

Hipertansif Olgularda Nebivolol ve Telmisartan'ın Kan Basıncı, Diyastolik Fonksiyonlar, Lipid ve Glukoz Metabolizması Üzerine Etkileri

Necati DAGLI^a, Ilgın KARACA

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, ELAZIĞ

ÖZET

Amaç: Nebivolol ve Telmisartan etkin kan basıncı kontrolü sağlar ve hedef organ hasarı üzerine olumlu etkileri vardır. Çalışmamızın amacı nebivolol ve telmisartanın glukoz-lipid metabolizması üzerine ve hedef organ hasarından sorumlu tutulan diyastolik disfonksiyon ve sol ventrikül hipertrofisi (SVH) üzerine olan etkilerini irdelemek idi.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya yaş ortalaması 50.1±9.9 olan esansiyel hipertansiyonlu 100 hasta alındı. Elli hastaya Nebivolol 5 mg/gün, diğer 50 hastaya ise Telmisartan 80mg/gün altı ay süre ile verildi.

Bulgular: Ortalama kan basıncı nebivolol grubunda 108.1±9.6 mmHg'dan 88.8±6.8 mmHg'a (p=0.001), telmisartan grubunda ise, 108.8±2.2 mmHg'dan 95.3±3.5 mmHg'a geriledi (p=0.001). İnsülin direncinde nebivolol grubunda 3.27±2.15'den 3.72±2.02'ye (p=0.13) telmisartan grubunda ise 2.56±1.3'den 2.72±1.52'ye değişim tespit ettik (p>0.05). Ekokardiyografik olarak her iki grupta da sol ventrikül kitle indekslerinde azalma (p<0.05) ve sol ventrikül diyastolik fonksiyonlarında anlamlı düzelme saptandı (p<0.05).

Sonuç: Nebivolol ve Telmisartan sol ventrikül hipertrofisini, diyastolik fonksiyonları düzeltir. Glukoz metabolizması üzerine etkisizdir. Her iki ilaçta lipid metabolizmasını olumlu yönde etkilemiştir. Nebivolol kan basıncı, diyastolik fonksiyonlar ve sol ventrikül kitlesi üzerine olan etkisi telmisartandan daha iyi olduğu görüldü. Çalışmamız esansiyel hipertansiyon tedavisinde seçilecek ilacın, kan basıncı etkin düşürme özelliğinin, farmakokinetik özelliklerinden daha ön planda olması gerektiğini desteklemektedir. ©2006, Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi

Anahtar kelimeler: Nebivolol, Telmisartan, Hipertansiyon

ABSTRACT

Effects of Nebivolol and Telmisartan on Blood Pressure, Diastolic Functions, Lipid and Glucose Metabolism in Hypertensive Cases

Objectives: Nebivolol and Telmisartan has been claimed to ensure effective control of the blood pressure and target organ. The aim of our study was to investigate the effects of nebivolol and telmisartan on glucose-lipid metabolism, as well as diastolic dysfunction and left ventricle hypertrophy, which are held responsible for target organ damage.

Materials and Methods: The study enrolled 100 patients whose mean age was 50.1 ± 9.9 and who had essential hypertension (50 patients were administered 5 mg/day Nebivolol and 50 patients were administered 80 mg/day Telmisartan for six months).

Results: Mean blood pressure fell from 108.1±9.6 mmHg to 88.8±6.8 mmHg in the nebivolol group (p=0.001) and from 108.8±2.2 mmHg to 95.3±3.5 mmHg in the telmisartan group (p=0.001). Insulin resistance changed from 3.27±2.15 to 3.72±2.02 in the nebivolol group (p=0.13) and from 2.56±1.3 to 2.72±1.52 in the telmisartan group (p>0.05). Echocardiography showed a decrease in the left ventricle mass indices (p<0.05) and a significant improvement in left ventricle diastolic functions (p<0.05) in both groups.

Conclusion: Nebivolol and Telmisartan improve left ventricle hypertrophy and diastolic functions, but do not affect the glucose metabolism. Both drugs have positive effects on lipid metabolism. It was seen that the effect of nebivolol on blood pressure, diastolic functions and left ventricle mass were better than those of telmisartan. Our study supports the fact that priority should be given to the property of effectively reducing blood pressure, rather than pharmacokinetic properties of the drug of choice in the treatment of essential hypertension. ©2006, Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi

Key words: Nebivolol, Telmisartan, Hypertension.

Esansiyel hipertansiyon sık görülmesi, mortalite ve morbidite oranını yüksek olması nedeni ile ciddi bir sağlık problemidir (1). Modern antihipertansif tedavisinde temel amaç, kan basıncının etkin bir şekilde kontrol edilmesi ve mortalite, morbidite nedeni olan hedef organların korunmasıdır (1,2). Hipertansiyon tedavisinde hedef organ hasarının önlenmesinde etkin kan basıncının kontrolünün yanında ilacın kendine özgü özelliklerinin de önemli rol oynadığı bilinmektedir.

Yeni bir antihipertansif ajan olan nebivolol; nitrik oksit (NO) aracılığı ile oluşturdukları sistemik vazodilatasyon, selektif beta 1 bloker özellikleri ile etkin kan basıncı kontrolü sağlamanın yanında hedef organda koruyucu etki sağladığı ileri sürülmektedir (3-6).

Telmisartan yağda çözülebilen, tetrazol olmayan anjiyotensin II tip 1 reseptör blokörüdür (ARB). Telmisartan insüline duyarlılığı artıran ilaçların hedefi olan peroksizom

^a Yazışma Adresi: Dr. Necati Dağlı, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, ELAZIĞ
Tel: 0 424 2333555 e-mail: mustafanecati46@hotmail.com

proliferatörünce aktive edilen reseptör- γ 'yı aktive ettiği gösterilmiştir (PPAR- γ) (7). Antihipertansif etkisinin yanında, insülin duyarlılığını artırarak, hipertansiyon oluşum mekanizması, hedef organ hasarı ve mortalite, morbiditede önemli rol oynayan lipid ve glukoz metabolizması üzerine olumlu etkisi bulunur.

Çalışmamızın amacı kendi gruplarında yeni bir molekül olan, nebivolol ve telmisartanın glukoz-lipid metabolizması üzerine ve hedef organ hasarından sorumlu tutulan diyastolik disfonksiyon ve sol ventrikül hipertrofisi (SVH) üzerine olan etkilerini irdelemek idi.

GEREÇ VE YÖNTEM

Hasta popülasyonu:

Bu çalışmaya 1 / Mayıs / 2002 ve 31 / Ağustos / 2005 tarihleri arasında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi HT polikliniğinde hafif orta şiddette esansiyel hipertansiyon saptanan 100 hasta (yaş ortalaması 50.18±9.9 50'si erkek; 50'si kadın) alındı. Hastalar ile ilgili genel demografik bilgiler tablo 1 de verilmiştir. Çalışma Helsinki bildirgesine uygun bir biçimde yapıldı.

Çalışmaya Alınma Kriterleri:

1. Sekonder HT nedenlerinin dışlanmış olması,
2. On sekiz yaşından sonra veya 50 yaşından önce HT tanısının konmuş hastalar,
3. Yeni HT tanısı alan veya antihipertansif tedavi almayan hastalar,
4. JNC VII' ye göre evre 1 (sistolik kan basıncı 140–159 mmHg arasında olanlar veya diyastolik kan basıncı 90–99 mmHg arasında olanlar) veya evre 2 (sistolik kan basıncı 160 mmHg üzeri olanlar veya diyastolik kan basıncı 100 mmHg olanlar) HT olan hastalar,
5. Çalışmaya katılmayı kabul etmiş olan hastalar.

