

**T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**HİPERTANSİYONA BAĞLI SOL VENTRİKÜL HİPERTROFİSİ
ÜZERİNE NEBİVOLOL, KARVEDİLOL VE İRBESARTAN'IN
ETKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Hüsnü Değirmenci

TEZ YÖNETİCİSİ

Prof. Dr. Mahmut AÇIKEL

Uzmanlık Tezi

ERZURUM-2011

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	i
ONAY	ii
ÖZET	iii
ABSTRACT	v
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1. Hipertansiyon	3
2.1.1. Hipertansiyonun Tanımı, Ölçümü ve Sınıflandırması	3
2.1.2. Sıklık ve Etiyoloji	3
2.2. Sol Ventrikül Hipertrofisi	4
2.2.1. Sol Ventrikül Hipertrofisinde Patofizyoloji ve Etiyoloji	4
2.2.2. Sol Ventrikül Hipertrofisinde Tanı Yöntemleri	5
2.2.3. Sol Ventrikül Hipertrofisinin Klinik Önemi	7
2.2.4. Sol Ventrikül Hipertrofisi Üzerine Antihipertansif Tedavinin Etkisi.....	8
2.3. Hipertansiyonda Farmakolojik Tedavi.....	10
2.3.1. Yeni Kuşak Beta Blokerler	10
2.3.2. Anjiyotensin II reseptör blokerleri.....	14
3.METOD	17
3.1. Çalışma Dizaynı.....	17
3.2. Değerlendirmeler ve Tanımlamalar	17
3.3. Değerlendirme ve İstatistiksel Analiz	18
4.BULGULAR	19
4.1. Demografik ve Klinik Özellikler	19
4.2. Tedavi gruplarının zamana bağlı olarak klinik ve ekokardiyografik değişiklikleri.....	19
5.TARTIŞMA	28
6.SONUÇ	35
7.KAYNAKLAR	36

ONAY

Kardiyoloji Anabilim Dalı araştırma görevlilerinden Dr. Hüsnu DEĞİRMENCİ'nin **“Hipertansiyona Bağlı Sol Ventrikül Hipertrofisi Üzerine Nebivolol, Karvedilol ve İrbesartanın Etkilerini Değerlendirilmesi”** konulu tez çalışması Fakültemiz Etik Kurulunun 26.06.2009 tarih, 6 sayılı oturum ve 205 nolu kararı ve Dahili Tıp Bilimleri Bölüm Kurulunun 04.05.2011 tarih, 2 sayılı oturum ve 18 nolu kararı ile uygun görülmüştür.

ÖZET

**HİPERTANSİYONA BAĞLI SOL VENTRİKÜL HİPERTROFİSİ ÜZERİNE
NEBİVOLOL, KARVEDİLOL VE İRBESARTAN'IN
ETKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Giriş ve Amaç: Hipertansiyona bağlı sol ventrikül hipertrofisi (SVH)'nin geriletilmesi üzerine antihipertansif tedaviler arasında en fazla olumlu etkiyi Anjiyotensin reseptör blokerleri (ARB)'nin gösterdiği, klasik beta blokerlerin ise en zayıf etkiye sahip olduğu bildirilmiştir. Diğer taraftan, nebivolol ve karvedilol gibi yeni kuşak beta blokerlerin SVH üzerine olumlu etkileri olduğu birkaç çalışmada gösterilmiştir. Bununla birlikte, yeni kuşak beta blokerleri SVH üzerine etkisini ARB'ler ile karşılaştıran çalışmalar çok az ve yetersizdir. Bu çalışmadaki amacımız yeni kuşak beta blokerlerin bir ARB olan irbesartan kadar SVH üzerine etkisinin olup olmadığını, karvedilol ve nebivolol tedavi grupları arasında bu bakımdan fark olup olmadığını araştırmak, son olarak da her üç tedavi grubunun SVH üzerine olası anlamlı etkilerinin ne zaman başladığını tespit etmek idi.

