliği tedavisinde endikedir. β_2 ve α_1 blokajın özgün kombinasyonu, sempatik yolakta gerilemeye neden olur; bu da kardiyak koruma sağlar (77).

Erken çalışmalar, 25-50 mg karvedilolün tek kullanımının, plasebo ile karşılaştırıldığında, 24 saati aşan sürekli kan basıncı düşüşü sağladığı; bu düşüşün günlük aktivite ve uyku periyotlarınca devam ettiğini göstermiştir. Kan basıncındaki tepe düşüşün yaklaşık %90' ı bir sonraki doz zamanı geldiğinde gözlemlenmiştir. Klinik çalışmalar, esansiyel hipertansiyon hastalarında, karvedilol 25 mg günde tek doz kullanımının geleneksel beta bloker olan atenolole göre kan basıncını daha fazla düşürdüğünü göstermektedir. Yine çalışmalar karvedilolün esansiyel hipertansiyon hastalarında kan basıncını farklı sınıf antihipertansiflerle benzer ölçüde düşürdüğünü göstermiştir (81).

Hafif - orta hipertansiyonu olan hastalarda, karvedilol 25 mg/gün ve nebivolol 5 mg/gün arasındaki antihipertansif etki incelenmiştir. Plasebo ile kıyaslandığında, karvedilol veya nebivolol ile hem sistolik hem de diyastolik kan basıncında belirgin azalma deneyimlenmiştir; karvedilol ve nebivololün birbirleri arasında ise, kan basıncı düşüşünde belirgin farklılık gözlenmemiştir (88).

Karvedilol ve lipid profili: Geleneksel beta blokerlerin serum lipidleri üzerine olumsuz etkileri olabilir; trigliserid seviyesini arttırlarken, HDL seviyesini azaltabilirler. Karvedilolün ise lipoprotein lipaz aktivitesi, trigliserid ve HDL seviyeleri üzerine nötral veya yararlı etkileri gösterilmiştir. Lipid metabolizması üzerine yararlı etkiler daha sonra, hipertansif diyabetik hastalarda karvedilol ile metoprololü kıyaslayan, büyük, randomize, çift kör bir çalışma olan Glysemic Effects in Diabetes Mellitus: Carvedilol - Metoprolol Comparison in Hypertensives (GEMINI) çalışmasında onaylanmıştır (89). Bu çalışmada, karvedilol ile tedavi edilen hastalarda LDL kolesterolde azalma olmasına rağmen, metoprolol ile bu etkinin

olmadığı; yine metoprolol ile görülen trigliserid seviyesindeki artışın karvedilol tedavisi ile izlenmediği görülmüştür (90).

Başka bir karşılaştırmalı, randomize çalışma (Extended - Release Carvedilol Lipid Trial), lipid düşürücü tedavi almayan ve diyabeti olmayan hipertansif hastalarda, karvedilol ve metoprololün etkisini incelemiştir. Her ne kadar HDL ve kan basıncı üzerine, iki ilaç arasında fark yoksa da; trigliserid seviyeleri metoprolol ile artarken, karvedilol ile böyle bir etki görülmemiştir (91).

Apolipoprotein A1, HDL kolesterolün asıl lipoproteinidir. ApoB / ApoA₁ oranı kardiyovasküler hastalıklar için güçlü prognostik bir faktördür. Metabolik sendromlu hastalarda apoA₁ seviyeleri azalırken, apoB seviyeleri artmaktadır. Bu süreçte metabolik sendromla artan oksidatif stresin rol oynadığı görüşü hakimdir ve karvedilolün oksidatif stresi engellediği ispatlanmıştır (92). Gonzalez ve ark. yaptığı çalışmada, karvedilol, doksazosin ve atenololün endotel fonksiyonu ve lipid parametreleri üzerine etkileri kıyaslanmıştır; doksazosin lipid profili üzerine olumlu katkıda bulunurken, karvedilol ve atenololün ApoB / ApoA-I oranını arttırdığı gösterilmiştir, hiçbir grupta HDL kolesterol artışı yokken; HDL kolesterolde en büyük düşüş atenolol grubunda olmuştur (93).

HDL kolesterolün oksidatif stresten etkilendiği ve karvedilolün oksidatif stres üzerine engelleyici etkisi bilinmektedir. Uzunlulu ve ark. metabolik sendromlu hastalarda karvedilolün metabolik parametreler üzerine etkisini inceledikleri ve doksazosin - atenolol grupları ile kıyasladıkları çalışmada, ApoA-I seviyesi karvedilol grubunda diğer iki gruba göre daha yüksek saptanmış, bu sonuçta karvedilolün antioksidan özelliğinin etkili olduğunu belirtmişlerdir. Yine bu çalışmada, ApoB değerlerinde her üç grupta benzer düşüş görülmüştür; LDL, total kolesterol ve trigliserid seviyelerindeki değişim ise anlamlı bulunmamıştır (94).

Karvedilol ve insülin direnci: İnsülin direnci, kardiyovasküler hastalıklar için bağımsız bir risk faktörüdür ve insülinle uyarılan vazodilatasyonun NO bağımlı olduğu saptanmıştır. (95) İnsülinle uyarılan vazodilatasyon insülin direnci ile körleşirse, vazokonstriksiyona yola açabilir. İnsülin direnci diyabet ve kardiyovasküler hastalık arasında kilit rol oynadığından, NO salınımını arttırıp, insülin duyarlılığını bozmayan beta bloker tedavisi tercih edilir (96).

COMET çalışmasında, kalp yetersizliği olan hastalarda karvedilol ve metoprolol tedavisi karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada karvedilol tedavisinin insülin direnci üzerine etkisi olumlu yönde bulunmuş ve karvedilol ile yeni tanı diyabet riski

metoprolole göre %22 azalmıştır (97). Hipertansif tip 2 diyabetlilerle yapılan GEMINI çalışmasında da, metoprolol ile glisemik kontrolün karvedilole göre zayıf olduğu; karvedilolün, geleneksel beta blokerlerle görülen, insülin direnci üzerine istenmeyen etkiler ve hipoglisemi semptomlarının maskelenmesi gibi negatif etkileri göstermemiştir (81, 98).

Diğer özellikleri: Hipertansif hastalarda sol ventrikül hipertrofisi gelişmesi, kardiyovasküler morbidite ve mortalitede artış ile ilişkilidir (99). Her ne kadar geleneksel beta blokerlerle yapılan çalışmalarda, sol ventrikül hipertrofisinin gerilemesinde diğer ilaçlar kadar etkili olmadıkları görülse de, bu erken çalışmalar karvedilol ve nebivolol gibi vazodilatör beta blokerleri incelememiştir. Geleneksel beta blokerler ile karşılaştırıldığında, karvedilolün -bloker etkisi, sol ventrikül hipertrofisinin gerilemesinde fayda sağlayabilir (81). Sol ventrikül hipertrofisi olan hastalarda, koroner akım yedeği daha düşüktür. Altmışüç hipertansif hasta üzerinden yapılan küçük bir çalışmada, karvedilolün metoprololün aksine, sol ventrikül kütle indeksini düşürdüğü izlenmiş, ek olarak koroner yedek akımı arttırdığı görülmüştür (100). Koroner kan akımı üzerindeki düzeltici etkisinden dolayı, ateroskleroz veya koroner arter hastalığı olanlarda, karvedilol gibi vazodilatör beta blokerler seçilmelidir (101).

Carvedilol Post-Infarct Survival Control in Left Ventricular Dysfunction (CAPRICORN) ve akut miyokart enfarktüsli hastalarda karvedilol ve atenololün antioksidan etkisini inceleyen bir Norveç çalışmasının bulguları sonucunda; karvedilolün geleneksel bir beta bloker olan atenololden daha belirgin antioksidan özelliği olduğu ve akut miyokart enfarktüs sonrası tedavide diğer beta blokerlerden üstün olduğu sonucu ortaya sürülmüştür (81, 102). Karvedilolün antioksidan etkilerinin yanı sıra, antienflamatuar ve düz kas hücrelerinde apoptozis hızını azaltma etkileri, aterosklerotik plakların kararlılığını sağlamada etkili olabilir (81). Girişim yapılan koroner arter hastalarında (KAH) da karvedilol avantajlı görünmektedir. 2 yıl takipli bir klinik çalışmada, karvedilol kaplı stent takılı hastalar ile çıplak stent takılan hastalar kıyaslanmış ve karvedilolün koroner arter hastalığı olanlarda neointimal hiperplaziyi durdurduğu gösterilmiştir (103).

Karvedilolün bir diğer olumlu etkisi ise renoprotektif olmasıdır. Karvedilol ile yapılmış erken çalışmalar, bu ajanın böbrek koruyucu etkisi olduğunu göstermiştir. Karvedilolün kalp yetersizliği olan hastalarda da, sistemik kan basıncını düşürmenin yanı sıra renovasküler direnci azalttığı gösterilmiştir (104). Karvedilolün, renal kan

akımı ve glomerüler filtrasyon hızını azaltmadan, renovasküler direnci ve kan basıncını düşürmesi dikkat çekmektedir (105). Geleneksel beta blokerlerle kıyaslandığında karvedilolün, artan renal kan akımı ve mikroalbuminüride azalma gibi böbrek fonksiyonu üzerine faydalı etkileri olduğu gösterilmiştir. GEMINI çalışmasında, başlangıçta normal üre albümin atılımı olan hastalarda, metoprolol ile kıyaslandığında daha az sayıda hastanın (%6.4 - %10.3) mikroalbuminüriye ilerlediği gözlenmiştir. Bu durum, karvedilolün efferent arterler üzerine vazodilatör etkisi ile açıklanmaya çalışılmıştır (81, 106).

Hipertansiyonda karvedilolün uzun dönem kullanımı ile; nörohormonal aktivasyon ve periferik vazokonstriksiyon baskılanmakta, sempatik aşırı aktivasyon gerilemekte, su ve tuz tutulumu azalmaktadır. Conduit Artery Functional Endpoint (CAFE) çalışmasının da desteklediği gibi, santral aortik basınç hipertansif hastalarda kardiyovasküler olayların öngördürücüsü olabilir (51). Periferik kan basıncındaki benzer düşüşün aksine, diğer antihipertansiflerle kıyaslandığında, beta blokerlerin santral kan basıncı üzerine etkisi azdır. Karvedilol ve nebivolol gibi vazodilatör beta blokerlerin ise, büyük arterlerdeki nabız basıncının geri dönen dalgalarını azaltarak, santral aortik basınç üzerine daha etkin oldukları düşünülmektedir (107).

Geleneksel beta blokerlerle depresyon, yorgunluk, seksüel disfonksiyon, soğuk ekstremiteler gibi istenmeyen yan etkiler görülebilmektedir. Bununla birlikte bir çok çalışmadan elde edilen kanıtlar, karvedilolün iyi bir tolerabilitesi olduğunu göstermektedir (108). Karvedilolün, kalp yetersizliği hastalarında, tedavinin başında ve doz artımında iyi tolere edildiği ve güvenli olduğu görülmüştür (109). Karvedilol yaşlılarda da, %76' dan daha yüksek oranla başlangıç dozunun üstündeki dozlarda tolere edilebilmektedir (81).

2.2.7 Nebivolol

Nebivolol; üçüncü kuşak β_1 selektif, vazodilatör özellikleri olan, intrinsik semptomimetik aktivitesi olmayan, β -adrenerjik reseptör blokeridir. Alfa adrenerjik reseptör blokajı yapan karvedilolden farklı olarak, hemodinamik etkilerini asıl olarak endotelial NOS direk uyarımı yoluyla yapmaktadır. Nebivolol, D- ve L-izomerlerin rasemik bir karışımıdır ve yapısı, propranololden türetilen diğer beta blokerlerden farklılık gösteren tek beta blokerdir (110).

Nebivolol tarafından eyleme geçirilen hemodinamik değişiklikler; negatif inotropik etki, serebral vazomotor merkezlerden sempatik akımın kesilmesi, renin

aktivitesinin baskılanması ve en önemlisi olan vazodilatör özellik olarak sayılabilir. D-izomeri ile selektif β_1 blokaj ve hafif vazodilatasyon; L-izomeri ile endotelial NOS uyarımı ile endotel bağımlı güçlü vazodilatasyon yapmaktadır (111, 112).

Nebivolol β_1 selektivitesi en yüksek olan beta blokerdir (Tablo 2.9). Çok yüksek β_1 adrenerjik reseptör selektivitesi, havayolu reaktivitesine ve insülin direncine olan sınırlı etkisini ve kalp yetersizliği hastalarındaki daha az negatif inotropik etkiyi açıklamaktadır. Dikkate değer bir şekilde, bu seçicilik 10 mg üstündeki dozlarda aşılmaktadır ve bu dozlarda nebivololün olumlu özellikleri kaybolma eğilimindedir (110). Her ne kadar nebivololün intrinsik semptomimetik aktivitesi olmasa da, β_3 reseptörü üzerine agonistik etkide bulunmaktadır; ki bu endoteliotropik etkilerini kısmen açıklayabilmektedir (113).

Tablo 2.9. β -reseptör alt tipleri için β -blokerlerin farklı selektivitesi

	β_1/β_2 selektivite	Ek etki
Bisoprolol	103	
Karvedilol	1	α_1 blokaj
Metoprolol	74	
Nebivolol	321	β_{2-3} agonist
Propranolol	1	
Seliprolol	69	β_2 agonist

Nebivololün endotel aracılı vazodilatör etkisi doz bağımlıdır ve endotelin uzaklaştırılması veya endotelial NOS inhibasyonu ile sona ermektedir. Nebivololün tetiklediği relaksasyonda endotelial NOS aktivasyonu; nebivolol metabolitinin β_2 reseptörüne bağlanmasıyla, nebivololün β_3 reseptörüne direk bağlanmasıyla ve endotelial adenosin trifosfatın sızmasının uyarılmasıyla olmaktadır. Nebivololün endotel NOS bağımlı vazodilatör etkisi hem arteriyel hem de venöz dolaşımda görülmektedir (110). Tzemos ve ark. hipertansif hastalarda yaptıkları çift kör randomize çalışmada, kan basıncı düşürücü etkisi atenolol ile kıyaslanabilir olsa da, nebivololün NO aracılı endotel fonksiyonunda çok daha belirgin düzelme yaptığını göstermişlerdir (114).

Nebivolol ve insülin direnci: Hipertansiyonda görülen RAAS aktivasyonu, bir çok dokuda reaktif oksijen türlerinin artmış üretimine sebebiyet verir. Oksidatif

stresteki artış, insülin duyarlı dokularda insülinin metabolik sinyalinde azalmayla sonuçlanır. İskelet kası ve kardiyovasküler dokuda, nikotinamid adenin dinükleotit fosfat (NADPH) oksidaz, RAAS' ın ROS oluşturmada ve bozulmuş insülin metabolik sinyalinde kritik rol oynar. ROS, lokal olarak salınan NO' yu peroksinitrite (ONOO⁻) çevirerek NO biyoyararlanımını azaltır (115). NO biyoyararlanımındaki bu azalma, insülin duyarlı dokulara insülin aracılı glukoz taşınımı azaltacak ve kan basıncını arttıracak olan endotel disfonksiyonu ile sonuçlanır. Bu yüzden, oksidatif stresi azaltan ve biyoyararlı NO' yu artıran stratejiler, insülin direnci ile karakterize durumlarda, hipertansiyonun tedavisinde önemli potansiyel kullanıma sahiptir (116).

Vazodilatör ve antioksidan özellikleri ile selektif β_1 -adrenerjik bloker olan nebivolol, oksidatif stres ve insülin direnci üzerindeki düzeltici etkisini, NADPH oksidaz aktivitesinde azalma ve endotel NOS aktivitesindeki artış ile gösterir (116). Oksidatif stres oluşumundaki azalma insülinin metabolik sinyallemede düzelmelere yol açmaktadır. Bu sonuçlar, iskelet kasındaki oksidatif stresi azaltacak antihipertansif tedavi stratejilerinin, hipertansiyonda bozulmuş insülin direncini düzeltebileceği görüşüyle uyumludur. Mevcut çalışmalar, nebivololün lipid ve karbonhidrat metabolizması üzerine yararlı veya en azından nötral etkili bir antihipertansif olduğunu raporlamaktadır (116, 117).

Nebivolol ve lipid profili: Nebivolol tedavisi, okside LDL ile indüklenen NO inaktivasyonunu inhibe etmekte ve okside LDL' yi baskılamaktadır (118). In vitro, nebivolol, propranolol ve karvedilol adenosin difosfat inhibasyonu yapmakta ve kollojen ile indüklenen platelet agregasyonunu engellemektedir. Bununla birlikte bu etki en fazla nebivololdedir ve endotelial NOS inhibasyonu ile kaybolur (119). Nebivolol, enflamatuar yolağı, oksidatif stresi ve düz kas hücre proliferasyonunu inhibe eder ve NO takviyesi ile plak stabilizasyonunu arttırarak, aterosklerozun önlenmesi ve tedavisinde önemli rol oynayabilir (110, 120).

Diğer özellikleri: Nebivololün maksimum antihipertansif etkisi 2-8 hafta sonra başlamaktadır ki bu süre ACEI' den yavaş, amlodipinden hızlıdır (110). Yakın zamanda yapılan metaanalizlere göre, hedef kan basıncına ulaşmada ACEI' den üstün, ARB veya KKB' lerle kıyaslanabilir (121).

Diğer beta blokerler kalp yetersizliği tedavisinde atım hacmini azaltırlarken, nebivolol ve karvedilol periferik vazodilatasyon yaparlar, atım hacmini ve kardiyak debiyi devam ettirirler ve efor sırasında kardiyak kronotropiyi korurlar (122). Nebivolol yaşlı hastalarda da güvenle kullanılırken, 70 yaş üstü kalp yetersizliği

hastalarının plasebo ile kıyaslandığı SENIORS (Study of Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalization in Seniors With Heart Failure) çalışmasında, tüm nedenlere bağlı ölümden %14 azalma ve kardiyak fonksiyonlarda düzelme görülmüş, fakat hospitalizasyonda değişim olmamıştır (110).

Atenolol ile kıyaslandığında, nebivolol egzersiz toleransında ve egzersiz sırasında göğüs ağrısının ortaya çıkış süresinde daha etkin olmaktadır (123). Nebivolol ve karvedilol, iskemik kalp hastalığı ve iskemik olmayan dilate kardiyomyopati hastalarında koroner yedek akımı daha fazla arttırmaktadır. Karvedilol ve nebivololün, koroner yedek akımdaki artışla iskemi potansiyelini anlamlı olarak azaltması beklenmektedir (124).