Çalışma dışı tutulma kriterleri:

1. Şiddetli veya malin HT tanısı konulmuş hastalar,
2. Diyabetes mellitus, metabolik sendrom öyküsü olan veya insülin metabolizması üzerine etkili ilaç kullanan hastalar,
3. Tuz diyetine uymayan hastalar,
4. Bilinen koroner arter hastalığı, kalp yetmezliği, aritmi, kapak hastalığı, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, pulmoner hipertansiyonu, nörolojik hastalığı, renal disfonksiyonu, gebeliği, aşırı obez (vücut kitle indeksi 35'in üzerinde), ekokardiyografide teknik açıdan yeterli görüntü elde edilemeyen, beta-bloker ve ARB kullanımı için kontrendikasyonu olan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

Çalışmaya alınan hastaların öyküleri alınıp fizik muayeneleri yapıldı. Boy ve kiloları ölçülerek vücut kitle indeksleri ve vücut yüzey alanları hesaplandı. Tüm hastalara 3 hafta süre ile günde 6 gr'dan az NaCl içeren tuzdan fakir diyet, haftada en az 4 gün 30 dakikayı aşan düz yol egzersizi, alkol kısıtlı (maksimum 20 gr/gün) ve sebze ve meyve ağırlıklı DASH diyeti uygulandı. Üç haftanın sonunda 24 saatlik idrarda Na⁺ ve K⁺ ıtrahına bakılarak diyet uyumu kontrol edildi. Tuz diyetine ve diğer yaşam modifikasyonuna uymayan hastalar çalışmadan çıkartıldı. Çalışmaya alınan hastalardan 12 saatlik açlık periyodundan sonra sabah kan glukozu, serum üre,

kreatinin, elektrolitler, total kolesterol, trigliserid, LDL kolesterol, HDL kolesterol ve insülin seviyeleri ölçüldü. Her hastanın ilk başvurduğu anda elektrokardiyografisi, ekokardiyografisi çekildi, kan basıncı cıvalı manometre ile oturur pozisyonda ve koldan kalp seviyesinde ölçüldü ve kaydedildi.

Hipertansiyon tanısı en az 3 haftadır yukarıda bahsedilen yaşam modifikasyonuna uyan hastalarda, sabah ve öğleden sonra saatlerinde olmak kaydıyla en az üç ardışık gün ölçümünde, kan basıncının 140/90 mmHg'nın üzerinde bulunması ile konuldu.

Kan Basıncının Ölçülmesi: İlk muayenedeki ölçümler her iki koldan yapıldı, yüksek olan koldaki kan basıncı hastanın kan basıncı olarak kabul edildi. İzlemelerdeki kan basıncı ölçümleri tercihen sağ koldan yapıldı. Ölçümler arası en az ikişer dakika olan üç ölçüm yapıldı. Bulunan sonuçların ortalaması hastanın kan basıncı olarak kabul edildi. Kan basıncı ölçümleri sabah 09 ve öğleden sonra 16 da olmak üzere iki defa yapıldı. Kan basıncı ölçümleri 30 dakika öncesinden sigara, çay veya kahve içmemiş, kafein almamış, yemek yememiş ve egzersiz yapmamış haliyle yapıldı. Fenilefrinli nazal dekonjestanlar veya benzeri adrenerjik uyarıcıların kullanılmıyor olması dikkate alındı. Hasta sessiz bir odada en az 5 dakika istirahat ettikten sonra oturur pozisyonda KB ölçümüne başlandı. Erka marka cıvalı tansiyon ölçme cihazı ile ölçümler alındı. Ortalama kan basıncı= Diyastolik Kan Basıncı + (Sistolik Kan Basıncı- Diyastolik Kan Basıncı) / 3 formülü ile hesaplandı. Hastaların tedaviye başlanmadan önceki, tedavinin 1. ayındaki, 3. ayındaki ve 6. ayındaki sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı ve ortalama kan basıncı değerleri kaydedildi. Kan basıncı Ölçümleri hep aynı kişi tarafından yapıldı.

Glukoz ve lipid metabolizması değerlendirilmesi: Tüm hastalardan 3 haftalık yukarıda bahsedilen yaşam modifikasyonu uygulandıktan sonra plazma örnekleri alındı. Plazma örnekleri, 12 saatlik açlık periyodu sonrası, anjiyotet yardımı ile sol antekubital venden alınarak laboratuara gönderildi. Kan örneklerinden, Olympus marka test kitleri ile Olympus AU 2700 Otoanalizör (Olympus Optimal Co Ltd-Japon) cihazı kullanılarak serum glukoz, üre, kreatinin, total kolesterol, trigliserid, LDL kolesterol, VLDL kolesterol, HDL kolesterol ve elektrolit düzeyleri ölçümleri yapıldı. Aynı örneklerden serum insülin düzeyleri Immblite-2000 Hormon Analizatörü (Losangales. USA.) ile Immblite-2000 kiti kullanılarak kemilümmunesans yöntemi ile tayin edildi.

İnsülin rezistansı: HOMA formülünden [HOMA 12 = Açlık insülin (µÜ/mlt)xAçlık kan şekeri (mmol/l)/22.5] hesaplandı (8).

Elektrokardiyografi: Tüm vakalara Nihon Kohden marka Elektrokardiyografi (EKG) cihazı ile rutin 12 kanallı standart EKG kaydı alındı ve EKG'de sol ventrikül hipertrofisi kriterlerini gösteren Romhilt-Estes puan sistemine göre değerlendirildi (9).

Ekokardiyografi: Hastaların tamamına kardiyoloji kliniğinde aynı kardiyolog tarafından Acuson Sequa 512 marka, 3.2MHz yetişkin probe ile hastalara sol yan supin pozisyonunda transtorasik ekokardiyografi yapıldı. Parasternal uzun aks, kısa aks, apikal dört boşluk ve iki boşluk görüntüleri alınarak M-mode, B mode ve pulse wave doppler yöntemi ile sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonları değerlendirildi. Arka duvar kalınlığı, interventriküler septum

kalınlığı, sol ventrikül sistol sonu çapı ve sol ventrikül diyastol sonu çapı, E/A oranları ve izovolumetrik gevşeme zamanı (IVRT) deselerasyon zamanı (DT) ölçüldü. Amerikan Ekokardiyografi Cemiyetinin önerdiği şekilde, sol ventrikül kitlesi ve kitle indeksi Devereux metoduna göre hesaplandı (10).

Buna göre;

$$SVK=1.04((\dot{V}SK+SVDS\dot{C}+ADK)3-SVDS\dot{C}3:)-13.6 \text{ (gr)}$$

$$SVKI=SVK/ \text{ vücut yüzey alanı (gr/m}^2\text{)}$$

Sol ventrikül kitlesi vücut yüzey alanına bölünerek "sol ventrikül kitle indeksi" hesaplandı. Sol ventrikül kitle indeksinin üst sınırı erkeklerde 134g/m², kadınlarda 110g/m² olarak kabul edildi (11). Bu rakamların üzerine sahip kişilerde "sol ventrikül hipertrofisi" tanısı kondu.

Sol ventrikül diyastolik fonksiyonları: Pulsed-wave doppler ile transmitral akım velositesinden pik erken diyastolik akım (Evel), pik geç diyastolik akım (Avel) hızları, deselerasyon zamanı (DT) ve izovolumetrik relaksasyon zamanı (IVRT) ölçümleri yapıldı; E/A oranı hesaplandı. Evel<Avel ve IVRT>100 msn olması, DT>250 msn diyastolik disfonksiyon olarak kabul edildi (12).

Üç haftalık tuz kısıtlaması sonrası bazal KB, glukoz-lipid metabolizma parametreleri ve ekokardiyografi aracılığı ile sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonları hesaplanan 40 hastaya 5 mg/gün nebivolol ve 40 hastaya da 80mg/gün telmisartan başlandı. Hastalar tedaviye başlandıktan sonra 10. günde KB kontrolü için polikliniğe çağrıldı. Birinci ayda tuzdan fakir diyetle uyup uymadığını kontrol için tekrar 24 saatlik idrarda Na⁺ ve K⁺ itrahına bakıldı ve diyetle uymayanlar çalışma dışında bırakıldı.

Üçüncü ve altıncı ayın sonunda hastalara tuzdan fakir diyetle uyum kontrolü yapıldıktan sonra yukarıda bahsedilen kurallara uygun olarak kan basıncı ölçümleri tekrarlanarak kaydedildi. On iki saatlik açlık periyodu sonrasında alınan kan örneklerinden glukoz, total kolesterol, trigliserid, LDL kolesterol, HDL kolesterol ve insülin ölçümleri yapıldı. HOMA formülü ile IR hesaplandı. Her hastada EKG ve

Tablo 1. Hastaların demografik, klinik ve hemodinamik özellikleri.