Metod: Bu çalışma klinik, prospektif kohort çalışmasıdır. Çalışmaya Avrupa Kalp Derneği (ESC)'ye göre Evre 1 ya da 2 hipertansiyonu olup antihipertansif tedavi almayan ve ekokardiyografik olarak SVH saptanan 85 hasta (ortalama yaş: 56.6±9.6 yıl) alındı. Hastalar irbesartan (n=28), nebivolol (n=25) ve karvedilol (n=32) olarak 3 ayrı tedavi grubuna ayrıldı. Ekokardiyografik ölçümler ve değerlendirmeler hastaların aldığı tedaviye kör başka bir kişi tarafından yapıldı. Hastaların klinik ve ekokardiyografik olarak tedaviden 3, 6 ve 12 ay sonra tekrar değerlendirildi. Sol ventrikül kitlesi (SVK) ölçümünde Devereoux formülü kullanıldı ve sol ventrikül kitle indeksi (SVKİ) hesaplandı. SVKİ'nin erkeklerde $\geq 125 \text{ g/m}^2$, kadınlarda $\geq 110 \text{ g/m}^2$ olması SVH olarak kabul edildi.

Bulgular: Her 3 tedavi grubu arasında başlangıç SVKİ ve diğer parametreler açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$). İrbesartan ve karvedilol grubunda SVKİ'deki azalma başlangıçtan 3 ay sonra anlamlı değilken ($p>0.05$), 6 ve 12 ay (sırasıyla $p<0,0001$) sonra ölçülen değerler anlamlı idi. Nebivolol grubunda SVKİ'deki azalma başlangıçtan 3, 6 ve 12 ay sonra anlamlı idi (sırasıyla $p<0,0001$). Her üç grup arasında SVKİ açısından 3. ve 6. aylarda anlamlı fark yokken ($p>0.05$), 12.ay ölçümlerinde ise anlamlı fark mevcuttu [İrbesartan ($134,2\pm 11,0 \text{ g/m}^2$) ve

nebivolol ($125,6 \pm 15,5 \text{ g/m}^2$) grup, İrbesartan ve Karvedilol ($126,2 \pm 9,7 \text{ g/m}^2$) grup sırasıyla $p < 0,05$] Nebivolol ve karvedilol grupları arasında ise anlamlı fark yoktu ($p > 0,05$). Tedavi grupları arasında interventriküler septum kalınlığı (İVSK) ve posterior duvar kalınlığı (PDK) değerleri açısından 3.ay ve 6.ayda anlamlı fark yokken, 12. ayda anlamlı bir azalma mevcuttu ($p < 0,01$). Her 3 grubunda İVSK ve PDK değerlerindeki azalma başlangıçtan 3, 6 ve 12 ay sonra anlamlı idi. Karvedilol grubunda İVSK değeri açısından 3., 6. ve 12. aylarda anlamlı azalma mevcuttu. Tüm tedavi gruplarında sistolik kan basıncı (SKB) ve diyastolik kan basıncı (DKB) değerlerindeki azalma başlangıçtan 3, 6 ve 12 ay sonra anlamlı iken (sırasıyla $p < 0,0001$) her üç tedavi grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Ortalama nabız sayısı açısından nebivolol ve karvedilol grubunda zamana bağlı azalmalar anlamlı iken (sırasıyla $p < 0,0001$), İrbesartan grubunda nabızdaki azalma anlamlı değildi.

Sonuç: Hipertansiyona bağlı SVH'nin geriletmesinde ve kan basıncının düşürülmesinde her üç tedavi grubu da etkili bulunmuştur. SVH'deki anlamlı gerileme nebivolol tedavisinden 3 ay, irbesartan ve karvedilol tedavisinden 6 ay sonra oluşmaya başlamıştır. SVH'nin geriletmesinde, her iki yeni kuşak beta bloker de tedaviden 12 ay sonra irbesartana göre daha fazla etkili olmuştur, ancak nebivolol ve karvedilol tedavileri arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Sonuç olarak, hipertansiyona bağlı SVH'nin geriletmesinde hem nebivolol, hem de karvedilol tedavisi irbesartan tedavisi kadar etkilidir. Ancak bu sonucun prospektif randomize başka çalışmalarla desteklenmesi gerekir.

Anahtar kelimeler: Yeni kuşak beta blokerler, irbesartan, sol ventrikül hipertrofisi

ABSTRACT**AN ASSESSMENT OF THE EFFECTS OF NEBIVOLOL, CARVEDILOL AND IRBESARTAN ON LEFT VENTRICULAR HYPERTROPHY DUE TO HYPERTENSION**

Introduction and Aim: It is reported that Angiotensin receptor blockers (ARB) have the most positive effect and classical beta-blockers have the weakest effect among the antihypertensive treatments on the regression of left ventricular hypertrophy (LVH) due to hypertension. On the other hand, it is pointed in a few studies that new generation beta-blockers like nebivolol and carvedilol have positive effects on LVH. However, the studies comparing new generation beta-blockers and ARB on LVH are few and inconclusive. The aim of this study is to research if the new generation beta-blockers are as effective as irbesartan, which is an ARB, on LVH and to research whether or not there is a difference between carvedilol and nebivolol treatment groups. And to determine when the possible significant effects of each three treatment groups begin.