2.2.8 Beta blokerlerin yan etkileri

Beta blokerlerle bronkospazm, bradikardi, kalp bloğu, uykusuzluk gibi yan etkiler görülebilir. Bu yan etkiler;

1. Düz kas spazmı (ör. bronkospazm, soğuk ekstremite)
2. Aşırı kardiyak terapötik etki (ör. bradikardi, kalp bloğu, negatif inotropi)
3. Santral sinir sistemi penetrasyonu (ör. uykusuzluk, depresyon)
4. Metabolik yan etkiler (ör. insülin direnci, dislipidemi)

gibi bazı mekanizmalar tarafından tetiklenmektedir (125).

Beta bloker kullananlarda halsizliğin nedeni anlaşılabilmiştir. Hem santral hem periferik hemodinamik etkilerin halsizliğe neden olabileceği öne sürülmüştür. Propranolol ile karşılaştırıldığında, kardiyoselektif ya da vazodilatör β -blokerlerin kullanımı ile bu yan etkinin azaldığı görülmektedir (69).

Havayolu hastalığı olan hipertansif hastalarda, vazodilatör veya kardiyoselektif beta blokerler tercih edilmelidir (69). Nebivolol, hafif astım ve kronik tıkayıcı akciğer hastalığı olanlarda, yüksek β_1 reseptör seçiciliği ile tolerabiliteyi arttırmaktadır. Hipertansif hastalarda 4-12 haftalık nebivolol kullanımı sonrası tepe ekspiratuar akımı ve yaşam kalitesi parametreleri artmaktadır (110, 126).

Kilo alımı, diyabet, egzersize yetersiz yanıt, erektil disfonksiyon gibi yaşam kalitesini bozan yan etkiler vazodilatör beta blokerlerle daha az görülmekte veya hiç görülmemektedir. Seliprolol, karvedilol ve nebivolol ile yapılan çalışmalar, yaşam kalitesini arttırdıkları ve iyi tolere edildiklerini göstermiştir (127).

2.2.9 Beta blokerlerin kontraendikasyonları

Beta blokerlerin kesin ve rölatif, belli başlı kontraendikasyonları vardır (Tablo 2.10) (125).

Tablo 2.10. β -blokerlerin kontraendikasyonları ve dikkat edilmesi gereken durumlar

	Kesin	Rölatif
Kardiyak	ağır bradikardi, yüksek derece kalp bloğu, kardiyojenik şok, tedavi edilmemiş ileri sol ventrikül yetersizliği	Prinzmetal angina, SA ve AV nodları deprese eden ajanların yüksek dozları
Pulmoner	ağır astım, bronkospazm	hafif astım, kronik havayolu hastalığı (kardiyoselektif ajan tercih edilmeli)
SSS	ağır depresyon	uykusuzluk, görsel halüsinasyon, halsizlik, erektil disfonksiyon, psikotropik ilaç kullanımı (vazodilatör ajan tercih edilmeli)
Periferik vasküler	gangren, deri nekrozu, ağır veya kötüleşen kladikasyon, istirahat ağrısı	soğuk ekstremiteler, nabız yokluğu, Raynaud fenomeni (vazodilatör ajan tercih edilmeli)
Renal		Böbrek yetersizliği (renal atılımı az olan ajan tercih edilmeli)
Hepatik		Kacaciğer hastalığı (hepatik atılımı az olan ajan tercih edilmeli)

AV: atriyoventriküler, SA: sinoatriyal, SSS: santral sinir sistemi

Bunların dışında, gebelikte β -bloker kullanımıyla fetüs vital bulgu depresyonu ve uterus vazokonstriksiyonuna dikkat edilmelidir. Gebelikte, labetalol ve atenolol en iyi seçenek olabilecek beta blokerlerdir. Cerrahi operasyonlarda ise endikasyonun önemli olduğu durumlarda tercih edilecek ilaç intravenöz esmololdür. Tüm yaşlı hastalarda, yan etkiler ve farmokokinetik açısından dikkatli olunmalıdır (125).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

KA 12/219 proje numaralı bu çalışma, Başkent Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun 15/03/2013 tarihli 13/37 karar sayılı onayı ve Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu' nun izni ile yürütüldü.

3.1. Çalışma popülasyonu:

Çalışmaya, hastanemiz kardiyoloji polikliniğine Ağustos 2013 - Nisan 2014 tarihleri arasında başvurmuş, yeni esansiyel hipertansiyon tanısı alan ve antihipertansif tedavi başlanması planlanan 107 hasta dahil edildi. Hastalardan bilgilendirilmiş gönüllü olur formu alındı.

Hipertansiyon tanısı için, poliklinik muayenesi sırasında, en az 10 dakikalık dinlenme sonrası oturur pozisyondayken, sfingomanometre ile her iki koldan en az 3 dakika arayla yapılan 2 kan basıncı ölçümünün ortalamasının, sistolik ve/veya diyastolik kan basıncı için 140/90 mmHg ve üzerinde olması şartı esas alındı. Ayrıca olası beyaz önlük hipertansiyonunu dışlamak için, hastaların önceki ofis dışı ölçümleriyle, ofis tanısını desteklemesi gerekli görüldü (128).

3.2. Çalışmaya alınma kriterleri

- 18 – 75 yaş arası
- Yeni esansiyel hipertansiyon tanısı almış
- Çalışmayı kabul etme onayı

olan hastalar olarak belirlendi.

3.3. Çalışma dışlama kriterleri

- < 18 yaş, > 75 yaş
- Sekonder hipertansiyon
- Diabetes mellitus
- Kalp yetersizliği
- Karaciğer yetmezliği
- Hasta sinüs sendromu
- Gebe veya emziren kadın
- Akut serebrovasküler olay
- Böbrek yetmezliği (kreatin > 2 mg/dl)

- Sinüs bradikardisi (nb < 50/dk)
- İkinci veya III. derece kalp bloğu
- Akut koroner sendrom
- Koroner arter hastalığı
- Ciddi kapak hastalığı
- Hipotiroidi / hipertiroidi
- Antihipertansif veya antihiperlipidemik ilaç kullanıyor olmak

olarak belirlendi.

Hastaların poliklinikte fizik muayeneleri yapıldı. Kan basıncı, 10 dakika dinlenme sonrası oturur pozisyonda sfingomonometre ile her iki koldan ölçüldü ve ortalaması alındı. Kalp hızı, kalp oskültasyonu ile kalp tepe atım sayısı apikal bölge 1 dakika dinlenerek sayıldı. Hastaların boy ve kilo ölçümleri yapıldı. VKİ, Quetlet indeksi (kilo / boy², kg / m²) kullanılarak hesaplandı. Bel çevresi; ayakta, ekspiryum sonunda, göğüs kafesi ile iliak crestin spina iliaca anterior superioru arasındaki en küçük çevreden ölçüldü.

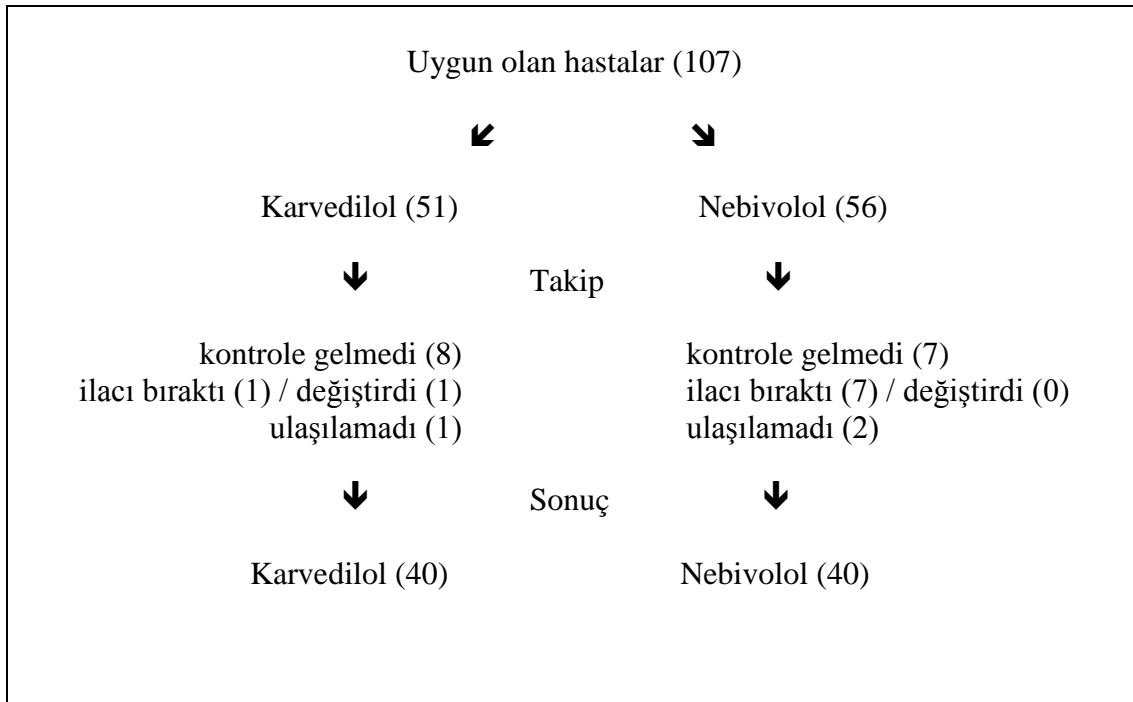
3.4. Çalışma dizayn ve protokolü

Bu çalışma prospektif, açık uçlu, randomize, tek merkezli klinik bir çalışmadır.

Hastalar bazal klinik değerlendirme sonrasında karvedilol ve nebivolol gruplarına randomize edildi. İlaçlar doz titrasyonu yapılarak başlandı. Karvedilol 2x6.25 mg başlanarak 1 hafta sonra 2x12.5 mg' ye; nebivolol 1x2.5 mg başlanarak 1 hafta sonra 1x5 mg' ye çıkarıldı. Tedaviye başladıktan iki hafta sonra kan basıncı kontrolü yapıldı ve hedef kan basıncına (< 140/90 mmHg) ulaşamamış hastaların tedavisine, insülin direnci ve lipid profiline nötral etkisi olduğu bilinen kalsiyum kanal blokeri amlodipin 1x5 mg eklendi. Etkin kan basıncı kontrolü sağlandıktan sonra ilaçların insülin direnci ve lipid profili üzerindeki etkilerini değerlendirmek için 4 aylık takip süresi planlandı.

Başlangıçta, çalışmaya alınan 107 hastanın 56 tanesine nebivolol, 51 tanesine karvedilol başlandı. İlaça başlandıktan sonra hedef kan basıncına ulaşamayan karvedilol grubundan 11, nebivolol grubundan 6 hastanın tedavisine amlodipin eklendi. Dört ay süren takip süresince toplam 27 hasta çalışma dışı kaldı. Çalışmadan ayrılan 27 hastanın 16' sı nebivolol ve 11' i karvedilol grubundaydı. Hastaların 15' i

takipte kontrole gelmediğinden, 8' i ilacı kullanmak istemediğinden veya bıraktığından, 3' üne ulaşamadığından ve 1 hastada kan basıncının yüksek seyretmesi sebebiyle farklı sınıftan bir antihipertansif ilaç başlandığından çalışma dışı bırakıldılar (Şekil 4.1). Çalışma, karvedilol grubundan 40 hasta ve nebivolol grubundan 40 hasta olmak üzere toplam 80 hasta ile tamamlandı.



Şekil 3.1. Çalışmanın evrelerini temsil eden akış diyagramı

Hastalara ESC 2013 HT kılavuzu doğrultusunda yaşam tarzı değişiklikleri;

- Tuzdan fakir diyet (< 5-6 gr/gün)
- Alkol kısıtlaması (erkeklerde < 20-30 gr, kadınlarda < 10-20 gr etanol)
- Sebze ve meyveden zengin, yağdan fakir diyet
- Sigarayı bırakma
- Düzenli egzersiz

önerildi (6).

3.5. Biyokimyasal ölçümler

Hastaların bazal biyokimyasal verileri için 12 saatlik gece açlığı sonrası venöz kan örnekleri toplandı ve santrifüjlenerek (3500 devir / dakika) serum kısmı ayrıldı. Açlık plazma glukozu, açlık insülini, HDL, LDL, trigliserid, ApoA-I ve ApoB düzeyleri tablo 3.1' de belirtilen cihaz ve yöntemlerle ölçüldü. İnsülin direnci

taininde, açlık insülin ve açlık kan şekeri değerleri ile hesaplanan HOMA-IR (homeostatik model değerlendirme - insülin direnci) baz alındı.

HOMA-IR değeri: açlık insülin ($\mu\text{U} / \text{ml}$) x açlık kan şekeri (mg / dl) / 405 olarak hesaplandı. HOMA-IR ≥ 2.7 insülin direnci kabul edildi (34).

Total kolesterol Friedewald formülü (Total kolesterol = LDL + HDL + TG / 5) ile hesaplandı.

Tablo 3.1. Biyokimyasal parametrelerin ölçüm metodları

	Cihaz	Metod	Referans
Glukoz	Abbott Architect C8200	Hekzokinaz/G-6-PDH	70 - 99 mg/dl
İnsülin	Abbott Architect C8200	Kemilüminometrik (CMIA)	6 - 27 ($\mu\text{U}/\text{ml}$)
HDL	Abbott Architect C8200	Hızlandırıcı seçici deterjan	40 - 60 mg/dl
LDL	Abbott Architect C8200	Sıvı seçici deterjan	100 - 159 mg/dl
Trigliserid	Abbott Architect C8200	Gliserol fosfat oksidaz	0 - 149 mg/dl
ApoA-I	Abbott Architect C4000	İmmünotürbidimetrik	95 - 223 mg/dl
ApoB	Abbott Architect C4000	İmmünotürbidimetrik	49 - 182 mg/dl

ApoA-I: apolipoprotein A-I, ApoB: apolipoprotein B, HDL: yüksek yoğunluklu lipoprotein, LDL: düşük yoğunluklu lipoprotein

Tedaviye başladıktan 4 ay sonra hastaların kan basıncı, kalp hızı, boy, kilo, bel çevresi ölçümleri ve biyokimyasal değerlendirmeleri (açlık plazma glukozu, açlık insülini, HDL, LDL, trigliserid, ApoA-I ve ApoB) tekrarlandı. Hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası 4. ayda kan basıncı değerleri, insülin direnci ve lipid profili üzerindeki değişiklikler ve iki ilaç arasındaki farklılıklar karşılaştırıldı.

3.6. İstatistiksel Analiz

Çalışma sonunda, tedaviyi tamamlayan hastaların istatistiksel analizleri yapıldı. Parametrik testlerin ön şartlarından varyansların homojenliği Levene testiyle, normallik varsayımı ise Shapiro-Wilk testi ile kontrol edildi. Parametrik testlerin varsayımları yerine geldiğinde bağımsız iki grup ortalamasının karşılaştırılması amacıyla Student's t testi kullanıldı. Bazı değişkenler bakımından parametrik testlerin ön şartlarının yerine gelmediği görüldüğünden söz konusu değişkenlere ilişkin bağımsız iki grup ortancasının karşılaştırılması amacıyla Mann-Whitney U testi kullanıldı. Değişkenler küresellik ve varyansların homojenliği ön şartlarının kontrolü

sonrası faktöriyel düzende faktörlerden biri Tekrarlanan Ölçümler Varyans Analizi (Repeated Measures Analysis of Variance) yöntemi ile değerlendirildi. Parametrik test varsayımlarını sağlamayan bazı değişkenler için değerlendirme öncesi Box-Cox veri transformasyonu yapıldı. Küresellik varsayımı sağlanmadığı durumlarda Greenhouse-Geisser serbestlik derecesi düzeltmeli istatistik yöntemi kullanılarak değerlendirme yapıldı. Çoklu karşılaştırmaları tespit etmek amacıyla Syntax fonksiyonu aracılığıyla Bonferroni testi kullanıldı. Kategorik değişkenler Fisher' s Exact test ile değerlendirildi. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $\alpha=0.05$ olarak kabul edildi. Sürekli değişkenler için tanıtıcı istatistikler, ortalama \pm standart sapma olarak ifade edildi. Kategorik değişkenler ise n, (%) olarak özetlendi. Veri setinin analizinde SPSS 17.0 istatistik paket programı kullanıldı (SPSS Ver. 17.0, SSPS Inc, Chicago IL, USA). Elde edilen veriler, SPSS (Version 17, Chicago IL, USA) kullanılarak analiz edildi.