Parametreler	Nebivolol Grubu Ortalama ± SD (n)	Telmisartan Grubu Ortalama ± SD (n)
Yaş(y)	50.6±9.89 (50)	49.77±10.03 (50)
Vücut Kitle İndeksi (kg/m ²)	27.78±4.3	28.62±3.94
Cinsiyet (E / K)	%44 (22) / %56 (28)	%36 (18) / %64 (32)
Sigara İçimi (Evet / Hayır)	%58 (29) / %42 (21)	%32 (16) / %68 (34)
Hiperlipidemi (Var/Yok)	%62 (31) / %19 (38)	%48 (24) / %26 (52)
Genetik (Evet/Hayır)	%28 (14) / %72 (36)	%22 (11) / %78 (39)
Kalp Hızı (atım/dakikada)	72±5.4	74±6.1
Sistolik Kan Basıncı-1 (mmHg)	154.7±13.3	154.1±5.2
Diyastolik kan basıncı-1 (mmHg)	93.2±8.4	93.7±2.4
Ortalama Kan Basıncı-1 (mmHg)	108.1±9.6	108.8±2.2
SVK (gr)	212.9±36.7	214.9±29.7
SVKI (gr/m ²)	110.9±17.7	112.1±15.9
E _{velositesi} /A _{velositesi}	0,95±0,3	0,96±0.17
IVRT (ms)	128.6±15.3	128.1±17
DT (ms)	266.3±38.3	264.3±35.5

E: Erkek, K: Kadın, p> 0.05

ekokardiyografi tetkikleri tekrarlanarak sol ventrikül kitle, kitle indeksi, sistolik ve diyastolik fonksiyon değişimleri kaydedildi. Yan etki parametrelerinin değerlendirilmesi yapıldı.

Nebivolol ve telmisartan alan hastaların bütün değerleri; tedavi öncesi ve tedavi sonrası birbirleri ile karşılaştırıldı. Nebivolol ve telmisartan tedavisinin; sistolik, diyastolik ve ortalama kan basıncı üzerine olan etkileri, glukoz ve lipid metabolizmasına etkileri, insülin rezistansına ve sol ventrikül sistolik, diyastolik fonksiyonunu gösteren parametrelere etkileri ve sol ventrikül hipertrofisi üzerine olan etkileri incelendi.

İstatistiksel değerlendirme: İstatistikî verilerin değerlendirilmesi bilgisayar ortamında, SPSS 11.00 paket programında yapıldı. Genel tanımlayıcı özellikler ortalama ± standart sapma (SD) olarak değerlendirildi. Gruplar arasında ki cinsiyet ve risk faktörlerini karşılaştırılması chi-kare testi ile değerlendirildi. Gruplar arasındaki bazal ikili değerleri arasındaki anlamlılık ve korelasyonları student t testi ile değerlendirildi. Nebivolol ve telmisartanın kan basıncı lipid ve glukoz metabolizması ve sol ventrikül diyastolik fonksiyonları ve hipertrofisi üzerine etkileri paired t testi ile değerlendirildi. En düşük anlamlılık düzeyi olarak p<0.05 kabul edildi.

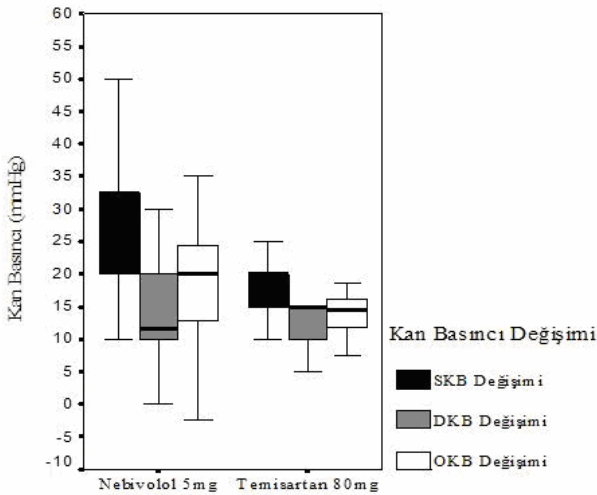
BULGULAR

Çalışmayı tamamlayan 100 hastanın 50 (%50) kadın, 50 (%50) erkekti. Çalışmaya alınan 50 hastaya nebivolol ve 50 hastaya da telmisartan verildi. Yaş ortalaması 50.1±9.9 (Nebivolol grubunun yaş ortalaması 50.6±9.8 Telmisartan grubunun yaş ortalaması 49.7±10) idi. Her iki grup hastalarında bazal demografik özellikleri bakımından istatistiksel açıdan anlamlı fark yok idi (p>0.05). Çalışmaya alınan hasta grubu ile ilgili ayrıntılı demografik veriler tablo 1'de verilmiştir. Nebivolol grubunun başlangıç ortalama, sistolik kan basıncı 154.7±13.3 mmHg, diyastolik kan basıncı 93.2±8.4 mmHg ve ortalama kan basıncı 108.1±9.6 mmHg, telmisartan grubunun sistolik kan basıncı 154.1±5.2 mmHg, diyastolik kan basıncı 93.7±2.4 mmHg ve ortalama kan basıncı 108.8±2.2 mmHg idi (tablo 1).

Tablo 2. Tedavi öncesi ve sonrası hemodinamik, biyokimyasal ve ekokardiografik verilerin karşılaştırılması.

Parametreler	Nebivolol grubu		Telmisartan grubu		P değeri
	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	
SKB (mmHg)	154.7±13.3	126.4±7.6	154.1±5.2	134.7±6.1	p<0.05
DKB (mmHg)	93.2±8.4	79.8±4.8	93.75±2.4	81.87±4	p<0.05
OKB (mmHg)	108.1±9.6	88.8±6.8	108.8±2.2	95.3±3.5	p<0.05
Kalp hızı (atım/dk)	72±5.4	68±6.9	74±6.1	72±4.8	p>0.05
AKŞ (mg/dl)	99.3±13.8	100.5±14.6	95.87±13	98.1±12.1	p>0.05
T.Kolesterol (mg/dl)	200±46	201.9±45	210.8±4.5	195.9±35.6	*
TG (mg/dl)	207.7±108.5	195.7±71.3	137.6±73.9	130.2±60.4	p>0.05
HDL-K (mg/dl)	44.6±9.6	48.2±9.6	45.9±11.4	50.8±12.6	p<0.05
LDL-K (mg/dl)	138.7±42.8	134.3±35.6	117.8±25.8	115±29.8	p>0.05
İnsülin (unu/ml)	14.18 ± 11.58	15.02±7.6	10.78±5.02	11.36±5.67	p>0.05
İR	3.27±2.15	3.72±2.02	2.56±1.3	2.72±1.52	p>0.05
SVK (gr)	212.9±36.7	191,1±28.3	214.9±29.7	198.6±21.7	p<0.05
SVKI (gr/m ²)	110.9±17.7	99.5±11.3	112.1±15.9	105.5±20.1	p<0.05
E _{velositesi} /A _{velositesi}	0,95±0,3	1,07±0,23	0,96±0,17	1,03±0,17	p<0.05
IVRT (ms)	128.6±15.3	113±9.6	128.1±17	117.3±10.4	p<0.05
DT (ms)	266.3±38.3	218.9±29.5	264.3±35.5	232.2±38.7	p<0.05

SKB: Sistolik kan basıncı, **DKB:** Diyastolik kan basıncı, **SKB:** Sistolik kan basıncı, **AKŞ:** Açlık kan şekeri, **TG:** Trigliserid, **HDL-K:** HDL-Kolesterol, **LDL-K:** LDL-Kolesterol, **İR:** İnsülin rezistansı, **SVK:** Sol ventrikül kitlesi, **SVKI:** Sol ventrikül kitle indeksi, **İVS:** İnterventriküler septum, **DT:** Deselerasyon zamanı, **IVRT:** İzovolümetrik relaksasyon zamanı. **P değeri:** Tedavi öncesi ve sonrası değerlerin karşılaştırılması *Nebivolol grubunda p>0.05, Telmisartan grubunda p<0.05.