Method: This study is a clinical, prospective and cohort study. The study included 85 patients (average age: 56.6±9.6 year) with stage 1 and 2 hypertension in accordance with European Society of Cardiology (ESC) who didn't receive antihypertensive treatment but diagnosed with LVH echocardiographically. The patients were divided into three different treatment groups as irbesartan (n=28), nebivolol (n=25) and carvedilol (n=32). The echocardiographic measurements and assessments were performed by another person who was blind to the treatment. The patients were reassessed clinically and echocardiographically 3, 6 and 12 months after the treatment. Devereux formula was used in the measurement of left ventricular mass (LVM) and left ventricular mass index (LVMI) was calculated. The rate of LVMI ≥ 125 g/m² in male and ≥ 110 g/m² in female was accepted as LVH.

Findings: There was no statistically significant difference from the initial LVMI and other parameters between three treatment groups (respectively; $p > 0,05$). Although there wasn't a significant decrease in LVMI in irbesartan and carvedilol group three months after beginning (respectively; $p > 0,05$), the values measured after 6 and 12 months (respectively; $p < 0,0001$) were significant. The decrease in LVMI in nebivolol

group was significant after 3, 6 and 12 months (respectively; $p < 0,0001$). While there wasn't a significant difference in 3rd and 6th months from LVMI (respectively; $p > 0,05$), there was a significant difference in the measurements of 12th month. [Irbesartan group ($134,2 \pm 11,0 \text{ g/m}^2$) and nebivolol ($125,6 \pm 15,5 \text{ g/m}^2$) group, irbesartan and carvedilol ($126,2 \pm 9,7 \text{ g/m}^2$) group; respectively; $p < 0,05$]. There was no significant difference between nebivolol and carvedilol groups (respectively; $p > 0,05$). Although there wasn't a significant difference between the treatment groups in the 3rd and 6th months from IVST (Interventricular septal thickness) and PWT (Posterior wall thickness) values, there was a significant decrease in 12th month (respectively; $p < 0,01$). The decrease in IVST and PWT values was significant 3, 6 and 12 months after beginning in all three groups. There was a significant decrease in carvedilol group from IVST value in 3rd, 6th and 12th months. While the decrease of values in systolic blood pressure (SBP) and diastolic blood pressure (DBP) was significant in all treatment groups 3, 6 and 12 months after beginning (respectively; $p < 0,0001$), there wasn't a statistically significant difference between three treatment groups. Although the time-dependent decreases in nebivolol and carvedilol groups were significant in terms of the average pulse rate (respectively; $p < 0,0001$), there wasn't a significant decrease in pulse of irbesartan group.

Result: All three treatment groups were found effective in the regression of LVH due to hypertension and in lowering blood pressure. A significant regression in LVH was observed 3 months after nebivolol treatment and 6 months after irbesartan and carvedilol treatment. Both of the new generation beta-blockers were found more effective than irbesartan in the regression of LVH. However, no significant difference was observed between nebivolol and carvedilol treatments. As a result, both nebivolol and carvedilol treatments are as effective as irbesartan in the regression of LVH due to hypertension. Still, the result should be supported by other prospective and randomized studies.

Keywords: new generation beta-blockers, irbesartan, left ventricular hypertrophy

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Hipertansiyon (HT); antihipertansif ilaç almayan bir kişide SKB'nın ≥ 140 mmHg ve/veya DKB'nın ≥ 90 mmHg ya da kişinin antihipertansif ilaç kullanıyor olması olarak tanımlanmıştır (1-3). Nedeni bilinmeyen hipertansiyon için esansiyel terimi kullanılmaktadır. Esansiyel hipertansiyonun sık görülmesi, mortalite ve morbidite oranının yüksek olması dolayısıyla önemli sağlık problemidir (4). Tedavi edilmedikleri takdirde hipertansif hastaların yaklaşık %50'si koroner kalp hastalığı veya konjestif yetmezlik, yaklaşık %33'ü inme ve %10-15'i böbrek yetmezliği nedeniyle ölür. Modern antihipertansif tedavide temel amaç, kan basıncının etkin bir şekilde kontrol edilmesi ve mortalite, morbidite nedeni olan hedef organların korunmasıdır (4,5). Hipertansiyon tedavisinde hedef organ hasarının önlenmesinde etkin kan basıncının kontrolünün yanında ilacın kendine özgü özelliklerinin de önemli rol oynadığı bilinmektedir.