4. BULGULAR

Çalışma karvedilol grubundan 40 ve nebivolol grubundan 40 olmak üzere toplam 80 hasta ile tamamlandı. Çalışma popülasyonu yaş ortalaması 51.4±9.8 (kadınların 52.0±7.8, erkeklerin 50.5±12.1) yıl idi. Her iki gruptaki hastaların demografik ve labaratuvar özellikleri genel olarak benzerdi (p>0.05) (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Hastaların gruplara göre demografik ve klinik özellikleri

	Karvedilol grubu (n= 40)	Nebivolol Grubu (n=40)	p değeri
Yaş (yıl)	52.6±9.9	50.1±9.7	0.283*
Cinsiyet n: k/e	23/17	22/18	0.824#
Sigara n, (%)	9, % 22.5	15, % 37.5	0.146#
Alkol n, (%)	1, % 2.5	4, % 10	0.169#
KKB n, (%)	11, % 27.5	6, % 15	0.174#
Boy (cm)	163.7±8.9	165.5±9.7	0.395*
Kilo (kg)	79.0±10.4	80.1±15.9	0.722*
VKİ (kg/m²)	29.29±3.99	29.37±4.36	0.934*
Bel (cm)	97.2±9.5	97.5±11.3	0.897*
SKB (mmHg)	156.6±15.3	154.1±12.9	0.433*
DKB (mmHg)	95.2±8.9	95.6±7.9	0.844*
Kalp hızı (atım/dk)	79.1±10.6	78.8±11.6	0.918*

DKB: diyastolik kan basıncı, KKB: kalsiyum kanal blokleri kullanımı, min: minimum, max: maksimum, Ort: ortalama, SD: standart sapma, SKB: sistolik kan basıncı, VKİ: vücut kitle indeksi

* student's t test, # ki-kare testi

Değerler, ortalama±standart sapma olarak verilmiştir

Karvedilol grubunda tedavi öncesi sistolik kan basıncı değeri 156.6±15.3 mmHg, diyastolik kan basıncı değeri 95.2±8.9 mmHg idi; nebivolol grubundaki sistolik ve diyastolik kan basıncı değerleri sırasıyla 154.1±12.9 mmHg ve 95.6±7.9 mmHg idi ve gruplar arası farklılık yoktu (p>0.05). Tedavi öncesi kalp hızı değerleri de ilaç grupları için sırasıyla 79.1±10.6 atım/dk ile 78.8±11.6 atım/dk idi ve anlamlı farklılık yoktu (p>0.05) (Tablo 4.1). Her iki gruptaki açlık glukozu, insulin, HOMA indeksi ve lipid profili tedavi öncesi değerleri benzerdi (p>0.05) (Tablo 4.2)

Tablo 4.2. Grupların tedavi öncesi labaratuvar değerleri

	Kervedilol grubu (n= 40)	Nebivolol Grubu (n= 40)	p değeri
APG (mg/dl)	98.6±8.4 (81 - 118)	96.9±10.2 (80 - 125)	0.421*
Açlık insulın (µU/ml)	9.85±7.95 (2.20 - 46.80)	10.75±6.64 (3.80 - 40.10)	0.585#
HOMA-IR	2.38±1.93 (0.58 - 11.90)	2.64±1.83 (0.82 - 10.00)	0.541#
HDL (mg/dl)	45.9±10.5 (26 - 73)	45.1±11.8 (29 - 76)	0.759*
LDL (mg/dl)	135.4±36.2 (61 - 227)	131.0±27.2 (81 - 196)	0.546*
Trigliserid (mg/dl)	148.6±74.6 (47 - 400)	154.9±85.3 (72 - 483)	0.728*
TK (mg/dl)	209.6±41.8 (126.2 - 312.4)	205.2±33.1 (144.6 - 280.8)	0.601*
ApoA-I (mg/dl)	148.2±31.0 (89.8 - 210.7)	142.3±26.9 (73.9 - 191.8)	0.371*
ApoB (mg/dl)	112.1±29.0 (62.7 - 179.7)	110.0±31.2 (56.8 - 195.3)	0.763*
BUN (mg/dl)	15.3±4.2 (8 - 27)	13.7±3.7 (8 - 24)	0.149*
Kreatin (mg/dl)	0.78±0.12 (0.63 - 1.03)	0.78±0.14 (0.52 - 1.16)	0.770*
ALT (u/l)	19.2±9.2 (8 - 49)	22.0±9.1 (11 - 48)	0.210*
Hgb (gr/dl)	14.3±1.3 (11.4 - 17.4)	14.4±1.4 (11.7 - 18.4)	0.653*

ALT: alanin aminotransferaz, APG: açlık plazma glukozu, ApoA-I: apolipoprotein A-I, ApoB: apolipoprotein B, BUN: kan üre nitrojeni, HOMA-IR: homeostatik model değerlendirme – insülin direnci, HDL: yüksek yoğunluklu lipoprotein, Hg: hemoglobin, LDL: düşük yoğunluklu lipoprotein, min: minimum, max: maksimum, Ort: ortalama, SD: standart sapma, TK: total kolesterol

* Student's t test, # Mann-Whitney U testi

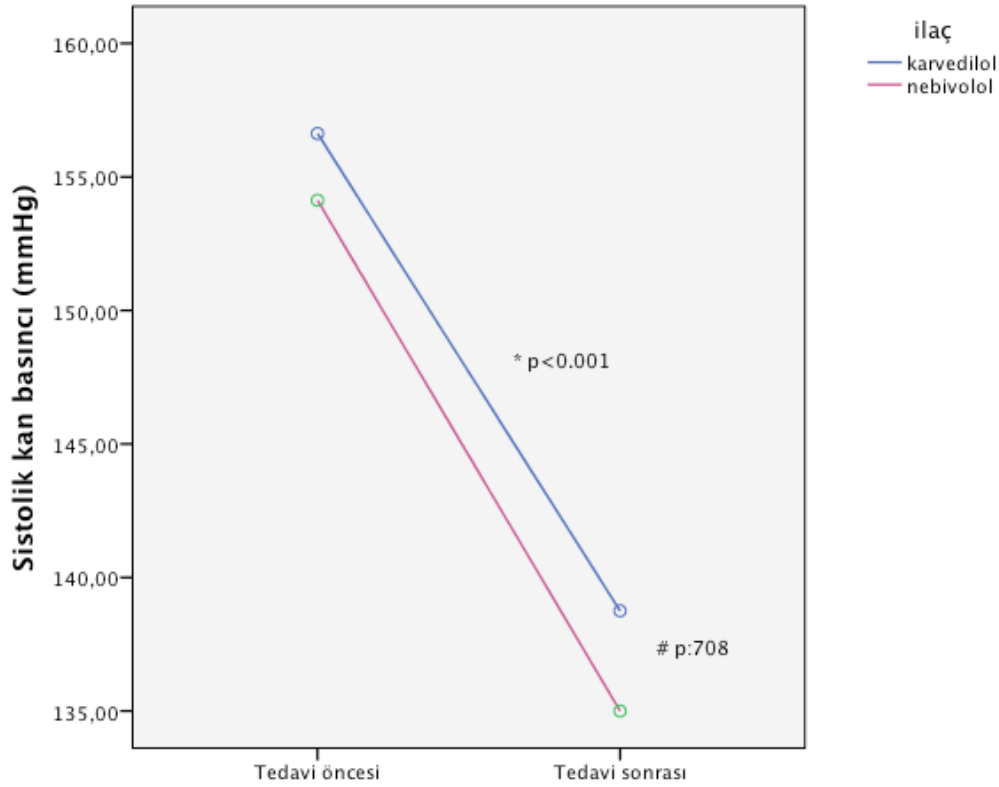
Değerler, ortalama±standart sapma (minimum – maksimum) olarak verilmiştir

Karvedilol ve nebivolol gruplarının tedavi öncesi ve tedavi sonrası sistolik kan basıncı ölçümleri karşılaştırıldığında, her iki grupta da istatistiksel olarak anlamlı azalma mevcuttu ($p < 0.001$). Bu azalma her iki grup için benzerdi ($p = 0.708$) (Tablo 4.3, şekil 4.1).

Tablo 4.3. Tedavi öncesi ve sonrası sistolik kan basıncı değerlerinin karşılaştırılması

Grup	Sistolik Kan Basıncı (mmHg)		p değeri
	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	
Karvedilol (n=40)	156.6±15.3	138.7±15.6	<0.001*
Nebivolol (n=40)	154.1±12.9	135.0±15.9	0.708#

* Karvedilol ve nebivolol tedavisi sonrası değişim, # Tedavi sonrası gruplar arası fark



Şekil 4.1. Sistolik kan basıncı değerlerinin antihipertansif tedavi ile gruplara göre değişimi

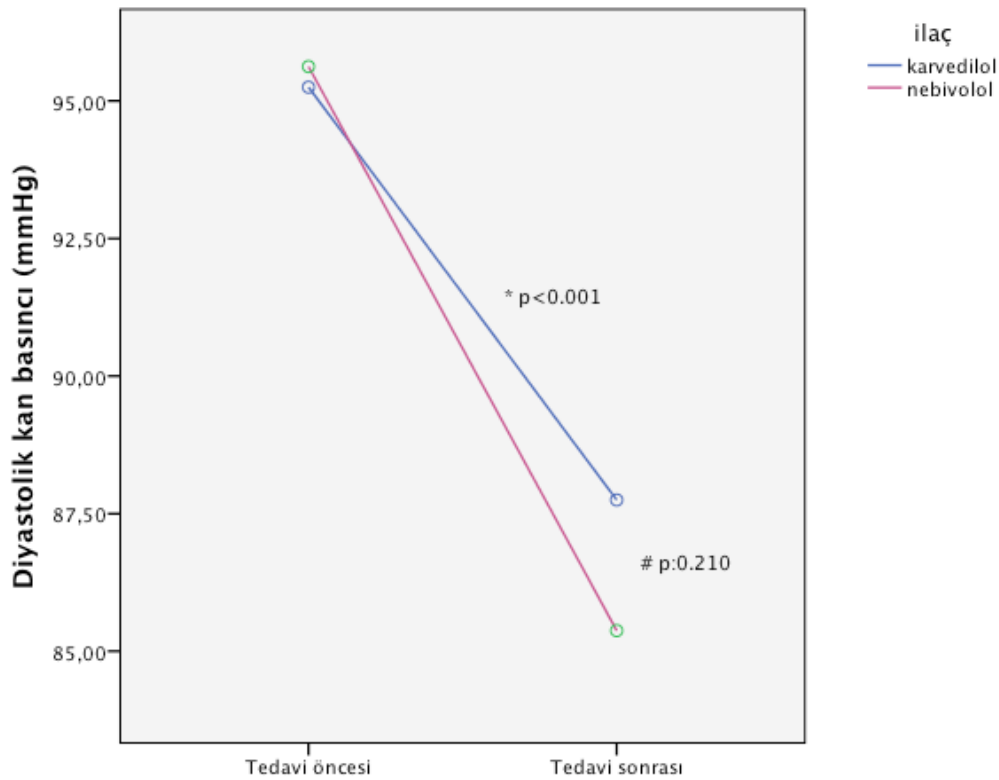
* Karvedilol ve nebivolol tedavisi sonrası değişim, # Tedavi sonrası gruplar arası fark

Grupların tedavi öncesi ve sonrası diyastolik kan basıncı ölçümleri karşılaştırıldığında, her iki grupta da istatistiksel olarak anlamlı azalma izlendi ($p<0.001$). Azalma her iki grupta da benzerdi ($p=0.210$) (Tablo 4.4, şekil 4.2).

Tablo 4.4. Tedavi öncesi ve sonrası diyastolik kan basıncı değerlerinin karşılaştırılması

Grup	Diyastolik Kan Basıncı (mmHg)		p değeri
	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	
Karvedilol (n=40)	95.2±8.9	87.7±9.4	<0.001*
Nebivolol (n=40)	95.6±7.9	85.3±10.9	0.210#

* Karvedilol ve nebivolol tedavisi sonrası değişim, # Tedavi sonrası gruplar arası fark



Şekil 4.2. Diyastolik kan basıncı değerlerinin antihipertansif tedavi ile gruplara göre değişimi

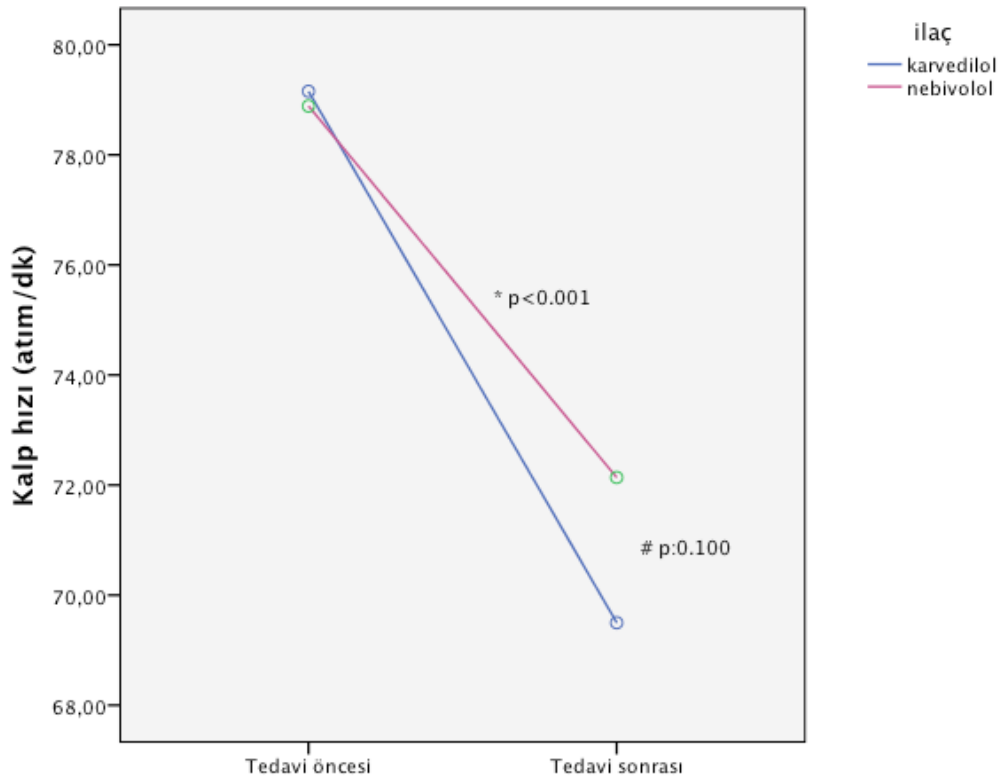
* Karvedilol ve nebivolol tedavisi sonrası değişim, # Tedavi sonrası gruplar arası fark

Grupların tedavi öncesi ve sonrası kalp hızları karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı azalma izlendi ($p < 0.001$). Kalp hızlarındaki azalma her iki grup için benzerdi ($p = 0.100$) (Tablo 4.5, şekil 4.3).

Tablo 4.5. Tedavi öncesi ve sonrası kalp hızlarının karşılaştırılması

Grup	Kalp hızı (atım/dk)		p değeri
	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	
Karvedilol (n=40)	79.1±10.6	69.5±9.2	<0.001*
Nebivolol (n=40)	78.8±11.6	72.1±9.8	0.100#

* Karvedilol ve nebivolol tedavisi sonrası değişim, # Tedavi sonrası gruplar arası fark



Şekil 4.3. Kalp hızlarının antihipertansif tedavi ile gruplara göre değişimi

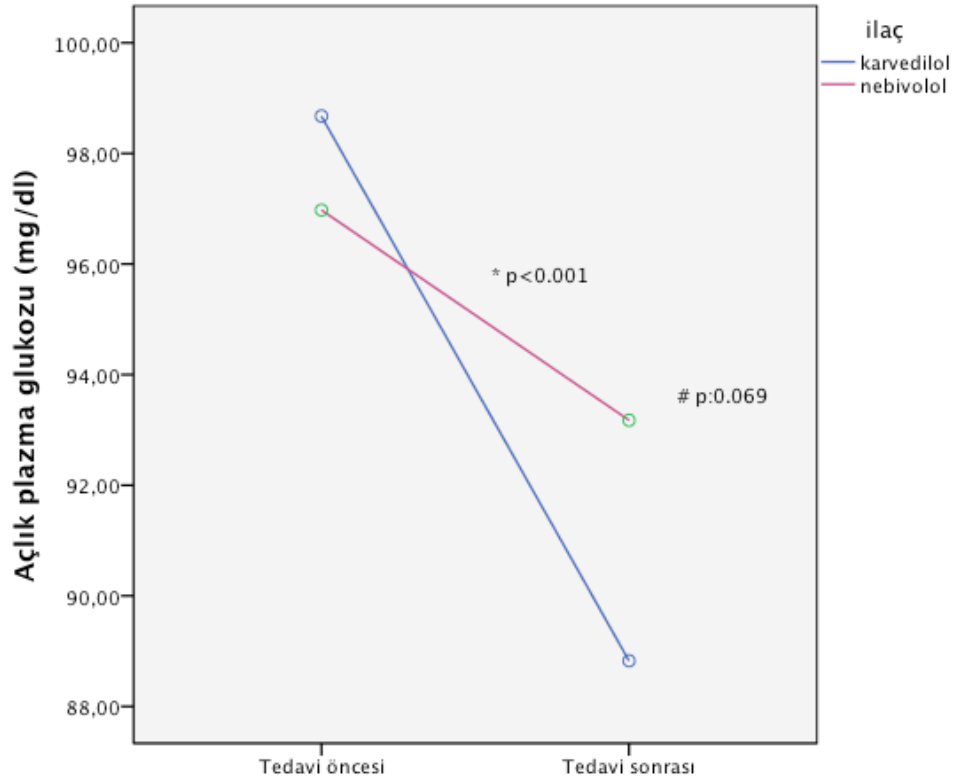
* Karvedilol ve nebivolol tedavisi sonrası değişim, # Tedavi sonrası gruplar arası fark

Grupların tedavi öncesi ve sonrası açlık plazma glukozları karşılaştırıldığında, her iki grupta da tedavi sonrasında istatistiksel olarak anlamlı azalma izlendi ($p<0.001$). Açlık plazma glukozundaki azalma her iki grupta benzer saptandı ($p=0.069$) (Tablo 4.6, şekil 4.4).

Tablo 4.6. Tedavi öncesi ve sonrası açlık plazma glukozu düzeylerinin karşılaştırılması

Grup	Açlık Plazma Glukozu (mg/dl)		p değeri
	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	
Karvedilol (n=40)	98.6±8.4	88.8±14.9	<0.001*
Nebivolol (n=40)	96.9±10.2	93.1±17.4	0.069#

* Karvedilol ve nebivolol tedavisi sonrası değişim, # Tedavi sonrası gruplar arası fark



Şekil 4.4. Açlık plazma glukozu düzeylerinin antihipertansif tedavi ile gruplara göre değişimi

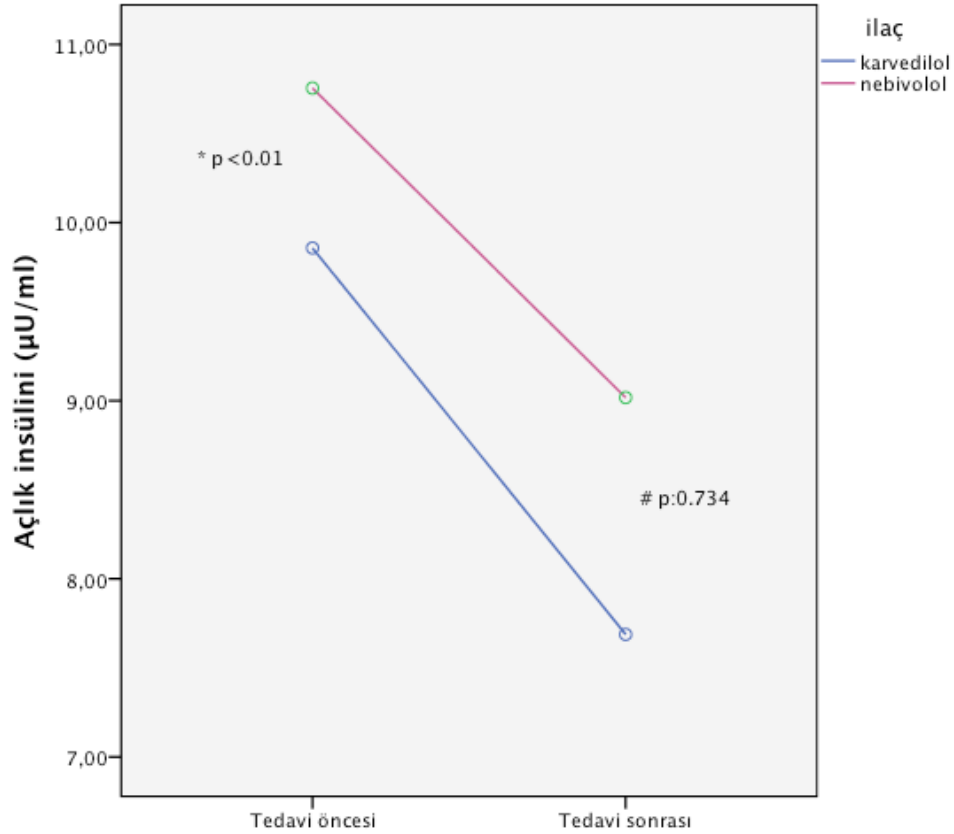
* Karvedilol ve nebivolol tedavisi sonrası değişim, # Tedavi sonrası gruplar arası fark

Grupların tedavi öncesi ve sonrası insülin ölçümleri karşılaştırıldığında, insülin değerlerinde her iki grupta da istatistiksel anlamlı azalma izlendi ($p < 0.01$). Azalma her iki grupta benzerdi ($p = 0.734$) (Tablo 4.7, şekil 4.5).