**Şekil 1.** Tedavi öncesi ve sonrası kan basıncı değişimlerinin karşılaştırılması.

SKB: Ortalama sistolik kan basıncı değeri, **DKB:** Ortalama diyastolik kan basıncı değeri, **OKB:** Ortalama kan basıncı değeri,

Çalışmaya alınan her iki hasta grubunun bazal değerleri bakımından istatistiksel yönden anlamlı fark yok idi (p>0.05). Hastaların bazal ölçüm değerleri tablo 1'de verilmiştir. Hafif ve orta şiddette esansiyel hipertansiyon tanısı alan hastalara 5mg/gün nebivolol veya 80mg/gün telmisartan başlandı. Tedavi öncesi ve tedaviden altı ay sonraki hasta verileri tablo 2'de verilmiştir.

Takiplere gelen ve çalışmayı tamamlayan 100 hipertansif hastanın yapılan başlangıç ekokardiografilerinde belirlenen sol ventrikül kitle indeksine göre sol ventrikül hipertrofisi sıklığı %45 idi. Ekokardiografik olarak romhilt estes puanlama sistemine göre vakaların %32 sol ventrikül hipertrofisi vardı. Ekokardiografi altın standart olarak alındığında; ekokardiografi ve elektrokardiografi sol

ventrikül hipertrofisi için romhilt estes puan sistemine göre karşılaştırıldı. Elektrokardiyografide Romhilt estes puan

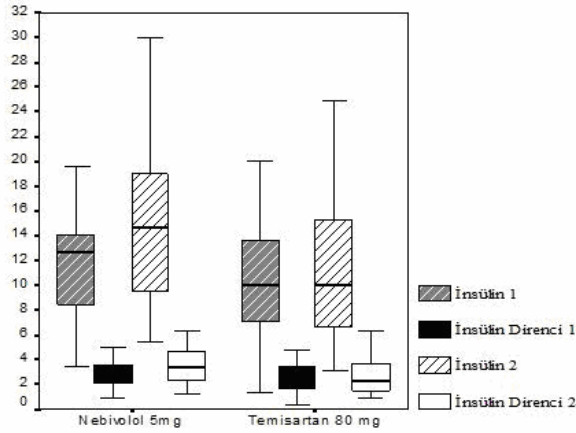
sistemine göre; ekokardiografisinde SVH saptanan hastalarda pozitif prediktivitesi %32, negatif prediktivitesi %45 idi.

Nebivolol grubunda sistolik kan basıncı 154.7±13.3 mmHg'dan 126.4±7.6 mmHg'a (p=0.001), diyastolik kan basıncında 93.2±8.4 mmHg'dan 79.8±4.8 mmHg'a (p=0.001), ortalama kan basıncında 108.1±9.6 mmHg'dan 88.8±6.8 mmHg'a (p=0.001) kadar düşme izlendi. Telmisartan grubunda ise, sistolik kan basıncı 154.1 ±5.2 mmHg'dan 134.7±6.1 mmHg'a (p=0.001), diyastolik kan basıncında 93.7±2.4 mmHg'dan 81.8±4 mmHg'a (p=0.001), ortalama kan basıncında 108.8±2.2 mmHg'dan 95.3±3.5 mmHg'a (p=0.001) kadar düşme izlendi. Her iki grupta da altı aylık tedavi sonrasında hem nebivolol, hem de telmisartan istatistiksel olarak anlamlı olumlu kan basıncı değişikliği sağlamıştır. Tedavi öncesi ve sonrası grupların kan basınçlarının karşılaştırılması tablo 2'de gösterilmiştir.

Nebivolol grubunda sistolik kan basıncının düşme oranı 28.3±13.6 mmHg (%17.82) iken, telmisartan grubunda 19.3±7.3 mmHg (%12.49) (p=0.003) idi. Diyastolik kan basıncında nebivolol grubunda 13.4±8.3 mmHg (%13.78) iken, telmisartan grubunda 11.8±4.3 mmHg (%12.62) (p=0.001) idi. Ortalama kan basıncında nebivolol grubunda 19.2±9.6 mmHg (%17.36) iken, telmisartan grubunda ise, 13.5±3.6 mmHg (%12.41) (p=0.003) idi. Nebivolol ve telmisartan tedavisi sonunda nebivolol sistolik, diyastolik ve ortalama kan basıncını istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha fazla düşürmüştür (şekil-1).

Nebivolol grubunda glukoz metabolizmasında; açlık kan şekeri 99.3±13.8 mg/dl'den 100.5±14.6 mg/dl'e (p=0.55), açlık insülin seviyesi 14.18 ± 11.58 unu/ml'den 15.02±7.68 unu/ml'e (p=0.47), insülin direncinde 3,27±2,15'den 3.72±2.02'ye (p=0.13) değişim gözlemlendi. Telmisartan grubunda ise, açlık kan şekeri 95.8±13 mg/dl'den 98.1±12.1 mg/dl'e (p=0.35), açlık insülin seviyesi 10.78±5.02 unu/ml'den 11.36±5.67 unu/ml'e (p=0.39), insülin direncinde 2.56±1.3'den 2.72±1.52'ye (p=0.34) değişim gözlemlendi. Sonuç olarak

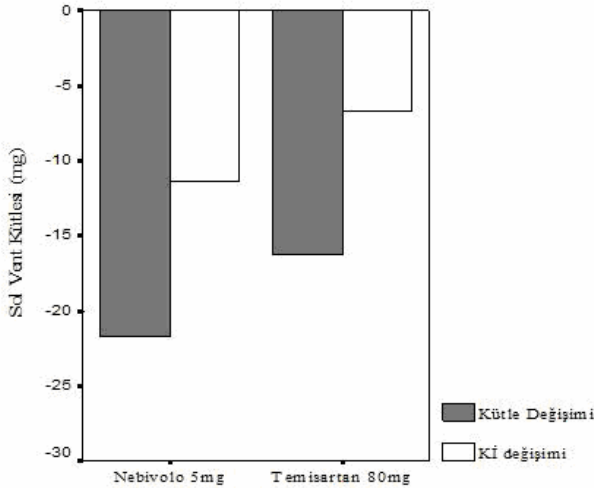
neбиволol ve telmisartanın glüköz metabolizması üzerine nötr etkileri olduğunu bulduk (tablo-2, şekil-2).



Şekil 2. Tedavi öncesi ve sonrası hastalarda insülin ve insülin direncinin karşılaştırılması.

İnsülin (unu/ml) 1: Bazal insülin seviyesi, **IR1:** HOMA formülüne göre bazal insülin rezistansı,

İnsülin (unu/ml) 2: Altıncı ay insülin seviyesi, **IR6:** HOMA formülüne göre Altıncı aydaki insülin rezistansı



Kİ değişimi: Sol ventrikül kitle indeksi değişimi (mg/m²)

Şekil 3. Tedavi sonrası sol ventrikül kitle ve kitle indeksi değişimi.