Hipertansiyona bağlı SVH kardiyak mortalite ve morbiditeyi artıran önemli bir faktör olduğu ve SVH gelişmesinde başta hemodinamik faktörler olmak üzere birçok nörohumoral mekanizmanın rol aldığı bilinmektedir(6-8). SVH, hipertansif hastaların sadece %5-10'unda elektrokardiyografi ile belirlenebilirken, rastgele seçilmiş hipertansif erişkinlerin %90'a varan bölümünde ekokardiyografi ile saptanır (9). Genel olarak antihipertansif ilaçlarla yapılan tedavinin SVH'nin gerilemesine neden olduğu gösterilmiştir.

Kan basıncının hedef değerlere düşürülmesinde antihipertansif ilaç grupları arasında fark olmadığı bildirilmiştir (2). Bununla birlikte SVH'nin geriletilmesinde antihipertansif ilaç grupları arasında anlamlı ölçüde fark olduğu rapor edilmektedir. ARB'ler %13, kalsiyum kanal blokerlerinin (KKB) %11, Anjiyotensin converting enzim (ACE) inhibitörlerinin %10, diüretiklerin %8 ve beta blokerlerin ise % 6 oranında SVK'de azalma oluşturdıkları saptanmıştır (10). SVH regresyonu üzerine, ARB grubundan irbesartan ile atenololu karşılaştıran araştırmada (11) irbesartanın atenololden daha fazla etkili olduğu gösterilmiştir. Öte yandan yeni kuşak beta blokerlerin (karvedilol ve nebivolol) kan basıncı üzerine azaltıcı etkisi gösterilmiş olmasına rağmen SVH'ni geriletmesi üzerine monoterapi olarak az sayıda çalışmalar mevcuttur (12,13). Hipertansiyona bağlı SVH'nin geriletilmesi üzerine antihipertansif tedaviler arasında en fazla olumlu etkiyi ARB'lerin gösterdiği, klasik beta blokerlerin

ise en zayıf etkiye sahip olduğu bildirilmiştir. Diğer taraftan, nebivolol ve karvedilol gibi yeni kuşak beta blokerlerin SVH üzerine olumlu etkileri olduğu birkaç çalışmada gösterilmiştir. Bununla birlikte, yeni kuşak beta blokerleri SVH üzerine etkisini ARB'ler ile karşılaştıran çalışmalar çok az ve yetersizdir. Bu çalışmadaki birinci amacımız yeni kuşak beta blokerlerin bir ARB olan irbesartan kadar SVH üzerine etkisinin olup olmadığını araştırmak; ikinci amacımız ise karvedilol ve nebivolol tedavi grupları arasında bu bakımdan fark olup olmadığını araştırmak; son olarak da her üç tedavi grubunun SVH üzerine olası anlamlı etkilerinin ne zaman başladığını tespit etmek idi.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. HİPERTANSİYON

2.1.1. Hipertansiyonun Tanımı, Ölçümü ve Sınıflandırması:

HT, antihipertansif ilaç almayan bir kişide SKB'nın ≥ 140 mmHg ve/veya DKB'nın ≥ 90 mmHg ya da kişinin antihipertansif ilaç kullanıyor olması olarak tanımlanmıştır (1-3).

Tablo 1'de ESC'ye göre kan basıncının sınıflandırılması gösterilmiştir (14).