Tablo 4.7. Tedavi öncesi ve sonrası açlık insülin düzeylerinin karşılaştırılması

Grup	Açlık insülini ($\mu\text{U/ml}$)		p değeri
	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	
Karvedilol (n=40)	9.87 ± 7.95	7.68 ± 6.65	$< 0.01^*$
Nebivolol (n=40)	10.75 ± 6.64	9.01 ± 6.63	$0.734^\#$

* Karvedilol ve nebivolol tedavisi sonrası değişim, # Tedavi sonrası gruplar arası fark



Şekil 4.5. Açlık insülin düzeyinin antihipertansif tedavi ile gruplara göre değişimi

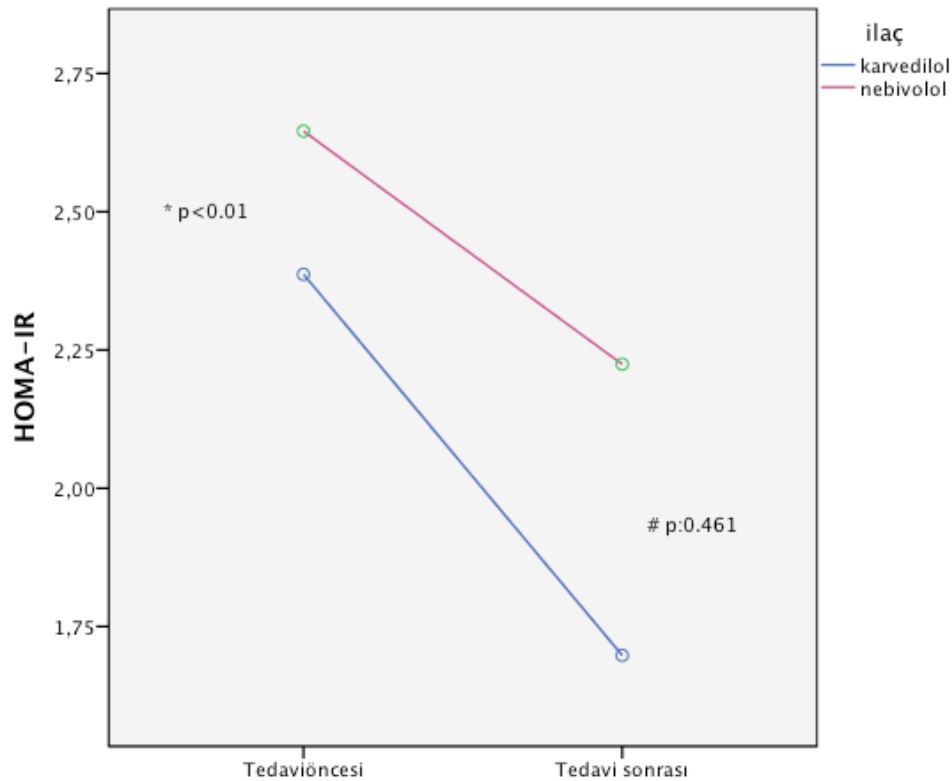
* Karvedilol ve nebivolol tedavisi sonrası değişim, # Tedavi sonrası gruplar arası fark

Grupların tedavi öncesi ve sonrası HOMA-IR ölçümleri karşılaştırıldığında, hem karvedilol hem nebivolol tedavisi ile HOMA-IR değerlerinde istatistiksel anlamlı azalma izlendi ($p<0.01$). Yine azalma her iki grupta benzerdi ($p=0.461$) (Tablo 4.8, şekil 4.6).

Tablo 4.8. Tedavi öncesi ve sonrası HOMA-IR değerlerinin karşılaştırılması

Grup	HOMA-IR		p değeri
	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	
Karvedilol (n=40)	2.38±1.93	1.69±1.64	<0.01*
Nebivolol (n=40)	2.64±1.78	2.22±2.47	0.461#

* Karvedilol ve nebivolol tedavisi sonrası değişim, # Tedavi sonrası gruplar arası fark, HOMA-IR: homeostatik model değerlendirme – insülin direnci



Şekil 4.6. HOMA-IR değerlerinin antihipertansif tedavi ile gruplara göre değişimi

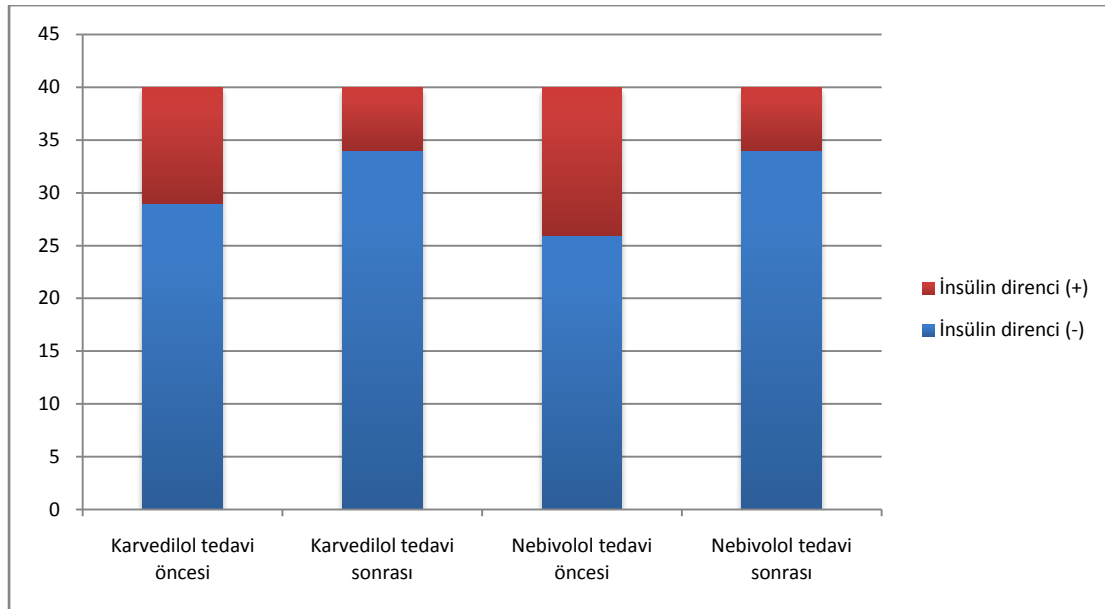
* Karvedilol ve nebivolol tedavisi sonrası değişim, # Tedavi sonrası gruplar arası fark

Tedavi öncesi, HOMA-IR değeri ≥ 2.7 olan 25 hasta mevcuttu ve bunların 11' i karvedilol, 14' ü nebivolol grubundaydı. Dört aylık antihipertansif tedavi sonrası, insülin direnci ≥ 2.7 olan hasta sayısı 12' ye indi ve bu azalma istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0.01$). Bu 12 hastanın 6' sı karvedilol, 6' sı nebivolol grubundaydı ve insülin direnci olan hasta sayısındaki azalma gruplar arasında benzerdi ($p = 0.472$) (Tablo 4.9, şekil 4.7). Karvedilol, tedavi öncesi insülin direnci olan hastaların HOMA-IR değerini 4.35 ± 2.80 ' den 2.78 ± 2.76 ' ya; nebivolol, 4.35 ± 2.17 ' den 3.21 ± 3.93 ' e düşürmekteydi.

Tablo 4.9. İnsülin direnci olan hastaların tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırılması

Grup	HOMA-IR ≥ 2.7		p değeri
	Tedavi öncesi (n,%)	Tedavi sonrası (n,%)	
Karvedilol	11, % 44.0	6, % 50.0	<0.01*
Nebivolol	14, % 56.0	6, % 50.0	0.472#

* Karvedilol ve nebivolol tedavisi sonrası değişim, # Tedavi sonrası gruplar arası fark, HOMA-IR: homeostatik model değerlendirme – insülin direnci



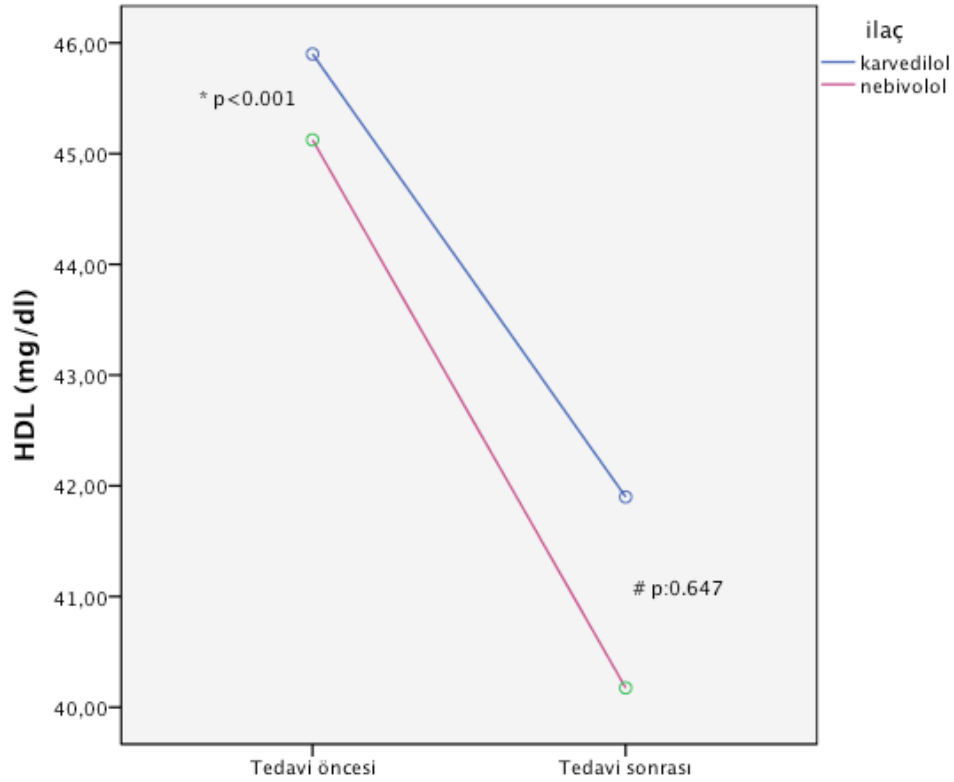
Şekil 4.7. Tedavi sonrası insülin direnci olan hasta sayısındaki değişim

Karvedilol ve nebivolol gruplarının tedavi öncesi ve tedavi sonrası HDL kolesterol ölçümleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı azalma mevcuttu ($p < 0.001$). HDL kolesteroldeki bu azalma her iki grup için benzerdi ($p = 0.647$) (Tablo 4.10, şekil 4.8).

Tablo 4.10. Tedavi öncesi ve sonrası HDL düzeylerinin karşılaştırılması

Grup	HDL (mg/dl)		p değeri
	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	
Karvedilol (n=40)	45.9±10.5	41.9±12.3	<0.001*
Nebivolol (n=40)	45.1±11.8	40.1±11.2	0.647#

* Karvedilol ve nebivolol tedavisi sonrası değişim, # Tedavi sonrası gruplar arası fark, HDL: yüksek yoğunluklu lipoprotein



Şekil 4.8. HDL düzeylerinin antihipertansif tedavi ile gruplara göre değişimi

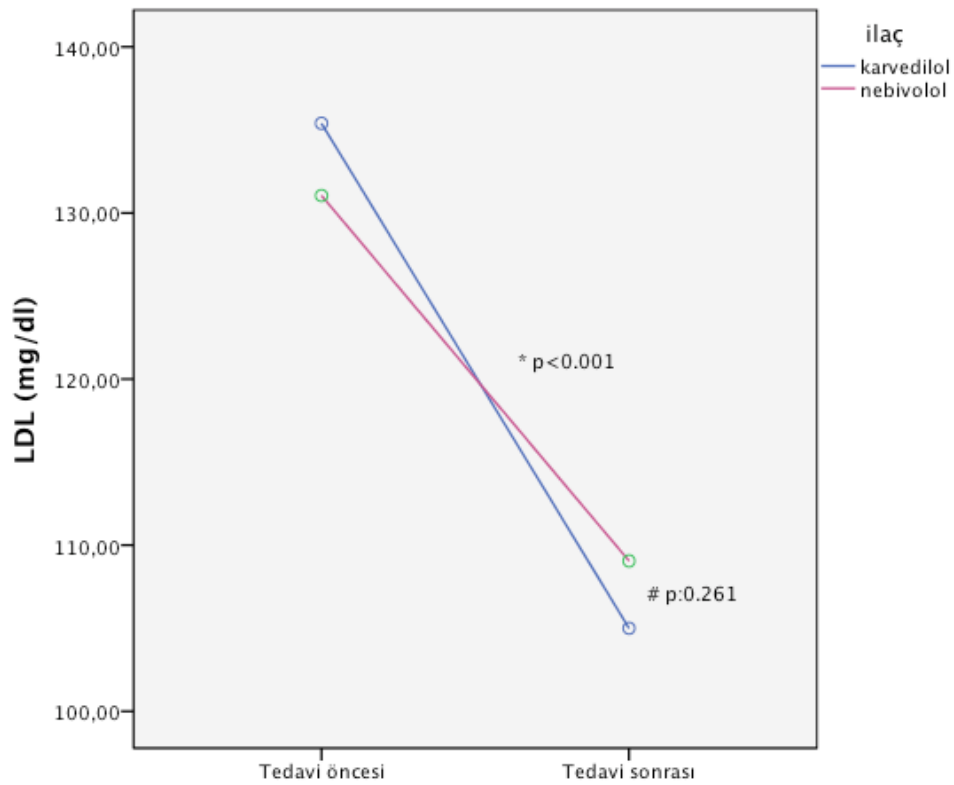
* Karvedilol ve nebivolol tedavisi sonrası değişim, # Tedavi sonrası gruplar arası fark

Grupların tedavi öncesi ve sonrası LDL kolesterol değerleri karşılaştırıldığında, her iki grupta da istatistiksel anlamlı azalma izlendi ($p < 0.001$). Azalma her iki grupta benzerdi ($p = 0.261$) (Tablo 4.11, şekil 4.9).

Tablo 4.11. Tedavi öncesi ve sonrası LDL düzeylerinin karşılaştırılması

Grup	LDL (mg/dl)		p değeri
	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	
Karvedilol (n=40)	135.4±36.2	105.0±32.8	<0.001*
Nebivolol (n=40)	131.0±32.8	109.0±25.8	0.261#

* Karvedilol ve nebivolol tedavisi sonrası değişim, # Tedavi sonrası gruplar arası fark, LDL: düşük yoğunluklu lipoprotein



Şekil 4.9. LDL düzeylerinin antihipertansif tedavi ile gruplara göre değişimi

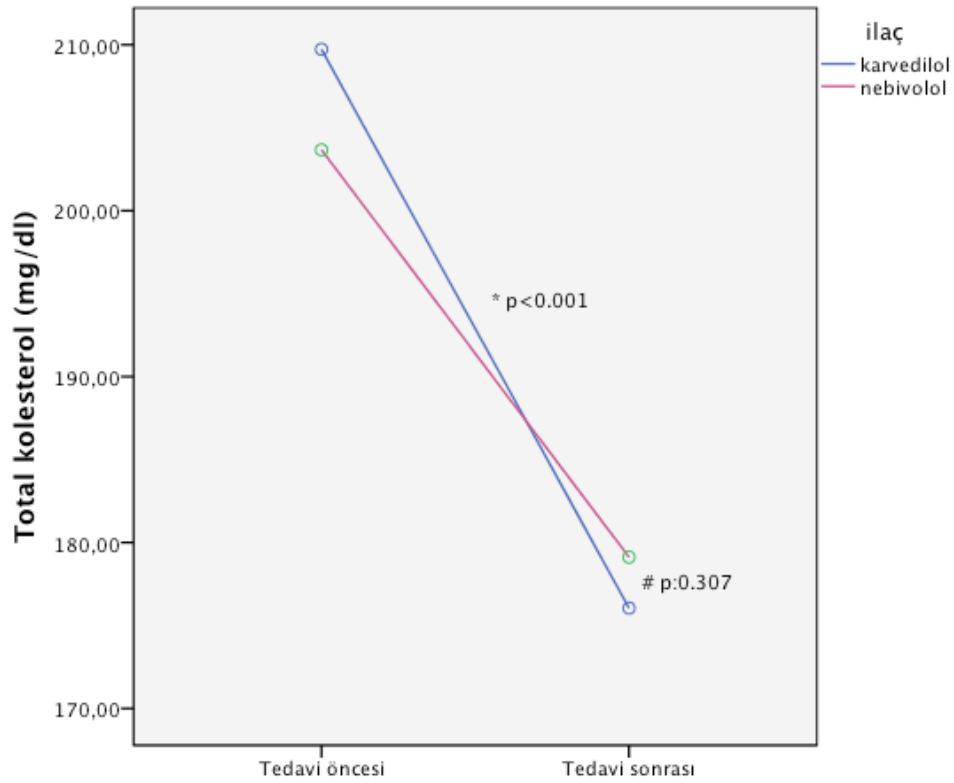
* Karvedilol ve nebivolol tedavisi sonrası değişim, # Tedavi sonrası gruplar arası fark

Karvedilol ve nebivolol gruplarının tedavi öncesi ve tedavi sonrası total kolesterol ölçümleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı azalma mevcuttu ($p < 0.001$). Total kolesteroldeki bu azalma her iki grup için benzerdi ($p = 0.307$) (Tablo 4.13, şekil 4.10).