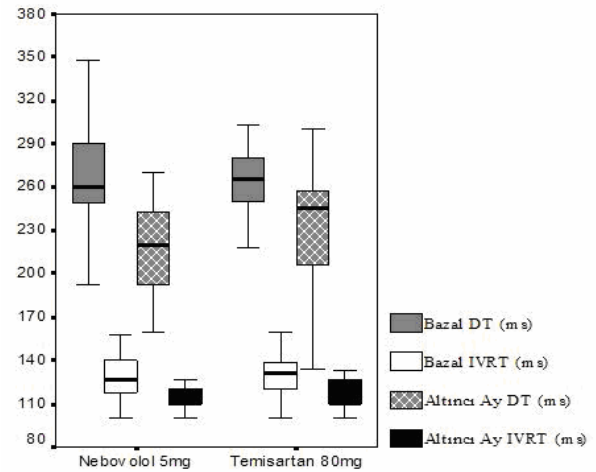
Nebivolol ve telmisartanın tedavi süresince lipid parametreleri üzerine etkisini, total kolesterol, HDL kolesterol, LDL kolesterol ve trigliserid değişimlerine bakarak irdeledik. Nebivolol grubunda total kolesterol 200±46 mg/dl'den 201.9±45 mg/dl'e (p=0.79), HDL kolesterol 44.6±9.6 mg/dl'den 48.2±9.6 mg/dl'e (p=0.008), LDL kolesterol 138.7±42.8 mg/dl'den 134.3±35.6 mg/dl'e (p=0.46), Trigliserid 207.7±108.5'den 195.7±71.3'e (p=0.45) değişim gösterdi. Telmisartan grubunda ise, total kolesterol 210.8±4.5 mg/dl'den 195.9±35.6 mg/dl'e (p=0.008), HDL kolesterol 45.9±11.4 mg/dl'den 50.8±12.6 mg/dl'e (p=0.006), LDL kolesterol 117.8±25.8 mg/dl'den 115±29.8 mg/dl'e (p=0.50), Trigliserid 137.6±73.9 mg/dl'den 130.2±60.4' mg/dl'e (p=0.41) değişim gösterdi. Sonuçta neбиволol tedavisi, HDL

kolesterolde istatistiksel açıdan anlamlı artış oluştururken, total kolesterolde, LDL kolesterol ve trigliserid üzerindeki değişimler istatistiksel açıdan anlamsız idi. Telmisartan tedavisi sonrasında ise, total kolesterol ve HDL-kolesterolde istatistiksel olarak anlamlı düzeltilmeler görülürken, LDL-kolesterol ve trigliseride değişim istatistiksel olarak anlamsız değişim izledik. Nebivolol grubundaki HDL-kolesteroldeki olumlu düzeltme hastaların düzenli egzersiz ve diyet programına uymalarına bağladık.

Nebivolol grubunda sol ventrikül kitlesi 212.9±36.7 gr' dan 191.1±28.3 gr' a geriledi (p<0.05), sol ventrikül kitle indeksi 110.9±17.7 gr/m²'den 99.5±11.3 gr/m²'e geriledi (p<0.05). Sol ventrikül kitlesinde ortalama 21.7 gr (%8.7), sol ventrikül kitle indeksinde ortalama 11.3 gr/m² (%8.9) azalma izlendi. Telmisartan grubunda ise, sol ventrikül kitlesi 214.9±29.7 gr' dan 198.6±21.7 gr' a geriledi (p<0.05), sol ventrikül kitle indeksi 112.1±15.9 gr/m²'den 105.5±20.1 gr/m²'e geriledi. Sol ventrikül kitlesinde ortalama 16.3 gr (%6.4), sol ventrikül kitle indeksinde ortalama 6.62 gr/m² (%4.9) azalma izlendi (p<0.05) (şekil-3).

Nebivolol grubunda bazal Evelositesi/Avelositesi 0.95±0.3 iken tedavi sonrasında Evelositesi/Avelositesi 1.07±0.23 (p=0.018) olarak bulduk. Telmisartan grubunda ise, bazal Evelositesi/Avelositesi 0.96±0.17 iken tedavi sonrasında Evelositesi/Avelositesi 1.03±0.17 (p=0.01) olarak bulduk (tablo-2).

Nebivolol grubunda IVRT değerleri 128.6±15.3 ms' den 113±9.6 ms'e [ortalama 15.6 ms (%10.8)] azaldı (p=0.001). Telmisartan grubunda ise, IVRT değerleri 128.1±17 ms' den 117.3±10.4 ms'e [ortalama 10.82 ms (%7.1)] azaldı (p=0.001). Nebivolol grubunda DT değerleri 266.3±38.3 ms' den 218.9±29.5 ms'e [ortalama 47.4 ms (%16.9)] azaldı (p=0.001). Telmisartan grubunda ise, DT değerleri 264.3±35.5 ms' den 232.2±38.7 ms'e [ortalama 32.1 ms (%11.4)] azaldı (p=0.001) (şekil-4).



Şekil 4. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası DT ve İVRT'nin karşılaştırılması.

DT 1: Bazal deselerasyon zamanı, **İVRT 1:** Bazal izovolümetrik relaksasyon zamanı, **DT 2:** Altıncı ay deselerasyon zamanı, **İVRT 2:** Altıncı ay izovolümetrik relaksasyon zamanı

Nebivolol grubunda bazal kalp hızı 72±5.4 atım/dk dan 68±6.9 atım/dk'ya (P>0.05) gerilerken, telmisartan grubunda

kalp hızı ise, 74 ± 6.1 atım/dk dan 72 ± 4.8 atım/dk'ya ($p > 0.05$) geriledi.

Sonuçta nebivolol ve telmisartan'ın sol ventrikül diyastolik fonksiyonlarında istatistiksel olarak anlamlı bulunan düzelmeye neden olduğunu gösterdik (tablo-2).

Yan etki değerlendirilmesi: Nebivolol alan her hasta bradikardi, hipotansiyon, empotans, baş ağrısı, baş dönmesi, yorgunluk parestezi, diyare, konstipasyon, bulantı, dispne ve ödem açısından rutin ziyaretlerde sorgulandı. Çalışma süresince herhangi bir yan etki ya da yan etkiye bağlı ilaç kullanımını bırakma vakası olmadı. Nebivolol kullanımına bağlı serum hematolojik ve biyokimyasal parametrelerde patolojik bir değişim izlenmedi.

Telmisartan alan Her hasta öksürük, anjiyoödem, ortostatik hipotansiyon, diyare, uykusuzluk, kramplar, döküntü ve anksiyete açısından rutin ziyaretlerde sorgulandı. Çalışma süresince herhangi bir yan etki ya da yan etkiye bağlı ilaç kullanımını bırakma olgusu olmadı. Telmisartan kullanımına bağlı serum üre, kreatinin ve hematolojik parametrelerde patolojik bir değişim gözlenmedi

TARTIŞMA

Hipertansiyonun neden olduğu hedef organ hasarı toplumda önemli sağlık problemidir. Hipertansiyon seyrinde, %50 kardiyak, %30 serebrovasküler, %5-10'u ise böbrek hastalıkları ile ilişkili hedef organ hasarı gelişebilir (13,14). Hedef organ hasarının gelişiminde kan basıncı yüksekliğine eşlik eden glukoz ve lipid metabolizma bozuklukları önemli rol oynar. Kan basıncı kontrolünün yanında glukoz ve lipid metabolizma bozukluklarını da düzeltmek modern antihipertansif tedavinin ana hedefidir. Yeni bir antihipertansif ilaç olan nebivolol ve telmisartanın hedef organ hasarı ve yeniden şekillenme üzerine olan etkilerini bu çalışmada ile irdeledik.

Beta blokörlerin; plazma trigliserid seviyesini artırıcı ve HDL seviyesini azaltıcı, egzersiz kapasitesini kısıtlaması, seksüel empotans ve libidononun azalması gibi olumsuz etkileri bilinmektedir (15,16). Nebivolol'un ise diğer beta-blokerlerden daha iyi tolere edildiği ve yan etkisinin daha az olduğu bilinmektedir (15,17,18). Nebivolol nitrik oksit aracılı vazodilatasyon ve selektif beta-blokasyon etkisi ile etkin kan basıncı kontrolü sağlar (3). Nebivolol iyi tolere edilen ve güvenilir yeni bir antihipertansif ajandır (15,17). Bizim çalışmamızda nebivolol kullanan hastalarımızda yan etki izlemedik. Bulgularımız literatür ile uyumlu idi.

Telmisartan yağda çözünen, tetrazol olmayan anjiyotensin II tip 1 reseptör blokörüdür. Etkin ve güvenilir antihipertansif ilaçtır. Ayrıca insülin duyarlılığını artırarak [PPAR- γ 'yı aktive ederek] hipertansiyon oluşum mekanizması, hedef organ hasarı, lipid ve glukoz metabolizması üzerine olumlu etki eder (7). Öksürük, anjiyoödem, ortostatik hipotansiyon, diyare, uykusuzluk, kramp, döküntü, anksiyete, üre ve kreatinin yükselmesi gibi yan etkileri Telmisartan'ın temel güçsüzlüğüdür. Telmisartan kullanan hastalarımızda yan etki izlemedik.