Tablo 1. Kan Basıncının sınıflandırılması (ESC)

Kategori	SKB (mmHg)	DKB (mmHg)
Optimum	< 120	ve < 80
Normal	120-129	ve/veya 80-84
Yüksek normal	130-139	ve/veya 85-89
1.derece hipertansiyon	140-159	ve/veya 90-99
2.derece hipertansiyon	169-179	ve/veya 100-109
3.derece hipertansiyon	≥ 180	ve/veya ≥ 110
İzole sistolik hipertansiyon	≥ 140	ve < 90

2.1.2. Sıklık ve Etiyoloji: Hipertansiyonun sıklığı, hipertansiyon tanımında kullanılan kriterlere, çalışılan popülasyonun yaşı ve ırksal yapısına göre değişir. Sınır düzey olarak $\geq 140/90$ mmHg göz önüne alındığında, özellikle batı ülkelerinde tüm toplumun yaklaşık % 20'sinde HT vardır. Bu oran 18-29 yaş grubunda % 4, 30-39 yaş grubunda % 10-15, 40-49 yaş grubunda % 50 olarak bulunmuştur. Seksen yaş üzerinde ise oran % 65'e kadar çıkar. Türkiye genelinde HT görülme sıklığı erişkinlerde % 33.7'dir (15, 16). Hipertansiyon etyolojisine göre esansiyel HT (primer, idiyopatik, nedeni bilinmeyen, birincil) ve sekonder HT (ikincil, nedeni bilinen) olmak üzere iki gruba ayrılır. Sekonder hipertansiyon etyolojisinde; renal nedenler, endokrin nedenler, aort koarktasyonu, gebeliğe bağlı nedenler, nörolojik bozukluklar, fiziksel ve mental stres, intravasküler hacim artışı, ilaç kullanımı araştırılmalıdır.

2.2. SOL VENTRİKÜL HİPERTROFİSİ

SVH, kalp yetersiziği, atriyal fibrilasyon gibi kardiyovasküler hastalıklara ait morbidite ve mortalite ve ani kardiyak ölüm riskini artıran, hipertansiyonun oluşturduğu en ciddi hedef organ hasarudur (17). Ekokardiyografi ile ölçülen sol ventrikül kitlesi ve bunun vücut yüzey alanına bölünmesi ile hesaplanan sol ventrikül kitle indeksi, hipertrofiyi daha erken dönemde belirler. Kişilerin boy ve kilolarına göre kitle değişim gösterdiğinden sol ventrikül kitlesinin bu değişkenlere göre düzeltilmesi gerekmektedir. Bu düzeltme amacıyla hesaplanan sol ventrikül kitle indeksi (SVKİ), sol ventrikül kitlesi (SVK)'nin Du Bois formülü ile hesaplanan vücut yüzey alanına bölünmesiyle elde edilir. Du Bois formülü gibidir (18):

$$\text{Vücut yüzey alanı (VYA)} = (\text{Kilo (kg)}^{0.425} \times \text{Boy (m)}^{0.725}) \times 0.007184$$

Framingham Kalp Çalışması'nda sol ventrikül kitlesinin artışının, diğer kardiyovasküler risk faktörlerinden bağımsız olarak kardiyovasküler hastalıkla direkt ilişkisi olduğu saptanmıştır (19). SVK ise bağımsız olarak yaş, kan basıncı, ırk, cinsiyet, antropometrik ölçümler gibi pek çok faktörden etkilenmektedir (20-25). 18-30 yaş arasındaki sağlıklı zenci ve beyaz ırkta yapılan incelemede, ekokardiyografik olarak sol ventrikül kitlesi ölçülmüş ve demografik özelliklere göre ilişki incelenmiştir. Bu çalışmanın sonucunda sol ventrikül kitlesi vücut ağırlığı, subskapuler deri kıvrımı kalınlığı, boy ve sistolik kan basıncı ile yüksek şekilde korele bulunmuş, erkeklerde kadınlardan daha yüksek, zencilerde ise beyazlardan daha yüksek değerler saptanmıştır(26). SVH hipertansiyonun komplikasyonu olduğundan, kardiyovasküler mortalite artışı ile arasındaki ilişki bilindiğinden bu yana sol ventrikül hipertrofinin antihipertansif tedavi ile regrese olup olmadığına ilişkin çok sayıda çalışma yapılmıştır. 39 çift kör, randomize, paralel grup düzeninde yapılmış çalışmaya ait bir metaanaliz sonucunda, en iyi sol ventrikül hipertrofi gerilemesinin en iyi kan basıncı kontrolü ve uzun süreli tedavi ile gerçekleştiği ortaya konulmuştur. Bir metaanaliz sonucunda ACE inhibitörleri ile tedavi edilenlerin %13'ünde, KKB'i ile tedavi edilenlerin %9'unda, beta bloker alanların %6'sında, diüretik alanların %7'sinde SVH regresyonu saptanmıştır (10).