Tablo 4.12 Tedavi öncesi ve sonrası total kolesterol düzeylerinin karşılaştırılması

Grup	Total kolesterol (mg/dl)		p değeri
	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	
Karvedilol (n=40)	209.7±42.4	176.0±44.7	<0.001*
Nebivolol (n=40)	203.6±32.1	179.1±33.7	0.307#

* Karvedilol ve nebivolol tedavisi sonrası değişim, # Tedavi sonrası gruplar arası fark



Şekil 4.10. Total kolesterol düzeylerinin antihipertansif tedavi ile gruplara göre değişimi

* Karvedilol ve nebivolol tedavisi sonrası değişim, # Tedavi sonrası gruplar arası fark

Grupların tedavi öncesi ve sonrası trigliserid ölçümleri karşılaştırıldığında, tedavi ile iki grupta da anlamlı değişim olmadığı görüldü ($p=0.301$) (Tablo 4.12).

Tablo 4.13. Tedavi öncesi ve sonrası trigliserid düzeylerinin karşılaştırılması

Grup	Trigliserid (mg/dl)		p değeri
	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	
Karvedilol (n=40)	148.6±74.6	149.6±83.7	0.301*
Nebivolol (n=40)	154.9±85.3	172.4±114.3	0.353#

* Karvedilol ve nebivolol tedavisi sonrası değişim, # Tedavi sonrası gruplar arası fark

Grupların tedavi öncesi ve sonrası apolipoprotein A-I değerleri karşılaştırıldığında, tedavi ile her iki grupta da anlamlı değişim olmadığı görüldü ($p=0.926$) (Tablo 4.14).

Tablo 4.14. Tedavi öncesi ve sonrası total apolipoprotein A-I düzeylerinin karşılaştırılması

Grup	Apolipoprotein A-I (mg/dl)		p değeri
	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	
Karvedilol (n=40)	148.2±31.0	150.0±26.6	0.926*
Nebivolol (n=40)	142.3±26.9	140.0±27.6	0.534#

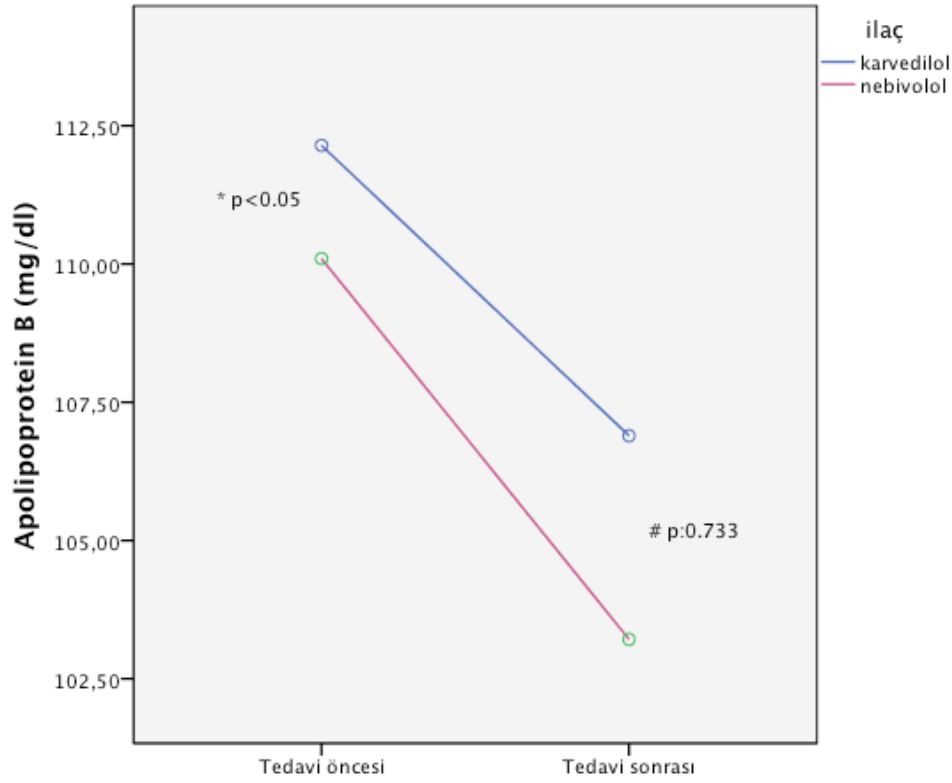
* Karvedilol ve nebivolol tedavisi sonrası değişim, # Tedavi sonrası gruplar arası fark, ApoA-I: apolipoprotein A-I

Grupların tedavi öncesi ve sonrası apolipoprotein B ölçümleri karşılaştırıldığında, her iki grupta da istatistiksel anlamlı azalma izlendi ($p < 0.05$). Fakat ilaç grupları arasında istatistiksel fark yoktu ($p = 0.733$) (Tablo 4.15, şekil 4.11).

Tablo 4.15. Tedavi öncesi ve sonrası apolipoprotein B düzeylerinin karşılaştırılması

Grup	Apolipoprotein B (mg/dl)		p değeri
	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	
Karvedilol (n=40)	112.1±29.0	106.8±21.8	<0.05*
Nebivolol (n=40)	110.0±31.2	103.2±30.1	0.733#

* Karvedilol ve nebivolol tedavisi sonrası değişim, # Tedavi sonrası gruplar arası fark, ApoB: apolipoprotein B



Şekil 4.11. Apolipoprotein B düzeylerinin antihipertansif tedavi ile gruplara göre değişimi

* Karvedilol ve nebivolol tedavisi sonrası değişim, # Tedavi sonrası gruplar arası fark

Koroner arter hastalığı öngördürücülerinden olan apoB / apoA-I oranları tedavi öncesi ve sonrası gruplar arası karşılaştırıldı. Tedavi sonrası apoB / apoA-I oranı her iki grupta da gerilemekteydi. Bu gerileme istatistiksel anlamlıydı ($p<0.001$) ve gruplar arası benzerdi ($p=0.859$) (Tablo 4.16).

Tablo 4.16. ApoB/ApoA-I oranlarının tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırılması

Grup	ApoB / ApoA-I		p değeri
	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	
Karvedilol (n=40)	0.76±0.20	0.72±0.18	<0.001*
Nebivolol (n=40)	0.78±0.20	0.73±0.18	0.859#

* Karvedilol ve nebivolol tedavisi sonrası değişim, # Tedavi sonrası gruplar arası fark, ApoA-I: apolipoprotein A-I, apoB: apolipoprotein B

Karvedilol ve nebivolol gruplarının tedavi öncesi ve tedavi sonrası kilo ölçümleri karşılaştırıldığında, istatistiksel anlamlı azalma mevcuttu ($p<0.05$). Hastaların kilolarındaki bu azalma her iki grup için benzerdi ($p=0.051$) (Tablo 4.17).

Tablo 4.17. Tedavi öncesi ve sonrası kilo ölçümlerinin karşılaştırılması

Grup	Kilo (kg)		p değeri
	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	
Karvedilol (n=40)	79.0±10.4	78.0±10.4	<0.05*
Nebivolol (n=40)	80.1±15.9	80.0±16.2	0.051#

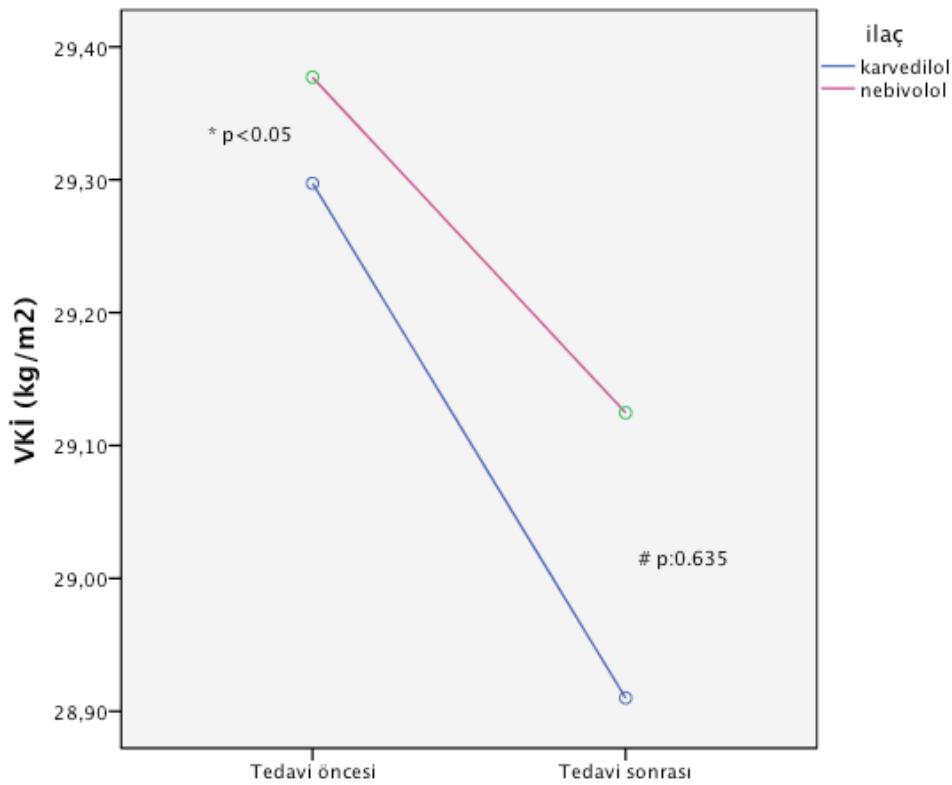
* Karvedilol ve nebivolol tedavisi sonrası değişim, # Tedavi sonrası gruplar arası fark

Grupların tedavi öncesi ve sonrası vücut kitle indeksi değerleri karşılaştırıldığında, istatistiksel anlamlı azalma izlendi ($p < 0.05$). Bu azalma her iki grup için benzerdi ($p = 0.635$) (Tablo 4.18, şekil 4.12).

Tablo 4.18. Tedavi öncesi ve sonrası vücut kitle indeksi ölçümlerinin karşılaştırılması

Grup	Vücut kitle indeksi (kg/m^2)		p değeri
	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	
Karvedilol (n=40)	29.29±3.99	28.91±4.19	<0.05*
Nebivolol (n=40)	29.37±4.36	29.12±4.28	0.635#

* Karvedilol ve nebivolol tedavisi sonrası değişim, # Tedavi sonrası gruplar arası fark



Şekil 4.12. Vücut kitle indeksi ölçümlerinin antihipertansif tedavi ile gruplara göre değişimi

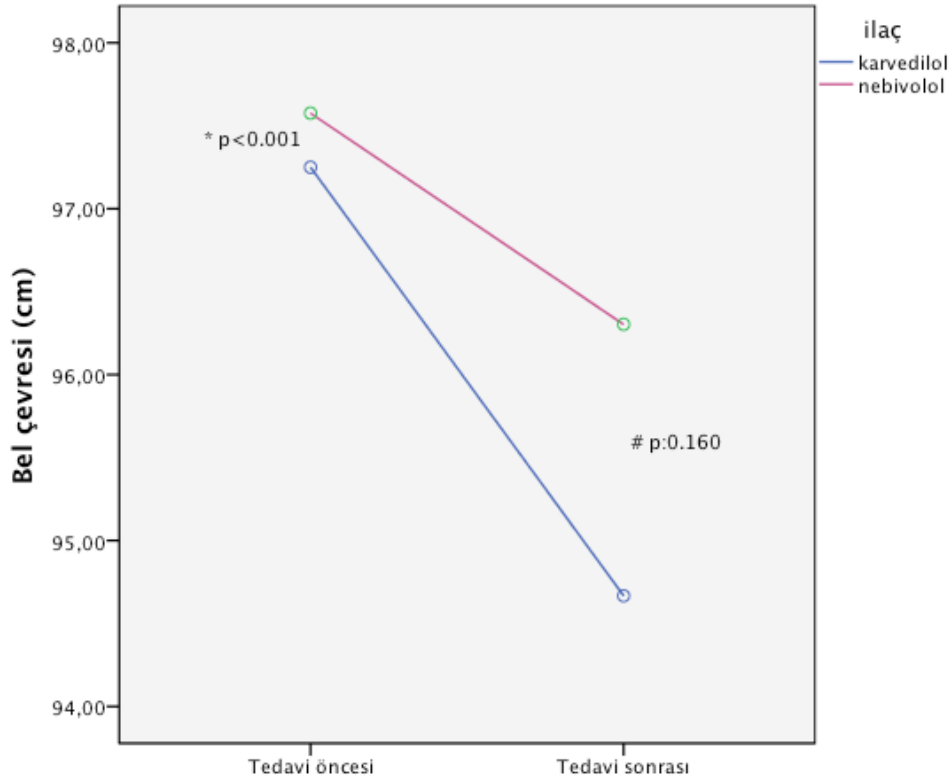
* Karvedilol ve nebivolol tedavisi sonrası değişim, # Tedavi sonrası gruplar arası fark

Grupların tedavi öncesi ve sonrası bel çevresi ölçümleri karşılaştırıldığında, her iki grupta da azalma izlendi. Bel çevresinin tedavi sonrası azalması istatistiksel anlamlıydı ($p < 0.001$), fakat ilaç grupları arasında fark yoktu ($p = 0.160$) (Tablo 4.19, şekil 4.13).

Tablo 4.19. Tedavi öncesi ve sonrası bel çevresi ölçümlerinin karşılaştırılması

Grup	Bel çevresi (cm)		p değeri
	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	
Karvedilol (n=40)	97.2±9.5	94.6±9.7	<0.001*
Nebivolol (n=40)	97.5±11.3	96.3±11.6	0.160#

* Karvedilol ve nebivolol tedavisi sonrası değişim, # Tedavi sonrası gruplar arası fark



Şekil 4.13. Bel çevresi ölçümlerinin antihipertansif tedavi ile gruplara göre değişimi

* Karvedilol ve nebivolol tedavisi sonrası değişim, # Tedavi sonrası gruplar arası fark

Tablo 4.20. Karvedilol ve nebivolol tedavisinin metabolik ve hemodinamik parametrelerdeki değişimlerinin kıyaslanması

	Karvedilol (n=40)	Nebivolol (n=40)	p değeri
APG (mg/dl)	98.6±8.4	96.9±11.6	0.069
Δ APG	-9.8	-3,8	
Açlık insulini (μU/ml)	9.87±7.95	10.75±6.64	0.734
Δ Açlık insulini	-2.17	-1.74	
HOMA-IR	2.38±1.93	2.64±1.78	0.461
Δ HOMA-IR	-0.69	-0.42	
HDL (mg/dl)	45.9±10.5	45.1±11.8	0.461
Δ HDL	-4.0	-5.0	
LDL (mg/dl)	135.4±36.2	131.0±32.8	0.353
Δ LDL	-30.4	-22.0	
Trigliserid (mg/dl)	148.6±74.6	154.9±85.3	0.675
Δ TG	1.0	17.5	
TK (mg/dl)	209.6±41.8	203.6±32.1	0.307
Δ TK	-33.7	-24.5	
ApoA-I (mg/dl)	148.2±31.0	142.3±26.9	0.534
Δ ApoA-I	1.8	-2.3	
ApoB (mg/dl)	112.1±29.0	110.0±31.2	0.733
Δ ApoB	-5.3	-6,8	
Kilo (kg)	79.0±10.4	80.1±15.9	0.051
Δ Kilo	-1.0	-0.1	
VKİ (kg/m²)	29.29±3.99	29.37±4.36	0.635
ΔVKİ	-0.38	-0,25	
Bel çevresi (cm)	97.2±9.5	97.5±11.3	0.160
Δ Bel çevresi	-2,5	-1,2	
SKB (mmHg)	156.6±15.3	154.1±12.9	0.708
Δ SKB	-17,9	-19.1	
DKB (mmHg)	95.2±8.9	95.6±7.9	0.210
Δ DKB	-7.5	-10.3	
Kalp hızı (atım/dk)	79.1±10.6	78.8±11.6	0.100
Δ Kalp hızı	-9,6	-6,7	

Δ: değişim, APG: açlık plazma glukozu, ApoA-I: apolipoprotein A-I, ApoB: apolipoprotein B, DKB: diyastolik kan basıncı, HOMA-IR: homeostatik model değerlendirme – insulin direnci, HDL: yüksek yoğunluklu lipoprotein, LDL: düşük yoğunluklu lipoprotein, TK: total kolesterol, VKİ: vücut kitle indeksi, SKB: sistolik kan basıncı

Çalışma sonuçları cinsiyet - ilaç etkileşimi açısından değerlendirildi kan basıncı, kalp hızı, insülin direnci, lipid profili, kilo, VKİ, bel çevresi ölçümlerinde cinsiyet - ilaç etkileşimi açısından istatistiksel farklılık gözlenmedi (Tablo 4.21).