Nebivolol'un etkin kan basıncı kontrolü sağladığı bilinmektedir (19,20). Mazza ve arkadaşlarının nebivolol ve amilodipinle karşılaştırmalı bir çalışmada; nebivolol kan basıncını amilodipin kadar etkili düşürmüş ve ek olarak sempatik aktiviteyi azaltma avantajının da olduğunu göstermişlerdir (21). Rosel ve arkadaşlarının nebivolol ve

lisinoprille yapılan karşılaştırmalı çalışmasında; nebivololun lisinoprille eşit antihipertansif etkinliği ve güvenilirliğinin olduğunu bildirmişlerdir (17). Hidroklorotiyazitle yapılan başka bir çalışmada ise, nebivolol daha etkin bulunmuştur (22). Çalışmamızda nebivolol kullanan hastalarımızda sistolik kan basıncında 28.32 mmHg (%17.82), diyastolik kan basıncında 13.4 mmHg (%13.78), ortalama kan basıncında ise, 19.28 mmHg (%17.36)'lık bir düşüş sağladık. Bulgularımız literatür bilgilerine göre biraz yüksektir. Bu ise yaşam modifikasyonuna uyumsuz hastaları çalışma dışı bırakmamıza ve hasta sayısının sınırlı olmasına bağlı olabilir.

Telmisartan'ın etkin kan basıncı kontrolü sağladığı bilinmektedir. Wienen ve arkadaşları (23) telmisartanın; sistolik kan basıncında 13.3 mmHg, diyastolik kan basıncında 9.8 mmHg'lık azalma sağladığını bildirmişlerdir. Neutel ve arkadaşları ise sistolik kan basıncında 11.9 mmHg ve diyastolik kan basıncında 9.7 mmHg azalma saptamışlardır. (24). Çalışmamızda telmisartan alan hastalarımızda, sistolik kan basıncında 19.37 mmHg (%12.49), diyastolik kan basıncında 11.87 mmHg (%12.62), ortalama kan basıncında ise, 13.53 mmHg (%12.41)'lık bir azalma izledik. Bulgularımız literatür ile uyumlu idi. Tedavi sürecinde saptadığımız kan basıncındaki azalma, literatür bilgilerine oranla biraz yüksekti. Bunun nedeni dozaj farklılıkları ya da yaşam modifikasyonu değişikliklerinin katı bir şekilde uygulanmasına, uyumsuz hastaların çalışma dışı bırakılmasına ve vaka sayısının sınırlı olmasına bağlı olabilir.

Çalışmamızda Nebivolol sistolik ($p=0.003$), diyastolik ($p=0.003$) ve ortalama ($p=0.003$) kan basıncı üzerine Telmisartan'a oranla istatistiksel olarak anlamlı daha fazla düşme sağlamıştır.

Nebivolol sol ventrikül diyastolik fonksiyonu gösteren parametreler (DT, İVRT, E/A oranı) ve sol ventrikül hipertrofisi üzerine olumlu etkisi gösterilmiştir (15,25,26). Fountoulaki ve arkadaşları, nebivololün DT ve İVRT üzerine etkisiz, sol ventrikül kitle indeksine ve Evelosite, Avelosite'ne olumlu etkisi olduğunu bildirmişlerdir (26). Bizim çalışmamızda ise, altı aylık 5 mg nebivolol tedavisi sonrasında sol ventrikül kitlesinde ortalama 21.77 gr (%8.7), sol ventrikül kitle indeksinde 11.34 gr/m² (%8.9), DT'de 47.45 ms (%16.9), İVRT'de 15.65 ms (%10.8), istatistiksel açıdan anlamlı ($p > 0.05$) azalma görüldü. E/A oranı ise, 0.95 ± 0.3 dan, 1.07 ± 0.23 'ye ($p=0.018$) arttı. Çalışmamız da nebivolol sol ventrikül hipertrofisi ve diyastolik fonksiyonları üzerine istatistiksel olarak anlamlı olumlu etkisi olduğunu izledik. Bulgularımız literatür bulguları ile uyumlu idi.

Telmisartan sol ventrikül hipertrofisini geriletmediği bilinmektedir (27-35). Birkaç çalışma ise sol ventrikül hipertrofisi üzerine olumsuz etkileri olduğunu bildirmişlerdir (34). Galzerano ve arkadaşları telmisartan ve karvedilolü benzer oranda kan basıncı düşmesi sağlamasına rağmen telmisartan, karvedilolden daha etkin sol ventrikül hipertrofisini geriletmediğini bildirmişlerdir (27). Bizim çalışmamızda ise, altı aylık 80 mg telmisartan tedavisi sonrasında sol ventrikül kitlesinde 16.3 gr (%6.4), sol ventrikül kitle indeksinde 6.62 gr/m² (%4.9), DT'de 32.1 ms (%11.4), İVRT'de ise 10.82 ms (%7.1), istatistiksel açıdan anlamlı ($p < 0,05$) azalma görüldü. E/A oranı ise, $0,96 \pm 0,17$ dan, $1,03 \pm 0,17$ 'e ($p=0,01$) düzeldi. Çalışmamız da telmisartan alan hastaların sol ventrikül hipertrofisi ve diyastolik fonksiyonları düzeltmiştir.

Anjiyotensin II'nin miyosit hücrelerini büyüttüğü, Aldosteronun ise kollagen içeriğinde artışına ve miyokart fibrozisi gelişimini artırdığı bilinmektedir (36). Bu yüzden hedeflerden biri Renin Anjiyotensin Aldosteron Sistemi (RAAS) olmalıdır. Telmisartan anjiyotensin II tip 1 (AT1) reseptörlerini bloke ederek AT2 reseptörlerinin aktive olmasını sağlarlar. Bu etkide hedef organ hasarından (sol ventrikül hipertrofisi ve diyastolik disfonksiyon) korumaya ek bir katkı sağladığı iddia edilmektedir (37). Galzerano ve arkadaşları Telmisartan'ın karvedilol ile karşılaştırmalı bir çalışmasında her iki ilaçta benzer kan basıncında düşme sağlanmasına rağmen, Telmisartan sol ventrikül kitle indeksinde daha fazla gerileme sağladığını göstermişlerdir (27). Bizim çalışmada ise, Nebivolol sistolik, diyastolik ve ortalama kan basınçlarında Telmisartan'a oranla daha fazla bir düşüş sağlamıştır. Ayrıca sol ventrikül hipertrofisi ve diyastolik fonksiyon bozukluklarında daha fazla düzelleme sağlamıştır. Çalışmamız esansiyel hipertansiyonlu hastalarda hedef organ hasarından korunmada kan basıncını düşürmedeki etkinliğinin ilacın kendine özgü avantajlarından daha önemli olduğu hipotezini desteklemektedir.

İnsülin direnci, sempatik sinir sisteminde aktivasyona, böbreklerde tuz tutulumuna, vasküler düz kas hücrelerinde Ca⁺⁺ birikimine ve RAAS'inde aktivasyona neden olarak hipertansiyon patogenezinde ve hedef organ hasarında önemli rol oynar (38). Baroreseptörlerin duyarısızlaşmasına ve vasküler düz kas hücrelerinin hipertrofiye olmasına neden olabilir (39). Kararsız anjina, miyokart enfarktüsü, ani ölüm, sol ventrikül hipertrofisi, diyastolik disfonksiyon gibi komplikasyonları artıran önemli risk faktörlerindedir (40-42). Beta-blokerlerin, glukoz metabolizmasının dengesini bozdukları bilinmektedir (44). Fagori ve arkadaşları nebiivololün insülin duyarlılığına herhangi bir olumsuz etkisi olmadığını bildirmişlerdir (43). Nebivololün geleneksel beta-blokerlerin aksine glukoz metabolizmasını bozmadığı gösterilmiştir (15). Bizde nebiivololün insülin duyarlılığına herhangi bir olumsuz etkisi olmadığını izledik.