2.2.1. SVH'de Patofizyoloji ve Etiyoloji: SVH prevalansı büyük ölçüde hipertansiyon prevalansı, kronikliği ve ciddiyeti ile ilişkilidir. Obesite, fazla tuz alımı gibi faktörler SVH gelişimini kolaylaştırır. Kadınlarda erkeklere oranla daha sık

görülmektedir (25). Miyosit hipertrofisi, kronik basınç ve volüm yüküne karşı temel bir yanıt olmakla birlikte hipertrofi mekanizması tam olarak açıklanamamıştır. Hemodinamik yüklenmeye bağlı sistolik duvar stresindeki artışa yanıt olarak spesifik büyüme faktörleri aktive olmakta ya da üretilmektedir. Kardiyak renin anjiotensin sisteminin (RAS) aktivasyonu ise interstisyum hacminde ve intramiyokardial kollajen hacminde artışa neden olmaktadır (27). Plazma renin, anjiotensin II ve ACE düzeyleri ile sol ventrikül kitlesi arasında anlamlı korelasyon saptanan çalışmalardan birinde en anlamlı korelasyonun anjiotensin II düzeyi ile SVK arasında olduğu bildirilmiştir (28). Bu ilişki sistolik kan basıncı ve vücut ölçülerinden bağımsız bulunmuştur (28). Anjiotensin II'nin SVH gelişmesinde önemli rolü olduğunu destekleyen bazı indirekt kanıtlar da mevcuttur. Bunlardan bir tanesi ACE inhibitörleri ya da ARB'ler ile antihipertansif tedavinin SVH'de diğer antihipertansiflere göre daha fazla gerilemeye neden olmasıdır (29). Diğer kanıt ise aterosklerotik renovasküler hastalığa sekonder olan hastalarda anjiotensin II düzeylerinin belirgin yüksek olması ve bu hastalarda SVH'nin benzer hipertansiyon derecesindeki kontrol grubu hastalara göre daha fazla saptanmasıdır (30). SVH'ne hipertansiyon etyolojisi dışında akromegali, cushing hastalığı, diyabetes mellitus, aort darlığı, aort yetersizliği, mitral yetersizliği, hipertrofik kardiyomyopati gibi patolojik durumlar da neden olabilmektedir.

2.2.2. SVH'de Tanı Yöntemleri: SVH'nin değerlendirilmesinde ekokardiyografi ve elektrokardiyografi (EKG) kullanılmaktadır, ancak ekokardiyografi, EKG'de SVH saptanmayan hipertansif erkeklerin %13-24'ünde kadınların ise %20-25'inde hipertrofiyi saptar. Bu nedenle tanısal duyarlılığı daha fazladır. SVH'nin ekokardiyografik tanısı artmış duvar kalınlığı ve/veya sol ventrikül kitlesine dayanır. Bunun dışında manyetik rezonans görüntüleme SVK tayininde yüksek hassasiyet göstermesine rağmen maliyet ve zorluklarından dolayı çalışmalarda kullanılmamaktadır. SVH ile kalp hızı değişkenliği arasında ters ilişki mevcuttur. Bununla birlikte beta blokerlerin kalp hızı değişkenliğini etkilemediğini ancak nifedipin gibi kalsiyum antagonistleri ve diüretiklerin refleks sempatik aktivasyonla kalp hızı değişkenliğini azalttığı bildirilmiştir (31). Ekokardiyografik ölçümlerde M-Mod ve 2D ölçüm metodları ve formülleri kullanılarak SVH saptanır. M Mod ölçümlerde İVSK veya PDK'nın 1.1 cm'yi aşması SVH düşündürür ancak sensitivitesi düşüktür (%50). Sınır hipertansiyon vakalarında önce septumun kalınlaştığı diğer bir

deyimle septum/arka duvar oranının arttığı daha sonraları ise bu asimetrik hipertrofinin simetrik hipertrofiye dönüştüğü gösterilmiştir (32). SVK'nin ekokardiyografik olarak hesaplanması duvar kalınlıklarına göre daha hassas bir metottur. M-Mod ekokardiyografi ile SVH değişik metotlarla ölçülür. SVKİ ölçümünde ve hipertrofi tanısında önerilen kriterler Tablo 2 ve Tablo 3'de özetlenmiştir (33).