Tablo 4.21. Karvedilol ve nebivolol tedavisinin cinsiyet – ilaç etkileşiminin kıyaslanması

	Kadın (n= 45)		Erkek (n=35)		p değeri
	Karvedilol (n= 23)	Nebivolol (n= 22)	Karvedilol (n= 17)	Nebivolol (n=18)	
SKB (mmHg) tedavi öncesi tedavi sonrası	155.8±15.7 139.3±17.7	155.6±12.1 136.3±14.8	157.6±14.2 137.9±12.6	152.2±13.9 133.3±17.4	0.595* 0.685#
DKB (mmHg) tedavi öncesi tedavi sonrası	94.1±9.3 87.3±11.1	96.1±8.7 84.7±10.5	96.7±8.4 88.2±6.8	95.0±7.0 86.1±11.7	0.338* 0.877#
Kalp hızı (atım/dk) tedavi öncesi tedavi sonrası	80.1±11.7 70.0±9.7	82.3±13.1 75.5±9.3	77.7±9.0 68.7±8.6	75.0±8.5 68.2±9.1	0.768* 0.733#
APG (mg/dl) tedavi öncesi tedavi sonrası	100.1±8.7 90.4±14.3	95.3±9.5 90.7±14.7	96.6±7.8 86.5±15.7	99.0±11.0 96.1±20.3	0.764* 0.847#
Açlık İnsulin (µU/ml) tedavi öncesi tedavi sonrası	10.05±8.69 8.16±8.16	11.35±7.60 7.89±3.45	9.59±7.08 7.03±3.93	10.01±5.36 10.39±9.09	0.076* 0.211#
HOMA-IR tedavi öncesi tedavi sonrası	2.49±2.22 1.85±2.02	2.74±1.98 1.78±0.87	2.23±1.49 1.48±0.95	2.52±1.69 2.76±3.53	0.068* 0.128#
HDL (mg/dl) tedavi öncesi tedavi sonrası	48.5±7.4 44.7±12.1	49.0±13.2 41.7±12.3	42.2±13.1 38.0±11.9	40.3±7.8 38.2±9.8	0.174* 0.264#
LDL (mg/dl) tedavi öncesi tedavi sonrası	143.4±37.0 109.3±35.0	132.5±29.6 108.2±23.8	123.8±32.7 99.0±27.6	129.2±24.7 110.0±28.7	0.753* 0.327#
Trigliserid (mg/dl) tedavi öncesi tedavi sonrası	135.2±51.3 139.5±56.4	160.7±78.8 184.8±126.1	166.8±96.6 163.1±111.3	147.7±94.4 157.2±99.4	0.856* 0.534#
TK (mg/dl) tedavi öncesi tedavi sonrası	217.2±45.4 182.5±47.3	211.2±32.3 181.9±30.9	198.9±36.3 166.7±40.5	194.3±30.3 175.5±37.6	0.673* 0.489#
ApoA-I (mg/dl) tedavi öncesi tedavi sonrası	149.5±28.8 150.5±27.4	147.7±30.0 145.4±30.0	146.5±37.0 149.3±26.4	135.3±21.1 133.0±23.3	0.892* 0.895#
ApoB (mg/dl) tedavi öncesi tedavi sonrası	114.1±32.0 105.7±73.4	109.3±36.9 104.4±36.6	109.4±24.0 108.4±20.1	111.0±22.8 101.5±19.8	0.214* 0.767#
Kilo (kg) tedavi öncesi tedavi sonrası	77.2±9.2 76.5±9.6	76.8±12.1 75.2±12.8	81.5±11.8 80.0±11.5	87.0±17.9 86.3±18.2	0.930* 0.046#
VKİ (kg/m²) tedavi öncesi tedavi sonrası	30.33±3.87 30.11±4.15	29.67±4.39 29.80±4.62	27.87±3.83 27.25±3.76	28.99±4.43 28.25±3.74	0.396* 0.024#
Bel çevresi (cm) tedavi öncesi tedavi sonrası	95.8±8.6 94.4±8.8	93.5±10.2 92.4±10.1	99.2±10.7 95.0±11.2	103.7±10.2 102.3±11.7	0.166* 0.087#

APG: açlık plazma glukozu, ApoA-I: apolipoprotein A-I, ApoB: apolipoprotein B, DKB: diyastolik kan basıncı, HOMA-IR: homeostatik model değerlendirme – insülin direnci, HDL: yüksek yoğunluklu lipoprotein, LDL: düşük yoğunluklu lipoprotein, TK: total kolesterol, VKİ: vücut kitle indeksi, SKB: sistolik kan basıncı

* ilaç-cinsiyet etkileşimi, # cinsiyet etkileşimi

5. TARTIŞMA

Dünya üzerindeki yaygınlığı ve önemli morbidite ve mortalite sebebi olması, hipertansiyonun, tanı ve tedavisini önemli kılmaktadır. Beta bloker ilaçlar, geçtiğimiz 50 yıl boyunca hipertansiyon tedavisinde yaygın olarak kullanılmıştır ve birçok ulusal kılavuzda tedavinin ana unsurlarından biri olarak önerilmeye devam edilmektedir.

ESH / ESC kılavuzu beta blokerleri 1. sıra antihipertansif ajan olarak önermesine rağmen son zamanlarda (özellikle komplike olmayan) hipertansiyonda beta bloker kullanımı tartışmalıdır. Ulusal Sağlık ve Klinik Mükemmellik Enstitüsü (NICE), JNC - 8, Amerikan Hipertansiyon Derneği / Uluslararası Hipertansiyon Derneği (ASH/ISH), Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezleri (AHA/ACC/CDC) kılavuzları beta blokerleri 1. sıra antihipertansif ajan olarak önermemektedir. Bu durum, meta analizlerde ve klinik çalışmalarda plasebo veya diğer antihipertansiflerle kıyaslandığında, beta blokerlerden yeterince fayda görülememesinden kaynaklanmaktadır (6, 81). Bu kılavuzlar genel olarak beta blokerleri başlangıç tedavisi olarak değil; özellikle ACEI veya ARB' lere intoleransı veya kontraendikasyonu olan genç hastalara, süt emzirme potansiyeli olan kadınlara ve artmış sempatik deşarjı olanlara önermektedir (129).

Beta bloker ilaçların antihipertansif tedavide ikinci plana itilmesinde, yapılan çalışmaların tamamına yakınında vazodilatör özellikleri olmayan geleneksel beta blokerlerin (ör. propranolol ve atenolol) kullanılmaları ve hasta popülasyonlarının ağırlıklı olarak, beta blokerlere gençler kadar iyi yanıt vermeyen yaşlı hastalardan oluşmuş olmasından kaynaklanıyor olabilir (130). Fakat beta bloker ilaçların homojen bir sınıf olmadığını, özgün fizyokimyasal ve farmakolojik özelliklerine göre belirgin farklı etkiler sergilediklerini göz önünde bulundurmak gerekir (131).

Üçüncü kuşak vazodilatör beta blokerlerden karvedilol ve nebivolol, kan basıncını diğer antihipertansifler kadar etkin düşürmektedir. Etkin kan basıncı düşüşüne rağmen istenmeyen hemodinamik ve metabolik etkileri, geleneksel beta blokerlerden daha azdır (59). Yine vazodilatör beta blokerlerin, geleneksel beta blokerlerle kıyaslandığında daha iyi metabolik profile ve tolerabiliteye sahip olduğu bilinmektedir (81). Amerikan Klinik Endokrinologlar Derneği (AAACE) kılavuzu, karvedilol ve nebivolol gibi beta blokerlerin vazodilatasyonu tetikleme ve insülin duyarlılığını artırma yeteneklerinden dolayı diyabet tedavisinde uygun ilaçlar olabileceğine dikkat çekmiştir (36).

Çalışmamızda, geleneksel ve vazodilatör beta blokerleri kıyaslayan çalışmalardan farklı olarak, her ikisi de yeni kuşak vazodilatör olan karvedilol ve nebivololün metabolik parametreler (insülin direnci ve lipid profili) üzerine etkilerini kıyasladık. Çalışmamızın, yeni tanı esansiyel hipertansiyon hastalarında, 2 yeni kuşak beta blokerin metabolik parametrelerle etkileşiminin değerlendirildiği literatürdeki ilk çalışma olması açısından önemli olduğunu düşünüyoruz.

Çalışmamızda karvedilol ve nebivololün 4 aylık tedavi sonrası, sistolik ve diyastolik kan basıncında ve kalp hızında tedavi öncesi değerlere göre belirgin düşme sağladığını ve bu düşüşün her iki ilaç için de benzer olduğunu saptadık. Bu bulgular, Erdoğan ve arkadaşlarının, hafif - orta hipertansiyonlu hastalarda, karvedilol ve nebivololün kan basıncı üzerine etkisinin kıyaslandığı çalışma ile benzerlik göstermektedir; çalışmada, karvedilol ve nebivololün kan basıncı ve kalp hızında plaseboya göre anlamlı azalma sağladığı, fakat birbirine üstünlük sağlayamadığı saptanmıştır (4). Bizim bulgularımız da bu sonucu desteklemektedir.

Birçok popülasyon bazlı çalışmada, artmış serum insülin seviyesinin, yüksek kan basıncı ve nihayetinde hipertansiyon gelişiminin ve kardiyovasküler mortalitenin öngördürücüsü olduğu gösterilmiştir. Importance of postprandial glycaemia for the cardiovascular risk (DECODE) çalışmasında, 11 çalışmanın metaanalizi yapılmış ve diyabetik olmayan hastaların 8.8 yıllık takibi sonucunda, hiperinsülinemi ile kardiyovasküler risk belirgin şekilde ilişkili bulunmuştur (39).

Hipertansiyonla ilişkili insülin direncinin, azalmış glukoz transportu ve insülin duyarlı dokularda azalmış glukoz metabolizması ile karakterize olduğu gösterilmiştir (116). Geleneksel beta bloker ilaçlar, istenmeyen α_1 reseptör aktivitesi ile vazokonstriksiyona, iskelet kası kan akımında ve insülin uyarımlı periferik glukoz alımında azalmaya neden olurlar. Yine istenmeyen α reseptör aktivitesi ile glukoneogenez ve glukojenolizi arttırırlar (133). Ek olarak, geleneksel beta blokerler, arterlerin yapısal bütünlüğü ve endotel fonksiyonunda rol alan oksidatif stres ve NO üretimine olumlu katkıda bulunmazlar (134). Ayrıca pankreatik β -hücrelerinden insülin salınımını engelleyebilirler (135).

Vazodilatör beta blokerlerin insülin ve lipid metabolizması üzerine faydalı etkileri birçok mekanizma ile öne sürülmüştür. Bunların arasında β_1 adrenerjik reseptör blokajı ve vazodilatasyon, antiinflamatuvar aktivite, azalmış oksidatif stres ve kilo alımında azalma başlıcalarıdır. Karvedilol ve labetalol, norepinefrinin α_1 reseptöre bağlanımını engelleyerek periferik vasküler direnci azaltır ve periferik kan

akımı ve glukoz alımını arttırmaları. Karvedilol ve nebivolol de, NO sentezi ile endotelial bağımlı vazodilatasyonu uyarırlar (36).

Çift kör paralel gruplu GEMINI çalışmasında, karvedilol ve metoprolol tip 2 diyabet ve hipertansiyonu olan hastalarda karşılaştırılmış ve karvedilol glisemik kontrolde metoprolole göre anlamlı iyi sonuçlar vermiştir (4). Yine aynı çalışmada mikroalbuminüriye ilerleme karvedilol ile metoprolole göre daha az saptanmıştır. Bu farklılığın karvedilol ile sağlanan insülin direnci ve oksidatif stresteki düzelmeden kaynaklanabileceği belirtilmiştir (104). Metoprolol ve karvedilolün kalp yetersizliği olup diyabeti olmayan hastalarda karşılaştırıldığı COMET çalışmasında, yeni tanı diyabet ve diyabet ilişkili hadise, karvedilol grubunda metoprolol grubuna göre anlamlı derecede daha az bulunmuştur (56). Basat ve arkadaşlarının miyokard enfarktüs sonrası başlanan karvedilol ve metoprololün insülin direnci açısından karşılaştırdıkları çalışmada da, karvedilol grubunda açlık kan şekeri, insülin ve HOMA-IR değerleri metoprolole göre anlamlı azalmıştır (77). Manrique ve arkadaşlarının, insülin direnci olan farelerde 3 hafta süreyle nebivolol kullanımı ile, NADPH okidaz ve mitokondriyal ROS oluşumunu azaltarak, iskelet kas dokusundaki oksidatif stresi azalttıkları ve böylece insülin direncini iyileştirdikleri görülmüştür (116). Atenolol ve nebivololün kıyaslandığı çalışmalarda, nebivololün aksine (düşük dozla değil fakat) yüksek doz atenolol ile insülin direncinde bozulma saptanmıştır. Yüksek doz atenolol ile olan insülin direncinde bozulmadan dolayı, insülin direncinin beta adrenerjik blokaja da bağlı olabileceği belirtilmiştir (70). Nebivolol ve metoprololün 72 hipertansif hastada insülin direnci üzerine etkilerinin karşılaştırıldığı başka bir çalışmada ise nebivolol, metoprolole göre 6 aylık tedavi sonrası insülin değeri ve HOMA-IR' de anlamlı azalma sağlamıştır (32).

Çalışmamızda hem karvedilol hem de nebivolol ile açlık plazma glukozunda düşme saptadık. Bu bulgu, her iki yeni kuşak beta blokerin glukoz üzerindeki olumlu etkileri ile açıklanabileceği gibi, hastaların hipertansiyon tedavisi ile başlanan yaşam tarzı değişikliği ile ilişkili olabilir. Yaşam tarzı değişikliği hastalara önerilmiş, fakat hastaların uyumu standardize edilmemiştir. Çalışmamızda karvedilol ile sağlanan glukoz düşüşü, istatistiksel anlamlı olmasa da nebivolol ile sağlanan düşüşten daha fazla bulundu. Bu sonuçta, karvedilolün nebivololden farklı olarak, α_1 blokajı yapması ve bu sayede insülin uyarımlı periferik glukoz alımında artış olması muhtemel etken olabilir. Yine α_1 blokajı ile glikojenoliz ve glukoneogenezi azaltması da bu sonuca katkıda bulunmuş olabilir. Karvedilol ile sağlanan etkin glukoz kontrolü

ile, hiperglisemi ile giden hipertansif hastalarda nonselektif - vazodilatör beta blokerler, selektif - vazodilatör beta blokerlere karşı bir seçenek olabilir.

Çalışmamızda insülin ve HOMA-IR değerlerindeki düşüş karvedilol ve nebivolol ilaç grupları arasında benzerdi. Bu sonuç Yıldız ve arkadaşlarının diyabetik hastalar üzerinde karvedilol ve nebivololün insülin direncine etkisinin karşılaştırıldığı çalışmanın sonuçlarını desteklemektedir; bu çalışmada da ilaç gruplarının birbirlerine üstünlükleri yoktu (136). Çalışmamızda her ne kadar karvedilol, hem insülin hem de insülin direnci değerlerinde nebivololden daha fazla düşüş gösterse de bu istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı. Fakat çalışma takibi daha uzun süreli olsa idi, glukoz, insülin ve insülin direncindeki düşüş istatistiksel yönden anlamlılığa ulaşabilirdi. Bu nedenle glukoz, insülin ve insülin direnci üzerindeki bu etkinin daha uzun süreli çalışmalarla değerlendirilmesi gerekmektedir.

Çalışmamızda, HOMA-IR değeri (≥ 2.7) göz önünde bulundurularak, insülin direnci olan kişiler ayrıca ele alındığında, iki ilaç grubunun da insülin direnci olan hasta sayısını belirgin azalttığı ve hasta sayısındaki bu azalmada grupların benzer olduğu saptandı. Her iki vazodilatör ilaç grubunun da insülin direnci üzerindeki bu iyileştirici etkisi ile özellikle insülin direnci olan hipertansif hastalarda kullanılmasının faydalı olabileceğini düşünmekteyiz (77).

Dislipidemi insülin direnci gibi, kardiyovasküler morbidite ve mortalite için hipertansiyonun güçlü ve bağımsız bir öngördürücüsüdür (39). Önceki çalışmalar geleneksel beta blokerlerin (trigliserid seviyesinde artış ve HDL seviyesinde azalma başta olmak üzere) lipid değerleri üzerine zararlı etkileri olabileceğini göstermiştir (81). Lipoprotein lipaz aktivitesi hiperinsülinemi durumunda azalmaktadır, bu yüzden insülin direncini arttırmayan vazodilatör beta blokerler, lipoprotein lipaz aktivitesini arttırabilmekte böylece lipid profili üzerine olumlu katkı yapabilmektedir (77). Ayrıca yeni kuşak beta blokerlerin NO salınımı ve antioksidan özellikleri, lipid profili üzerinde olumlu katkıda bulunabilir (69).

Büyük, randomize, çift kör çalışma olan GEMINI çalışması, karvedilol ile LDL düzeyinde azalma gösterirken, metoprolol ile bu etkiyi göstermemektedir; yine metoprolol trigliserid değerlerini arttırırken karvedilol ile bu artış izlenmemiştir (89, 90). Başka bir karşılaştırmalı, randomize çalışma olan Extended - Release Carvedilol Lipid Trial, lipid düşürücü tedavi almayan ve diyabeti olmayan hipertansif hastalarda, karvedilol ve metoprololün etkisini incelemiştir. Her ne kadar HDL ve kan basıncı üzerine, iki ilaç arasında fark saptanmamışsa da trigliserid seviyeleri metoprolol ile

artarken, karvedilol ile böyle bir etki görülmemiştir (91). Karvedilolün lipid profili üzerine etkisinin incelendiği 12 yayımlanmış çalışma tekrar gözden geçirildiğinde β_1 seçici antagonistlerin, karvedilol ile kıyaslandığında lipid profilini kötüleştirdiğine dair şüphe yokken, karvedilolün lipid profilini iyileştirdiği veya nötral etkili olduğu belirsiz kalmıştır (81). Uzunlulu ve arkadaşlarının metabolik sendromlu hipertansifler üzerinde yaptığı çalışmada atenolol HDL' yi, azaltırken karvedilol ile böyle bir etki görülmemiş ve bu durum karvedilol ile sağlanan alfa blokaja bağlanmıştır (94). Çalışmamızda da vazodilatör beta blokerler karvedilol ve nebivolol ile lipid profiline olumlu etki gözlenmektedir.

Vazodilatör beta blokerlerin, periferik vazodilatasyon ile lipoprotein lipaz aktivitelerini arttırmaları ve kas hücrelerine glukoz ve lipid alımını arttırmalarının yanında, karvedilol ayrıca α_1 blokajı ile, lipoprotein lipaz aktivitesini artırır; hepatik α_1 adrenoseptör blokajı ile glikojenoliz ve glukoneogenezi düzenler; karaciğerden trigliserid atılımını azaltır; kolesterol sentezini azaltır ve LDL' nin hepatik reseptörlerine bağlanımını sağlar (79, 80). Rizos ve arkadaşlarının yaptığı 30 hipertansif hastanın oluşturduğu çalışmada, atenolol ve nebivololün tedavi sonrası metabolik parametreleri kıyaslanmış; atenolol ile lipoprotein (a) ve trigliserid değerleri artarken, nebivololde bu etkinin izlenmediği görülmüştür (137). Badar ve arkadaşlarının çalışmasında da, nebivolol atenolol ile kıyaslanmış, atenolol ile açlık kan şekeri, total kolesterol, trigliserid, VLDL, LDL değerleri artarken, HDL azalmıştır; nebivolol ile ise metabolik parametrelerde anlamlı değişiklik izlenmemiştir. Lipid ve karbonhidrat metabolizmasının bozulmaması, nebivololün antioksidan özelliği ve NO yapımını artırması ile endotelin normal fonksiyonlarını devam ettirmesine bağlanmıştır (78). Hipertansif diyabetiklerin popülasyonunu oluşturduğu Blood pressure-lowering effect of nebivolol in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus (YESTONO) çalışmasında nebivolol izole veya diğer antihipertansif ilaçlara ek tedavi şeklinde plasebo ile kıyaslanmıştır. Çalışmada nebivololün, açlık kan şekeri, total kolesterol, LDL ve trigliserid değerlerini azalttığı ve HDL değerini arttırdığı görülmüştür (138).