Anjiyotensin reseptör blokörlerinin insülin duyarlılığını olumlu yönde etkileyerek hipertansiyon, metabolik sendrom, diyabet gelişiminde koruyucu rol oynaya bileceği bildirilmektedir (7,45-47). Telmisartan ise insüline duyarlılığı artıran ilaçlarında hedefi olan PPAR- γ 'ya kısmi agonist etki göstererek glukoz ve lipit metabolizmalarına olumlu etkilerini olduğu bildirilmiştir (7). Losartanın glukoz metabolizması üzerine etkisiz olduğunu bildiren çalışmalara vardır (48). Bizim çalışmamızda ise 80 mg/gün telmisartan tedavisi açlık insülin seviyelerine ve insülin direnci üzerine etkisiz olarak bulduk. Literatürde karşılaştığımız; ARB ile yapılan çalışmaların sonucunda, insülin rezistansı üzerine farklı sonuçlar bulunması;

araştırmalarda değişik ARB'nin kullanılması ya da tedavi protokollerindeki kullanım sürelerine bağlı olabilir. Ayrıca bilinen Anjiyotensin II reseptörlerinin fonksiyonlarının, henüz tam olarak anlaşılammış olması ve farklı ARB'lerin AT2, AT3 ve AT4 reseptörleri üzerinde farklı etkiler göstermesine bağlı olabilir. Çalışmamızdaki telmisartan alan hastaların sınırlı sayıda olmasına da bağlı olabilir.

Beta blokörlerin lipid metabolizması üzerine olumsuz etkilerinin olduğu bilinmektedir (15). Fagori ve arkadaşları nebiivololu plazma lipidleri üzerine etkisiz olduğunu bildirmişlerdir (44). Bizim çalışmamızda ise, nebiivololün lipid parametreleri üzerine olumsuz etkisi izlenmedi. Nebivolol tedavisi sonrasında, HDL kolesterolde istatistiksel açıdan anlamlı artış oluştururken, total kolesterolde, LDL kolesterol ve trigliserid üzerinde etkisiz olarak bulduk. Bizim bulgularımız lipit metabolizması üzerine nebiivololün literatür bilgileri ile uyumlu idi. HDL kolesterol üzerindeki olumlu değişim ve diğer lipit parametreleri üzerine etkisiz olmasının nedeni sıkı diyet rejimini uygulanması ve düzenli egzersiz yapılmasının sonucu veya vaka sayımızın yetersiz olmasına bağlı olabilir.

Telmisartanın lipid metabolizması üzerine olumlu etkilerinin olduğu bildirilmektedir. Derosa ve arkadaşları 6 ay telmisartan tedavisinin esansiyel hipertansiyonu olan 119 hastada total kolesterol, LDL kolesterol, trigliserid değerlerinde azalma olduğunu bildirmişlerdir (49,50). Bizim çalışmamızda ise, telmisartan 80mg/gün alan hastaların 6 aylık tedavi sonrası trigliserid ve LDL kolesterol üzerine nötr etkisi varken, total kolesterolde düşme ve HDL kolesterolde artış izledik. Bu bulgularımız ise literatür bilgileri ile uyumlu idi. Total kolesterol ve HDL kolesteroldeki bu olumlu düzelleme telmisartanın PPAR- γ 'e agonist etkisine bağlı olabilir.

Sonuç olarak bu çalışma, Nebivolol ve Telmisartan etkin kan basıncı kontrolü sağladığını göstermiştir. Her iki ilaçta sol ventrikül hipertrofisini azaltmış, diyastolik fonksiyonları düzeltmiştir. glukoz metabolizması üzerine ise her iki ilaçta etkisiz bulunmuştur. Telmisartan lipid metabolizmasını olumlu etkilemiştir. Nebivolol kan basıncı, diyastolik fonksiyonlar ve sol ventrikül kitlesi üzerine daha etkin olduğunu gözledik. Çalışmamız esansiyel hipertansiyon tedavisinde seçilecek ilacın, kan basıncı etkin düşürme özelliğinin, farmakokinetik özelliklerinden daha ön planda olması gerektiğini desteklemektedir.

Çalışmanın sınırlılıkları: Çalışmamızın en önemli sınırlılıkları hasta sayımızın az olması, ilaçların plazma tedavi edici konsantrasyonlarına bakılmaması, takiplerin ambulatuvar kan basıncı ölçümünün yapılmaması ve uzun dönem morbidite ve mortalite açısından hastalar izlenmemiş olmasıdır..

KAYNAKLAR

1. Report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation and treatment of High Blood Pressure (JNC-VI) Guidelines for the management of hypertension. Arch Intern Med 1997; 157: 2413-2466.
2. Andrew MD, Lip GYH, Blann D. Relation Endothelium, thrombogenesis, and haemorrhage in systemic hypertension to ethnicity and left ventricular hypertrophy. Am J Cardiol 1997; 80: 1566-1571.
3. Leysen JE, Pauwels PJ, Gommeren W, Lommen G, Janssen PAJ. The receptor binding profile of the new antihypertensive agent nebiivolol and its stereoisomers compared with various beta-adrenergic blockers. Eur Invest 1991; 3(suppl 1): 120-121.
4. Janssens WJ, Xhonneux R, Janssen PAJ. Animal pharmacology of Nebivolol. Drug Investigation 3 (Suppl. 1): 1991; 13-24.
5. Janssens WJ, Van de Water A, Xhonneux R, Reneman RS, Van Nueten JM, Janssen PA. Nebivolol is devoid of intrinsic sympathomimetic activity. Eur J Pharmacol 1989 Jan 2; 159: 89-95.
6. The sixth report of Joint International Committee on Prevention, Detection, Evaluation and treatment of high blood pressure; NIH Publication, November 1997.
7. Kurtz TW, Pravenec M. Antidiabetic mechanisms of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor

- antagonists: beyond the renin-angiotensin system. *J Hypertens* 2004; 22: 2253-2261.
8. Haffner SM, Miettinen H, Stern MP. The homeostasis model in the San Antonio Heart Study. *Diabetes Care* 1997 Jul; 20: 1087-1092.
 9. Castellanos A, Kessler KM, Myerburg RJ. The resting electrocardiogram. In Alexander RW, Schlant RC, Fuster V. *Hurst's The Heart*, volume 1, USA, The McGraw-Hill Companies, 9th edition, 1998; pp.371.
 10. Devereux RB. Method of recognition and assessment of left ventricular hypertrophy. *Medicographia* 1995; 17: 12.
 11. Devereux RB, De Simone G, Schussel CY. Echocardiographic left ventricular mass predicts risk of developing subsequent borderline hypertension. *Am Coll Cardiol* 1990; 15: 210-18.
 12. Garcia MJ, Thomas JD, Klein AL. New doppler echocardiographic applications for the study of diastolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 865-875.
 13. Andrew MD, Lip GYH, Blann D. Relation Endothelium, thrombogenesis, and haemorrhology in systemic hypertension to ethnicity and left ventricular hypertrophy. *Am J Cardiol* 1997; 80: 1566-1571.
 14. Gifford RWJ, Kirkendall W, O'Connor DT, Weidman W. Office evaluation of hypertension. A statement for health professionals by a writing group of the Council for High Blood Pressure Research, American Heart Association. *Circulation* 1989; 79: 721-731.
 15. Pessina AC. Metabolic effects and safety profile of nebivolol. *J Cardiovasc Pharmacol* 2001; 38 (Suppl 3): 33-35.
 16. Cockcroft JR, Chowieczyk PJ, Brett SE, Chen CP, Dupont AG, Van Nueten L, et al. Nebivolol vasodilates human forearm vasculature: evidence for an L-arginine/NO-dependent mechanism. *J Pharmacol Exp Ther* 1995; 274: 1067-1071.
 17. Rosei EA, Rizzoni D, Comini S, Boari G; Nebivolol-Lisinopril Study Group. Evaluation of the efficacy and tolerability of nebivolol versus lisinopril in the treatment of essential arterial hypertension: a randomized, multicentre, double-blind study. *Blood Press* 2003; 1(Suppl): 30-35.
 18. Van Nueten L, Rishoj Nielsen M, Vertommen C, Dupont AG, Robertson JJ. Nebivolol versus enalapril in essential hypertension: a long-term double-blind comparative trial. *Acta Clin Belg* 1999; 54: 19-25.
 19. Korlipara K, Van Nuetten L, Cornwell L. Nebivolol versus nifedipin in the treatment of essential hypertension. Multicenter international nebivolol trial Clinical research report NEBINT5 Beerac Belgium: Janssen Research Foundation: 1994.
 20. Van Bartel LMAB, Breed JGS, Joosten J, Kragten A, Lusterning FATH, Moolj JMV. Nebivolol in hypertension: a double blind placebo controlled multicenter study assessing its antihypertensive efficacy and impact on quality of life. *J Cardiovasc Pharmacol* 1993; 2: 856-862.
 21. Mazza A, Gil-Extremera B, Maldonato A, Toutouzas T, Pessina AC. Nebivolol vs amlodipine as first-line treatment of essential arterial hypertension in the elderly. *Blood Press* 2002; 11: 182-188.
 22. Lacourciere Y, Lefebvre J, Poirier L, Archambault F, Arnott W. Treatment of ambulatory hypertensives with nebivolol or hydrochlorothiazide alone and in combination. A randomized, double-blind, placebo-controlled, factorial-design trial. *Am J Hypertens* 1994; 7: 137-145.
 23. Wiene W, Entzeroth M, Jakobus CA. Neva Press, Branford, Connecticut Cardiovascular Drug 2000; 18: 127-154.
 24. Neutel JM, Smith DHG. Dose response and antihypertensive efficacy of the AT1 receptor antagonist Telmisartan in patients with mild to moderate hypertension. *Adv Ther* 1998; 15: 206-217.
 25. Nodari S, Metra M, Dei Cas L. Beta-blocker treatment of patients with diastolic heart failure and arterial hypertension. A prospective, randomized, comparison of the long-term effects of atenolol vs nebivolol. *Eur J Heart Fail* 2003; 5: 621-27.
 26. Fountoulaki K, Dimopoulos V, Giannakoulis J, Zintzaras E, Triposkiadis F. Left ventricular mass and mechanics in mild-to-moderate hypertension: effect of nebivolol versus telmisartan. *Am J Hypertens* 2005; 18: 171-177.
 27. Galzerano D, Tammaro P, del Visco L, Lama D, Galzerano A, Breglio R, Tuccillo B, Paolisso G, Capogrosso P. Three-dimensional echocardiographic and magnetic resonance assessment of the effect of telmisartan compared with carvedilol on left ventricular mass a multicenter, randomized, longitudinal study. *Am J Hypertens* 2005; 18: 1563-1569.
 28. Mattioli AV, Zennaro M, Bonatti S, Bonetti L, Mattioli G. Regression of left ventricular hypertrophy and improvement of diastolic function in hypertensive patients treated with telmisartan. *Int J Cardiol*. 2004; 97: 383-88.
 29. Tedesco MA, Ratti G, Aquino D, Limongelli G, di Salvo G, Mennella S, et al. Effects of losartan on hypertension and left ventricular mass : a long-term study. *J Hum Hypertens* 1998; 12: 505-510.
 30. Martina B, Dieterle T, Weinbacher M, Battegay E. Effects of losartan titrated to losartan/hydrochlorothiazide and amlodipine on left ventricular mass in patients with mild to moderate hypertension. A double-blind randomized controlled study. *Cardiology* 1999; 92: 110-114.
 31. Almazov VA, Shlyakhto EV, Konrady AO, Maccsimova TA, Zaharov DV, Rudomanov OG. Correction of hypertensive cardiac remodelling: comparison different antihypertensive therapies. *Med Sci Monit* 2000; 6: 309-313.
 32. Panov AV, Conrady AO, Usatchev NI, Kruticov AN, Polunicheva EV. Long term treatment and cardiac structure in patients with essential hypertension. 4th Int Symp on Angiotensin II Antagonism, London, 3-5 Apr 2001.
 33. Mattioli AV, Fontanesi L, Bonatti S. Effects of regression of left ventricular hypertrophy on diastolic function in hypertensive patients. *Am J Hypertens* 2002; 15: 44-49.
 34. Ivanova OV, Sergakova LM, Chernova NA, Rogoza AN, Korpov YA. Telmisartan monotherapy in patients with mild-to-moderate essential hypertension: ambulatory blood pressure monitoring and echocardiographic evaluation. 11th Eur Mtg on Hypertension, Milan, 15-19 Jun 2001 *J Hypertens*; 19(Suppl2) pp.270.
 35. Malmqvist K, Kahan T, Edner M, Held C, Hagg A, Lind L, et al. Regression of left ventricular hypertrophy in human hypertension with irbesartan. *J Hypertens* 2001; 19: 1167-1176.
 36. Burlew BS, Weber KT. Connective tissue and the heart. Functional significance and regulatory mechanisms. *Cardiol Clin* 2000; 18: 435-442.
 37. Neutel J, Smith DH. Evaluation of angiotensin II receptor blockers for 24-hour blood pressure control: meta-analysis of a clinical database. *J Clin Hypertens* 2003; 5: 58-63.
 38. Shimamoto K. Insulin resistance syndrome and hypertension. *Hokkaido Igaku Zasshi* 2000; 75: 9-14.
 39. Olsen MH, Fossum E, Hjerkin E, Wachtell K, Hoieggan A, Nesbitt SD, et al. Relative influence of insulin resistance versus blood pressure on vascular changes in longstanding hypertension. ICARUS, a LIFE sub study. *Insulin Carotids US Scandinavia. J Hypertens* 2000; 18: 75-81.

40. Paternostro G, Pagano D, Gneccchi-Ruscione T, Bonser RS, Camici PG. Insulin resistance in patients with cardiac hypertrophy. *Cardiovasc Res* 1999; 42: 246-253.
41. Messerli FH, Aepfelbacher FC. Hypertension and left ventricular hypertrophy. *Cardiol Clin* 1995; 13: 549-557.
42. Leonetti G., Cuspidi C. Hypertension and coronary hearth dissease in. Kaplan NM ed. *Metabolic aspects of hypertension*. London Science Press 1994; 5: 1-5.
43. Fogari R, Zoppi A, Lazzari P, Mugellini A, Lusardi P, Preti 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* 1997 Nov; 11: 753-757.
44. Weidmann P, Uehlinger DE, Gerber A. Antihypertensive treatment and serum lipoproteins. *J Hypertens*.1985; 3: 297-306.
45. Chov L, De Gasparo M , Levens N. Improved glucose metabolism following blockade of angiotensin converting enzyme but not angiotensin AT1 receptors. *Eur J Pharmacol* 1995; 282: 77-86.
46. Higashiura K, Ura N, Miyazaki Y, Shimamoto K. Effect of an angiotensin II receptor antagonist, candesartan, on insulin resistance and pressor mechanisms in essential hypertension. *J Hum Hypertens* 1999; 13 Suppl 1: 71-74.
47. Ura N, Higashiura K, Shimamoto K. The mechanisms of insulin sensitivity improving effects of angiotensin converting enzyme inhibitor. *Immunopharmacology* 1999; 44: 153-159.
48. Caldiz CI, de Cingolani GE. Insulin resistance in adipocytes from spontaneously hypertensive rats: effect of long term treatment with enapril and losartan. *Metabolism* 1999; 48: 1041-1046.
49. Derosa G, Ragonesi PD, Mugellini A, Ciccarelli L, Fogari R. Effects of telmisartan compared with eprosartan on blood pressure control, glucose metabolism and lipid profile in hypertensive, type 2 diabetic patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled 12-month study. *Hypertens Res*. 2004; 27: 457-464.
50. Miura Y, Yamamoto N, Tsunekawa S, Taguchi S, Eguchi Y, Ozaki N, Oiso Y Replacement of valsartan and candesartan by telmisartan in hypertensive patients with type 2 diabetes: metabolic and antiatherogenic consequences. *Diabetes Care* 2005; 28: 757-758.

Kabul Tarihi: 05.04.2006