Tablo 2. SVH TANISINDA M-MOD EKOKARDİYOĞRAFİK KRİTERLER

1. Septum ve/veya arka duvar kalınlığının > 11mm olması
2. SVK'nin hesaplanmasında kullanılan formüller
1. Penn Konvansiyonu SVK= 1.04 [(LVDD+PDK+İVSK) ³ – LVDD ³] +0,6
2. Amerikan Ekokardiyografi Derneği formülü SVK= 0,8 x 1.04 [(LVDD+PDK+İVSK) ³ – LVDD ³] + 0.6
3. Devereux ve Reichek formülü SVK= 1.04 [(LVDD+PDK+İVSK) ³ – LVDD ³] +13,6
4. Troy formülü LVM= 1.05 [(LVDD+PDK+İVSK) ³ – LVDD ³]

SVK: Sol ventrikül kitlesi, LVDD: Sol ventrikül diyastolik çapı, PDK: Sol ventrikül arka duvar kalınlığı, İVSK: İnterventriküler septum kalınlığı

Tablo 3. 2D EKOKARDİYOĞRAFİ İLE SVK'NİN HESAPLANMASI

1. Salcedo formülü SVK= 1/2 x [(L+2DK) x D ₁ + 2DK) x (D ₂ + 2DK) – L x D ₁ x D ₂] x 1.05
2. Helak-Reichek formülü SVK= 1.05 x [5/6 x A _m x L]

SVK: Sol ventrikül kitlesi, L: Diyastol sonu uzun eksen, D₁: Anteroposterior minör aks, D₂: Kısa transvers çap, DK: Duvar kalınlığı, A_m: Sol ventrikül kısa aks.

Uygun değerlendirmede, İVSK, PDK ve LVDD'nin ölçülmesiyle birlikte SVK'nin güncel formüle göre hesaplanması yer alır (33). SVK'nin VYA'na bölünmesi ile SVKİ hesaplanmaktadır. Avrupa Kalp Cemiyeti önerisine göre SVKİ'nin erkeklerde >125g/m², kadınlarda >110g/m² olması SVH olarak kabul edilmektedir (14). Konsantrik hipertrofi (artmış sol ventriküler kitleyle birlikte duvar kalınlığının yarıçapa oranı ≥0.42) (14), eksantrik hipertrofi (artmış sol ventriküler

kitleyle birlikte duvarın yarıçapa oranı <0.42) ve konsantrik yeniden biçimlendirmenin (normal sol ventriküler kitleyle birlikte duvarın yarıçapa oranı ≥ 0.42) hepsi de artmış kardiyovasküler hastalık insidansına ilişkin tahmin faktörüdür; ancak konsantrik hipertrofinin riski en belirgin şekilde artıran durum olduğu tutarlı bir şekilde gösterilmiştir (34,35). SVK'nin tayininde M-Mod ve 2D ölçümleri arasında anlamlı fark olmamakla beraber bazı yazarlar 2D ölçümlerin daha güvenilir olduğunu düşünmektedirler. Ancak araştırmalar ekokardiyografik ölçümlerin Manyetik rezonans Imaging ile yapılan SVK hesaplarına göre daha yüksek değerler verdiğini göstermektedir (36). Bu hesaplanan SVK'si hasta boyu ile veya VYA ile bölünerek standardize edilir. Bu standardize değerlere göre SVH olup olmadığına karar verilir. Patolojik olarak atriyumlar atriyoventriküler oluktan, büyük damarlar aort ve pulmoner valvüllerin altından ve sağ ventrikül serbest duvarı çıkarıldıktan sonra kalan SVK 200 gr üzerinde ise SVH'den bahsedilir.