Çalışmamızda, ikisi de yeni kuşak vazodilatör etkili beta bloker olan karvedilol ve nebivolol, HDL, LDL ve total kolesterol tedavi sonrası değerlerini, tedavi öncesi değerlere göre anlamlı olarak azaltmaktaydı; trigliserid değerlerinde ise her iki ilaç için de istatistiksel anlamlı değişim olmadı. HDL kolesterolün başlıca lipoproteini olan apolipoprotein A-I ölçümlerinin, tedavi öncesi ve sonrası

değerlerinde her iki grup için de istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Bu durum HDL düzeyinde azalmayı değil ama en azından beklenen iyileşmenin olmama nedenini açıklamaktadır. LDL' nin başlıca lipoproteini olan apolipoprotein B değeri her iki ilaç grubunda anlamlı olarak azalmaktaydı. Bu durum çalışmada gözlenen LDL düşüşünü açıklayan nedenlerdendir. Her ne kadar açlık plazma glukozu ve insülin direncindeki azalmaya bağlı trigliserid değerlerinde düşme beklense de, çalışmamızda trigliserid değerlerinde her iki grupta da anlamlı değişim gözlenmedi. Bu durum GEMINI ve Extended - Release Carvedilol Lipid Trial çalışmalarında metoprolle karşı, karvedilol ile trigliserid seviyelerinde artış olmaması ile uyumlu idi (89,91).

ApoB / apoA-I oranı vasküler hastalık risk değerlendirmesinde ve özellikle aterosklerotik vasküler hastalıkların statinle tedavisinde önemli bir yön göstericidir. Hatta bu oranın kardiyovasküler risk değerlendirmesinde, diğer lipoprotein ve apolipoprotein parametrelerinden üstün olduğunu ileri süren çalışmalar yapılmıştır (94). Gonzales'in koroner arter hastalığı şüphesi olan hastalarda endotel fonksiyon ve lipid profilini değerlendirmek için karvedilol, atenolol ve doksazosin grupları arasında yaptığı çalışmada, karvedilol ile atenololün apoB / apoA-I oranını arttırdığı görülmüştür (93). Uzunlulu ve arkadaşlarının benzer gruplardan oluşan ve metabolik sendromlu hastalarda metabolik parametreleri değerlendirdiği çalışmada ise bu oran karvedilol grubunda, atenolol ve doksazosin gruplarına göre belirgin azalmış bulunmuştur; çalışma sonunda bu sonuç, özellikle oksidatif stresle artan apoB / apoA-I oranının, bu stresi engelleyen ilaçlarla azalması beklenmektedir şeklinde yorumlanmıştır (94). Çalışmamızda da LDL' nin başlıca lipoproteini olan apoprotein B' nin ve apoB / apoA-I oranının her iki ilaç grubu için anlamlı azalması ve gruplar arası fark olmaması, iki ilaç grubunun da hem hipertansiyonu hem de aterosklerotik vasküler hastalığı olan gruplarda da etkin kullanılabileceği görüşünü desteklemektedir.

Literatürde, beta bloker kullanımının metabolik etkileri; dinlenme halinde enerji tüketiminde azalma, lipoliz inhibisyonu, insülin duyarlılığında azalma ve nihayetinde kilo alımı olarak raporlanmıştır (67). GEMINI çalışmasında, metoprolol ile anlamlı kilo alımı olmuş, fakat bu olumsuz etki karvedilol ile izlenmemiştir. Her ne kadar geleneksel beta blokerlerle olan bu dezavantaj net açıklanamamışsa da insülin uyarımlı endotel fonksiyonundaki bozulmadan kaynaklanabileceği ileri sürülmüştür (96). Kovacic ve arkadaşları, kaşektik olmayan kalp yetersizliği

hastalarında selektif ve selektif olmayan beta blokerlerin, dinlenme halindeki enerji tüketimlerini azalttıklarını ve bunun da kilo alımını arttırdıklarını göstermişlerdir (139). Uzunlulu ve arkadaşlarının çalışmasında ise, metabolik sendromlu hastaların oluşturduğu popülasyonda karvedilol ve doksazosin ile tedavi sonrası anlamlı kilo kaybı olurken, atenolol ile bu etki görülmemiştir. Araştırmacılar bu etkiyi konvansiyonel beta blokerlerin metabolik parametreler üzerinde bilinen istenmeyen etkilerinden ve çalışma protokolünde olan yaşam şekli değişikliklerinden kaynaklanmış olabileceğini belirtmişlerdir (94).

Bizim çalışmamızda kilo, vücut kitle indeksi ve bel ölçümü değerlerinde, tedavi öncesi ve sonrası ölçümler kıyaslandığında, istatistiksel anlamlı azalma gözlemlendi ve bu azalma gruplar arası benzerdi. Bu durum hipertansiyon tanısı konan hastaların uyguladığı yaşam tarzı değişikliklerinin etkisi ile olabileceği gibi; geleneksel beta blokerlerin aksine, vazodilatör beta blokerler tedavisi ile beklediğimiz lipoliz aktivasyonu, insülin duyarlılığında artış ve nihayetinde kiloda azalma ile alakalı olabilir. İnsülin direncinin güçlü bir öngördürücüsü olan VKİ' nin bizim çalışmamızda da insülin direnci ile korele azalması, vazodilatör beta blokerlerin ek tercih nedeni olabilir. Her ne kadar metabolik sendromu olan hipertansiflerde RAAS inhibitörleri önerilse de, bu ajanlarla karvedilolün ve nebivololün bire bir kıyaslandığı yeterince çalışma yoktur (81). Gerek önceki çalışmalarda, gerekse bizim çalışmamızda vazodilatör beta blokerlerle elde edilen olumlu sonuçlar, metabolik sendromlu hipertansiflerde, vazodilatör beta blokerleri umut verici bir seçenek olarak göstermektedir.

Sonuç: Hipertansiyon, diyabet ve metabolik sendrom sık görülen hastalıklardır ve kardiyovasküler hastalık riskinde kümülatif etki göstermektedirler. Her ne kadar hastalıklar arasında patofizyolojik ilişki tam olarak anlaşılammışsa da, insülin direnci ve dislipidemi bu hastalıkların gelişimi ve etkileşiminde öncü rol oynamaktadır. Beta blokerler, etki mekanizmaları ve glukoz ve lipid metabolizması üzerindeki etkilerine bakıldığında, çeşitliliği en fazla olan antihipertansif sınıftır. Geleneksel beta blokerler, kardiyak debideki azalma ve periferik vasküler dirençteki artma ile insülin direnci ve lipid profili üzerinde negatif etkilere sahipken; vazodilatör beta bokerler, kardiyak debiyi etkilemeden periferik direnci azaltırlar ve antioksidan özelliği ile NO üretimi sayesinde endotelial fonksiyonu iyileştirirler. Yine insülin duyarlılığı, glisemik kontrol veya lipid profili üzerine istenmeyen etkide bulunmazlar.

Hatta vazodilatör beta blokerler, geleneksel beta blokerlerle kıyaslandığında, yeni tanı diyabet gelişimi riskini azaltırlar (36).

Sonuç olarak; NO salınımı, reaktif oksijen türlerinin temizlenmesi, Ca^{+2} girişinin engellenmesi ve bilinmeyen bazı mekanizmalar sayesinde vazodilatör özellikleri olan beta blokerler, kardiyovasküler hastalıkların tedavisinde geleneksel beta blokerlere göre daha avantajlı gibi görünmektedir. Bu avantaj da muhtemelen; insülin duyarlılığını arttırmaları, lipid profilini düzeltmeleri, solunumsal ve erektil fonksiyonları bozmamaları, periferik direnci azaltmaları ve koroner vazospazmı engellemelerinden kaynaklanmaktadır (69).

Bu nedenle, yeni tanı hipertansiyon hastalarında antihipertansif ilaç seçimi yapılırken, etkin kan basıncı kontrolü ve yararlı metabolik etkileri nedeniyle, vazodilatör beta blokerlerden karvedilol ve nebivolol göz önünde bulundurulması gereken antihipertansif ajanlardır.

Çalışmanın Kısıtlılıkları:

- Etik kaygılar sebebiyle, hastaların tümüne antihipertansif tedavi başlandı. Antihipertansif ilaç verilmeyen kontrol grubu, hastalar zarar görebileceği için oluşturulamadı.
- Hastaların kan basıncı ve kalp hızlarının takibi ofis muayene ve ev ölçümleri ile yapıldı. Ambulatuvar ölçüm ile kan basıncı regülasyonu ve kalp hızı hakkında daha fazla bilgi edinilebilirdi.
- İlaçların insülin direnci ve lipid profili üzerine etkileri değerlendirildiği için 4 aylık tedavi süresi planlanmıştır. Bu sürenin daha uzun olması, metabolik değerlerin değişiminin daha net elde edilmesini sağlayabilirdi.
- Açlık plazma glukozu ve insülin direnci ölçümünde HbA1c ölçümü metabolik yönden ek bilgi sağlayabilirdi. Fakat maliyeti arttırması sebebiyle çalışmaya ilave edilemedi.
- Tüm hastalara hipertansiyon tedavisi ile birlikte yaşam tarzı değişiklikleri önerildi. Yaşam tarzı değişikliklerinin metabolik parametreler üzerine olumlu etkileri, ilaçların etkilerine kısmen katkıda bulunmuş olabilir. Hastaların yaşam tarzı değişikliklerindeki uyuma standardize edilmesindeki zorluklar nedeniyle bu katkının ne derece olduğu bilinmemektedir.

6. SONUÇLAR

- Hem karvedilol hem nebivolol tedavisi ile tüm hastalarda, sistolik ve diyastolik kan basıncında ve kalp hızlarında istatistiksel anlamlı azalma izlendi ve azalma her iki grupta benzerdi.
- Tedavi sonrası, hem karvedilol hem nebivolol grubunda, açlık plazma glukozu, insülin ve insülin direncinde (HOMA-IR) istatistiksel anlamlı azalma izlendi ve azalma her iki grupta benzerdi.
- Tedavi öncesi insülin direnci olan hasta sayısı da tedavi ile her iki grupta anlamlı azalmaktaydı ve bu azalma her iki grup için benzerdi.
- Tedavi sonrası lipid profili üzerindeki etkilerine bakıldığında, hem karvedilol hem nebivolol tedavisi HDL, LDL, total kolesterol, apolipoprotein B değerlerinde ve apoB / apo A-I oranında istatistiksel anlamlı azalma sağladı. Lipid profilindeki bu değişim her iki grup için benzerdi.
- Her iki ilaç grubu için de trigliserid ve apolipoprotein A-I değerlerinde, tedavi sonrası istatistiksel anlamlı değişim gözlenmedi.
- Her iki ilaç grubu da kilo, VKİ ve bel ölçümü metabolik parametrelerinde, istatistiksel anlamlı azalma sağladı ve azalma ilaç gruplarında benzerdi.
- Yeni kuşak vazodilatör beta bloker olan karvedilol ve nebivolol, insülin direnci ve lipid profili üzerinde olumsuz değişikliğe neden olmaksızın, hipertansiyon tedavisinde kullanılabilir. Fakat bu ilaçların metabolik parametreler üzerine etkisi plasebo kontrollü büyük randomize çalışmalarla değerlendirilmelidir.

7. KAYNAKLAR

1. Brunton LL, Lazo JS, Parker KL. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. Eleventh Edition. McGraw-Hill, 845-50, 2006.
2. Bonow RO, Mann DL, Zipes DP, Libby P. Braunwald's Heart Disease A Textbook of Cardiovascular Medicine. Ninth Edition. Saunders, chapter 45-6, 2011.
3. Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, et al. Harrison's Principles of Internal Medicine. Sixteenth edition. McGraw-Hill, 1463-80, 2005.
4. Erdoğan O, Ertem B, Altun A. Comparison of antihypertensive efficacy of carvedilol and nebivolol in mild-to-moderate primary hypertension: a randomized trial. *Anadolu Kardiyol Derg* 11: 310-3, 2011.
5. Sundberg S, Tiihonen K, Gordin A. Vasodilatory effects of carvedilol and pindolol. *J Cardiovasc Pharmacol* 10: 76-80, 1987.
6. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 31: 1281-357, 2013.
7. Giuseppe Mancia, Co-Chairperson, Guy De Backer, et al. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal* 28: 1462-536, 2007
8. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: The JNC 7 report. *JAMA* 289: 2560, 2003.
9. Fuster V, Kelly BB. Promoting Cardiovascular Health in the Developing World: A Critical Challenge to Achieve Global Health. National Academies Press (US), 2010
10. Norman M. Kaplan, Ronald G. Victor. Kaplan's Clinical Hypertension. Tenth Edition. Lippincott Williams & Wilkins, chapter 1-3, 2010.
11. Altun B, Arıcı M, Nergizoğlu G, et al. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in Turkey (the PatenT study) in 2003. *J Hypertens* 23: 1817-23, 2005.
12. Çağlar N. Prevalence awareness and control of hypertension in Turkey. *Türkiye Klinikleri J Cardiol-Special Topics* 5: 1-4, 2012.
13. Lloyd-Jones D, Adams R, Carnethon M, et al. Heart disease and stroke Statistics - 2009 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 119: 480-6, 2009.
14. Post WS, Larson MG, Levy D. Hemodynamic predictors of incident hypertension. The Framingham Heart Study. *Hypertension* 24: 585-90, 1994.
15. Kim JR, Kiefe CI, Liu K, et al. Heart rate and subsequent blood pressure in young adults: the CARDIA study. *Hypertension* 33: 640-6, 1999.
16. Wang NY, Young JH, Meoni LA, et al. Blood pressure change and risk of hypertension associated with parental hypertension: the Johns Hopkins Precursors Study. *Arch Intern Med* 168: 643-8, 2008.
17. Iliadou A, Lichtenstein P, Morgenstern R, et al. Repeated blood pressure measurements in a sample of Swedish twins: heritabilities and associations with polymorphisms in the renin-angiotensin-aldosterone system. *J Hypertens* 20: 1543-50, 2002
18. Lifton RP, Gharavi AG, Geller DS. Molecular mechanisms of human hypertension. *Cell* 104: 545-56, 2001.

19. Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni C, et al. Cigarette smoking, ambulatory blood pressure and cardiac hypertrophy in essential hypertension. *J Hypertens* 13: 1209-15, 1995.
20. Zhang WZ, Venardos K, Chin-Dusting J, et al. Adverse effects of cigarette smoke on NO bioavailability: role of arginine metabolism and oxidative stress. *Hypertension* 48: 278-85, 2006.
21. Kloner RA, Rezkalla SH. To drink or not to drink? That is the question. *Circulation* 116: 1306-17, 2007.
22. Bonita JS, Mandarano M, Shuta D, et al. Coffee and cardiovascular disease: in vitro, cellular, animal, and human studies. *Pharmacol Res* 55: 187-98, 2007.
23. Esler M, Rumantir M, Kaye D, et al. The sympathetic neurobiology of essential hypertension: disparate influences of obesity, stress, and noradrenaline transporter dysfunction? *Am J Hypertens* 14: 139-46, 2001.
24. Marchesi C1, Paradis P, Schiffrin EL. Role of the renin-angiotensin system in vascular inflammation. *Trends Pharmacol Sci* 29: 367-74, 2008.
25. Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Braunwald E. Braunwald's Heart Disease A Textbook of Cardiovascular Medicine. Seventh Edition. Elsevier Saunders, chapter 37-38, 2005.
26. Duprez DA. Role of the renin-angiotensin-aldosterone system in vascular remodeling and inflammation: a clinical review. *J Hypertens* 24: 983-91, 2006.
27. Paravicini TM, Touyz RM. NADPH oxidases, reactive oxygen species, and hypertension: clinical implications and therapeutic possibilities. *Diabetes Care* 31: 170-80, 2008.
28. Butler J. Primary prevention of heart failure. *ISRN Cardiol*, 2012.
29. He FJ, MacGregor GA. Salt, blood pressure and cardiovascular disease. *Curr Opin Cardiol* 22: 298-305, 2007.
30. Yki-Jarvinen H. Nonglycemic effects of insulin. *Clin Cornerstone* 5: 6-12, 2003.
31. Deedwania P. Hypertension, dyslipidemia, and insulin resistance in patients with diabetes mellitus or the cardiometabolic syndrome: benefits of vasodilating beta blockers. *Clin Hypertens* 13: 52-9, 2011.
32. Stump CS, Clark SE, Sowers JR. Oxidative stress in insulin-resistant conditions: cardiovascular implications. *Treat Endocrinol* 4: 343-51, 2005.
33. Ferrannini E. The insulin resistance syndrome. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension* 1: 291-8, 1992.
34. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Metabolik Sendrom Kılavuzu, 2009.
35. Lamounier-Zepter V, Ehrhart-Bornstein M, Bornstein SR. Insulin resistance in hypertension and cardiovascular disease. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 20: 355-67, 2006.
36. Deedwania P. Hypertension, dyslipidemia, and insulin resistance in patients with diabetes mellitus or the cardiometabolic syndrome: benefits of vasodilating β -blockers. *J Clin Hypertens* 13: 52-9, 2011.
37. Shoelson SE, Lee J, Goldfine AB. Inflammation and insulin resistance. *J Clin Invest* 116: 1793-801, 2006.
38. Avramoglu RK, Basciano H, Adeli K. Lipid and lipoprotein dysregulation in insulin resistant states. *Clin Chim Acta* 368: 1-19, 2006.
39. Fonarow GC, Deedwania P, Fonseca V, et al. Differential effects of extended-release carvedilol and extended-release metoprolol on lipid profiles in patients with hypertension: results of the Extended-Release Carvedilol Lipid Trial. *J Am Soc Hypertens* 3: 210-20, 2009.

40. Aeschbacher BC, Hutter D, Fuhrer J, et al. Diastolic dysfunction precedes myocardial hypertrophy in the development of hypertension. *Am J Hypertens* 14: 106-13, 2001.
41. Kozàkovà M, de Simone G, Morizzo C, et al. Coronary vasodilator capacity and hypertension-induced increase in left ventricular mass. *Hypertension* 41: 224-9, 2003.
42. Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni C, et al. Prognostic significance of serial changes in left ventricular mass in essential hypertension. *Circulation* 97: 48-54, 1998.
43. Haider AW, Larson MG, Franklin SS, et al. Systolic blood pressure, diastolic blood pressure, and pulse pressure as predictors of risk for congestive heart failure in the Framingham Heart Study. *Ann Intern Med* 138: 10-6, 2003.
44. Boon D, Piek JJ, van Montfrans GA. Silent ischaemia and hypertension. *J Hypertens* 18: 1355-64, 2000.
45. Leoncini G, Sacchi G, Ravera M, et al. Microalbuminuria is an integrated marker of subclinical organ damage in primary hypertension. *J Hum Hypertens* 16: 399-404, 2002.
46. Wong TY, Klein R, Sharrett AR, et al. Retinal arteriolar narrowing and risk of coronary heart disease in men and women. The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *JAMA* 287: 1153-9, 2002.
47. Kozan Ö. Temel Kardiyoloji, Güneş Tıp Kitabevleri, Bölüm 11, 2011.
48. Omura M, Saito J, Yamaguchi K, et al. Prospective study on the prevalence of secondary hypertension among hypertensive patients visiting a general outpatient clinic in Japan. *Hypertens Res* 27: 193-202, 2004.
49. G Antonakoudis, I Poulimenos, K Kifnidis, et al. Blood pressure control and cardiovascular risk reduction. *Hippokratia* 11: 114-9, 2007.
50. Paul A. James et al. 2014 Evidence-Based Guideline for the Management of High Blood Pressure in Adults Report From the Panel Members Appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA* 311: 507-20, 2014.
51. Panjrath GS, Messerli FH. Beta-blockers for primary prevention in hypertension: era bygone? *Prog Cardiovasc Dis* 49: 76-87, 2006.
52. C. Venkata, S. Ram. Beta-Blockers in Hypertension. *American Journal of Cardiology* 106: 1819-25, 2010.
53. Arner P. The Beta-3 adrenergic receptor-a cause and cure of obesity? *N Engl J Med* 333: 382-3, 1995.
54. Messerli FH, Grossman E, Goldbourt U. Are beta-blockers efficacious as first-line therapy for hypertension in the elderly? *JAMA* 279: 1903-7, 1998.
55. Giles TD. The role of vasodilating beta-blockers in patients with complicated hypertension. *Am J Medicine* 123: 16-20, 2010.
56. Poirier L, Lacourcière Y. The evolving role of β -adrenergic receptor blockers in managing hypertension. *Can J Cardiol* 28: 334-40, 2012.
57. Aronow WS. Current role of beta-blockers in the treatment of hypertension. *Expert Opin Pharmacother* 11: 2599-607, 2010.
58. Manrique C, Giles TD, Ferdinand KC, et al. Realities of newer beta-blockers for the management of hypertension. *J Clin Hypertens* 11: 369-75, 2009.
59. Weber MA, Bakris GL, Giles TD, et al. Beta-blockers in the treatment of hypertension: new data, new directions. *J Clin Hypertens* 10: 234-8, 2008.
60. Fonarow GC. Managing the patient with diabetes mellitus and heart failure: issues and considerations. *Am J Med* 116: 76-88, 2004.
61. Khan N, McAllister F. Re-examining the efficacy of beta-blockers for the treatment of hypertension: a meta-analysis. *CMAJ* 174: 1737-42, 2006.

62. Terai M, Ohishi M, Ito N, et al. Comparison of arterial functional evaluations as a predictor of cardiovascular events in hypertensive patients: the Non-Invasive Atherosclerotic Evaluation in Hypertension (NOAH) study. *Hypertens Res* 31: 1135-45, 2008.
63. Khan N, McAlister FA. Re-examining the efficacy of beta-blockers for the treatment of hypertension: A meta-analysis. *CMAJ* 174: 1737-42, 2006.
64. Black HR, Elliott WJ, Grandits G, et al. Principal results of the Controlled Onset Verapamil Investigation of Cardiovascular End Points (CONVINCE) trial. *JAMA* 289: 2073-82, 2003.
65. Gorre F, Vandekerckhove H. Beta-blockers: focus on mechanism of action. Which beta-blocker, when and why? *Acta Cardiol* 56: 565-70, 2010.
66. Pollare T, Lithell H, Selinus I, et al. 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* 298: 1152-7, 1989.
67. Dragan Kovačić, Matej Marinšek, Lidija Gobec et al. Effect of selective and non-selective β -blockers on body weight, insulin resistance and leptin concentration in chronic heart failure. *Clin Res Cardiol* 97: 24-31, 2008.
68. Refsgaard J, Thomsen C, Andreasen F et al. Carvedilol does not alter the insulin sensitivity in patients with congestive heart failure. *Eur J Heart Fail* 4: 445-53, 2002.
69. Toda N. Vasodilating beta-adrenoceptor blockers as cardiovascular therapeutics. *Pharmacol Ther* 100: 215-34, 2003.
70. Celik T, Iyisoy A, Kursaklioglu H, et al. Comparative effects of nebivolol and metoprolol on oxidative stress, insulin resistance, plasma adiponectin and soluble P-selectin levels in hypertensive patients. *J Hypertens* 24: 591-6, 2006.
71. Poirier L, Cleroux J, Nadeau A, et al. Comparative effects of atenolol and nebivolol on blood pressure and insulin sensitivity in hypertensive patients with glucose intolerance. *J Hypertens* 19: 1429-35, 2001.
72. Torp-Pedersen C, Metra M, Charlesworth A, et al. Effects of metoprolol and carvedilol on pre-existing and new onset diabetes in patients with chronic heart failure: data from the Carvedilol Or Metoprolol European (COMET) Trial. *Heart* 93: 867-73, 2007.
73. Ayers K, Byrne LM, DeMatteo A, et al. Differential Effects of Nebivolol and Metoprolol on Insulin Sensitivity and Plasminogen Activator Inhibitor in the Metabolic Syndrome. *Hypertension* 59: 893-8, 2012
74. Toda N. Vasodilating β -adrenoceptor blockers as cardiovascular therapeutics. *Pharmacol Ther* 100: 215-34, 2003.
75. Avramoglu RK, Basciano H, Adeli K. Lipid and lipoprotein dysregulation in insulin resistant states. *Clin Chim Acta* 368: 1-19, 2006.
76. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet* 365: 1415-28, 2005.
77. Basat O, Ucak S, Seber S, et al. After myocardial infarction carvedilol improves insulin resistance compared to metoprolol. *Clin Res Cardiol* 95: 99-104, 2006.
78. Badar VA, Hiware SK, Shrivastava MP, et al. Comparison of nebivolol and atenolol on blood pressure, blood sugar, and lipid profile in patients of essential hypertension. *Indian J Pharmacol* 43: 437-40, 2011.
79. Sharp RP, Sirajuddin R, Sharief IM. Impact of carvedilol on the serum lipid profile. *Ann Pharmacother* 42: 564-71, 2008.
80. Dell'Omo G, Penno G, Del Prato S, et al. Doxazosin in metabolically complicated hypertension. *Exp Rev Cardiovasc Ther* 5: 1027-35, 2007.
81. Leonetti G, Egan CG. Use of carvedilol in hypertension: an update. *Vasc Health*

Risk Manag 8: 307-22, 2012.

82. Frishman WH, Henderson LS, Lukas MA. Controlled-release carvedilol in the management of systemic hypertension and myocardial dysfunction. *Vasc Health Risk Manag* 4: 1387-400, 2008.

83. Messerli FH, Grossman E. Beta-blockers in hypertension: is carvedilol different? *Am J Cardiol* 93: 7-12, 2004.

84. Takahashi T et al. Effects of Carvedilol on Cardiac Function and Cardiac Adrenergic Neuronal Damage in Rats with Dilated Cardiomyopathy. *J Nucl Med* 43: 531-5, 2002.

85. Yue T.L. et al. SB 211475, a metabolite of carvedilol, a novel antihypertensive agent, is a potent antioxidant. *European Journal of Pharmacology* 251: 237-43, 1994.

86. Yancy C.W. et al. Race and the Response to Adrenergic Blockade with Carvedilol in Patients with Chronic Heart Failure. *N Engl J Med* 344: 1358-65, 2001.

87. Weber MA, Bakris GL, Tarka EA, et al. Efficacy of a once-daily formulation of carvedilol for the treatment of hypertension. *J Clin Hypertens* 8: 840-9, 2006.

88. Erdoğan O, Ertem B, Altun A. Comparison of antihypertensive efficacy of carvedilol and nebivolol in mild-to-moderate primary hypertension: a randomized trial. *Anadolu Kardiyol Derg* 11: 310-3, 2011.

89. Bakris GL, Fonseca V, Katholi RE, et al. GEMINI Investigators. Metabolic effects of carvedilol vs metoprolol in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension: a randomized controlled trial. *JAMA* 292: 2227-36, 2004.

90. Messerli FH, Bell DS, Fonseca V, et al. GEMINI Investigators. Body weight changes with beta-blocker use: results from GEMINI. *Am J Med* 120: 610-5, 2007.

91. Fonarow GC, Deedwania P, Fonseca V, et al. Differential effects of extended-release carvedilol and extended-release metoprolol on lipid profiles in patients with hypertension: results of the Extended-Release Carvedilol Lipid Trial. *J Am Soc Hypertens* 3: 210-20, 2009.

92. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet* 365: 1415-28, 2005.

93. Gonzalez Maqueda I. Adrenoreceptors, endothelial function, and lipid profile: effects of atenolol, doxazosin, and carvedilol. *Coron Artery Dis* 5: 909-18, 1994.

94. Uzunlulu M, Oguz A, Yorulmaz E. The effect of carvedilol on metabolic parameters in patients with metabolic syndrome. *Int Heart J* 47: 421-30, 2006.

95. Verma S, Arikawa E, Yao L, et al. Insulin-induced vasodilation is dependent on tetrahydrobiopterin synthesis. *Metabolism* 47: 1037-9, 1998.

96. Kveiborg B, Hermann TS, Major-Pedersen A, et al. Metoprolol compared to carvedilol deteriorates insulin-stimulated endothelial function in patients with type 2 diabetes - a randomized study. *Cardiovasc Diabetol* 9: 21, 2010.

97. Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG, et al. 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*, 362: 7-13, 2003.

98. Giugliano D, Acampora R, Marfella 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* 126: 955-9, 1997.

99. Haider AW, Larson MG, Benjamin EJ, et al. Increased left ventricular mass and hypertrophy are associated with increased risk for sudden death. *J Am Coll Cardiol* 32: 1454-9, 1998.

100. Xiaozhen H, Yun Z, Mei Z, et al. Effect of carvedilol on coronary flow reserve in patients with hypertensive left-ventricular hypertrophy. *Blood Press* 19: 40-7, 2010.

101. Galderisi M, D'Errico A. Beta-blockers and coronary flow reserve: the importance of a vasodilatory action. *Drugs* 68: 579-90, 2008.
102. Jonsson G, Abdelnoor M, Seljeflot I, et al. The antioxidative effects of long-term treatment are more pronounced for carvedilol than for atenolol in post- myocardial infarction patients. *J Cardiovasc Pharmacol* 49: 27-32, 2007.
103. Kim HK, Hong YJ, Jeong MH, et al. Two-year clinical outcome after carvedilol-loaded stent implantation in patients with coronary artery disease. *Korean J Intern Med* 26: 41-6, 2011.
104. Abraham WT, Tsvetkova T, Lowes BD, et al. Carvedilol improves renal hemodynamics in patients with chronic heart failure. *J Card Fail* 98: 378-9, 1998.
105. Tomita K, Marumo F. Effect of long-term carvedilol therapy on renal function in essential hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 19: 97-101, 1992.
106. Bakris GL, Fonseca V, Katholi RE, et al. GEMINI Investigators. Metabolic effects of carvedilol vs metoprolol in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension: a randomized controlled trial. *JAMA* 292: 2227-36, 2004.
107. Péter Studinger et al. The Effect of Low-Dose Carvedilol, Nebivolol, and Metoprolol on Central Arterial Pressure and Its Determinants: A Randomized Clinical Trial. *The J Clin Hypertens* 12: 910-7, 2013.
108. Chakraborty S, Shukla D, Mishra B, et al. Clinical updates on carvedilol: a first choice beta-blocker in the treatment of cardiovascular diseases. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 6: 237-50, 2010.
109. Lainscak M, Moullet C, Schön N, et al. Treatment of chronic heart failure with carvedilol in daily practice: the SATELLITE survey experience. *Int J Cardiol* 122: 149-55, 2007.
110. Thomas Münzel, Tommaso Gori. Nebivolol : The Somewhat-Different β -Adrenergic Receptor Blocker. *J Am Coll Cardiol* 54: 1491-9, 2009.
111. L. Van Nueten, J. De Cree. Nebivolol: comparison of the effects of dl-nebivolol, d-nebivolol, l-nebivolol, atenolol, and placebo on exercise-induced increases in heart rate and systolic blood pressure. *Cardiovasc Drugs Ther* 12: 339-44, 1998.
112. R. Xhonneux, L. Wouters, R.S. Reneman, et al. The l-enantiomer of nebivolol potentiates the blood pressure lowering effect of the d-enantiomer. *Eur J Pharmacol* 181: 261-5, 1990.
113. B. Rozec, T.T. Quang, J. Noireaud, et al. Mixed beta₃-adrenoceptor agonist and alpha₁-adrenoceptor antagonist properties of nebivolol in rat thoracic aorta. *Br J Pharmacol* 147: 699-706, 2006.
114. N. Tzemos, P.O. Lim, T.M. MacDonald. Nebivolol reverses endothelial dysfunction in essential hypertension: a randomized, double-blind, crossover study. *Circulation* 2001, 104: 511-4
115. Cooper SA, Whaley-Connell A, Habibi J, et al. Role of renin-angiotensin-aldosterone system-induced oxidative stress in cardiovascular insulin resistance. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 293: 2009-23, 2007.
116. Manrique C. Nebivolol improves insulin sensitivity in the TGR(Ren2)27 rat. *Metabolism* 60: 1757-66, 2011.
117. Fogari R, Zoppi A, Lazzari P, et al. Comparative effects of nebivolol and atenolol on blood pressure and insulin sensitivity in hypertensive subjects with type II diabetes. *J Hum Hypertens* 11: 753-7, 1997.
118. L. Cominacini, A. Fratta Pasini, U. Garbin et al. Nebivolol and its 4 keto derivative increase nitric oxide in endothelial cells by reducing its oxidative inactivation. *J Am Coll Cardiol* 42: 1838-44, 2003.
119. M. Falciani, B. Rinaldi, B. D'Agostino et al. Effects of nebivolol on human

- platelet aggregation. *J Cardiovasc Pharmacol* 38: 922-9, 2001.
120. T. Celik, A. Iyisoy, E. Kardesoglu, et al. The anti-inflammatory effects of nebivolol in human coronary smooth muscle cells: clinical implications. *Int J Cardiol* 133: 415-6, 2009.
121. E. Ambrosioni, S. Bacchelli, D.D. Esposti, et al. Beta-blockade in hypertension and congestive heart failure. *J Cardiovasc Pharmacol* 38: 25-31, 2001.
122. S. Brune, T. Schmidt, U. Tebbe, et al. Hemodynamic effects of nebivolol at rest and on exertion in patients with heart failure. *Angiology* 41: 696-701, 1990.
123. L.M. Van Bortel, M.A. van Baak. Exercise tolerance with nebivolol and atenolol. *Cardiovasc Drugs Ther* 6: 239-47, 1992.
124. M. Galderisi, A. D'Errico. Beta-blockers and coronary flow reserve: the importance of a vasodilatory action. *Drugs* 68: 579-90, 2008.
125. Ko DT, Hebert PR, Coffey CS, et al. Adverse effects of beta-blocker therapy for patients with heart failure: a quantitative overview of randomized trials. *Arch Intern Med* 164: 1389-94, 2004.
126. M.E. Zuber. Changes in peak respiratory flow and quality of life during nebivolol therapy. *P Heart Drug* 4: 103-8, 2004.
127. Mungar M. A., Cheang K. I. Beta-blocker therapy: a standart of care for heart failure. *Pharmacotherapy* 20: 359-67, 2000.
128. Türk Kardiyoloji Derneği Ulusal Hipertansiyon Tedavi ve Takip Kılavuzu
129. Ritchie LD, Campbell NC, Murchie P. New NICE guidelines for hypertension. *Br Med J* 343: 5644, 2011.
130. Ali Raza J, Movahed A. Use of cardiovascular medicine in the elderly. *Int J Cardiol* 85: 203-15, 2002.
131. Williams B, Poulter NR, Brown MJ, et al. Guidelines for management of hypertension: report of the fourth working party of the British Hypertension Society, 2004-BHS IV. *J Hum Hypertens*, 18: 139-85, 2004.
132. Messerli FH, Grossman E, Goldbourt U: Are beta blockers efficacious as first-line therapy for hypertension in the elderly? A systemic review. *JAMA*, 279: 1903-7.
133. Lund-Johansen P, Omvik P, Nordrehaug JE. Long-term hemodynamic effects of antihypertensive treatment. *Clin Investig* 70: 58-64, 1992.
134. Agabiti-Rosei E, Porteri E, Rizzoni D. Arterial stiffness, hypertension, and rational use of nebivolol. *Vasc Health Risk Manag* 5: 353-60, 2009.
135. De Fronzo RA, Ferrannini E, Keen H, et al. *International Textbook of Diabetes Mellitus*. 3rd ed, Vol 1. John Wiley and Sons Ltd , 389-438, 2004.
136. Yildiz M, Kertmen N, Tasdelen L, et al. Carvedilol or nebivolol, which one is effective on insulin resistance? *European Journal of Internal Medicine* 20: 197, 2009.
137. Rizos E, Bairaktari E, Kostoula A, et al. The combination of nebivolol plus pravastatin is associated with a more beneficial metabolic profile compared to that of atenolol plus pravastatin in hypertensive patients with dyslipidemia: a pilot study. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 8: 127-34, 2003.
138. Schmidt AC, Graf C, Brixius K, et al. Blood pressure-lowering effect of nebivolol in the hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus: the YESTONO study. *Clin Drug Investig* 27: 841-9, 2007.
139. Podbregar M, Voga G. Effect of selective and nonselective beta blockers on resting energy production rate and total body substrate utilization in chronic heart failure. *J Card Fail* 8: 369-78, 2002.