2.2.3. SVH'nin Klinik Önemi: SVH gelişimi ile kalp yetersizliği, ventriküler aritmi, myokard enfarktüsü sonrası ölüm, ani kardiyak ölüm, aort kökü dilatasyonu ve inme insidansı belirgin olarak artmaktadır. 50 yaş üzerinde 1033 hipertansif hasta üzerinde yapılan bir çalışmada ortalama 3 yıllık takipte kardiyovasküler olay oranı (fatal ve non-fatal myokard enfarktüsü, kardiyovasküler mortalite, ani ölüm, total mortalite, ciddi kalp yetersizliği, diyaliz gerektiren renal yetmezlik) $SVKI \geq 125 \text{ g/m}^2$ olan grupta anlamlı olarak daha yüksek bulunmuş ve $SVKI$ 'deki her 39 g/m^2 'lik artışın major kardiyovasküler olay oranını %40 arttırdığı saptanmıştır (36). SVH ile artan kardiyak riskin temelinde miyokardial iskemi yatmaktadır. Azalan perfüzyona yanıt olarak dilate olması beklenen koroner arterlerin hipertrofiye miyokardiyum tarafından kısıtlanması ve endokardial kapiller düzeyde direkt bası nedeniyle koroner rezervin azaldığı ve iskemi geliştiği düşünülmektedir (37, 38). SVH ile ilişkili kalp yetersizliği sistolik ve/veya diyastolik disfonksiyona bağlı olarak gelişebilir. İlerleyici sol ventrikül yeniden şekillenmesi kalp yetersizliği kliniğinin ortaya çıkmasına neden olmaktadır (38). SVH'si olan hastalarda çeşitli mekanizmalarla ventriküler aritmilere yatkınlık oluşmaktadır. Bunlar arasında uniform olmayan aksiyon potansiyel uzamaları, repolarizasyon alternansı, QT dispersiyonu ve kolay uyarılabilen erken after depolarizasyon sayılabilir (39,40).

2.2.4. SVH Üzerine Antihipertansif Tedavinin Etkisi: Genel olarak bakıldığında antihipertansif tedavi ile kan basıncını düşürmek, kilo vermek, diyetle sodyum kısıtlaması gibi önlemlerin SVK'de azalmaya neden olduğu bilinmektedir. SVH'deki azalma antihipertansif tedaviye yanıtın derecesine bağlı olduğu kadar tedavi edici ajanın türüne de bağlıdır (10). Klinik çalışmalarda SVH'deki azalmanın izleminde sıklıkla ekokardiyografi kullanılmasına rağmen EKG ile de SVH gerilemesi saptanabilmektedir. Ancak SVH voltaj kriterlerinde azalma aynı zamanda plevral ve perikardial effüzyon, kilo alımı, kronik obstrüktif akciğer hastalığındaki (KOA) ilerleme durumlarında da görülebileceği için EKG'nin değeri sınırlıdır. Antihipertansif ilaç gruplarının çoğunluğu değişik derecelerde SVH gerilemesi oluşturmaya rağmen direkt vazodilatörler (hidralazin, minoksidil) ve bazı kalsiyum kanal blokerlerinde (felodipin) kan basıncında düşme olmasına rağmen bu etki çok azdır veya hiç yoktur. Bu etkisizliğin nedeninin, söz konusu ajanların refleks sempatik aktivasyona ve norepinefrin, anjiotensin II gibi mediatörlerin salınımına yol açarak SVH gelişimini kolaylaştırmaları olduğu düşünülmektedir (41). Regresyon sadece kan basıncının azalmasıyla ilgili değildir. Refleks sempatik stimülasyon, kan viskozitesi, trombosit agregasyon inhibisyonu, koroner spasmin önlenmesi de regresyona etki eden faktörlerin başında gelmektedir (42). Hipertansiyona bağlı SVH gelişen hastalarda farmakolojik tedavide ACE inhibitörü, kalsiyum kanal blokeri ve ARB önerilmektedir (14). Genellikle regresyonun oluşması için 6 ay geçmesi gerektiği kabul edilir. Fakat 1 ay içinde regresyon saptayan araştırmacılar vardır (43). Bu konuda beta reseptör blokerleri, kalsiyum antagonistleri ve ACE inhibitörleri ile yapılan ve hastaların 5 yıldan fazla bir süre izlendikleri çalışmada, Franz ve ark. (44) regresyonun ilk 8 hafta içinde %10'dan fazla olduğunu, birinci yılda %25, üçüncü yılda %40'lara ulaştığını göstermişlerdir. Fouad ve ark. (45) metildopanın SVH'ni geriletici etkisinin 12 haftada ortaya çıktığını ve bu etkinin kan basıncındaki düşüşle ilgili olmadığını göstermişlerdir (46). Adalet ve ark. hafif-orta derecede hipertansiyonu olan toplam 19 hastada 2 haftalık kısa bir plasebo döneminden sonra 14. ve 26. haftalarda SVH'nde anlamlı azalma saptamışlardır (47). Tedaviye yanıt SVH'nin derecesiyle ilişkili olup, SVH ne kadar fazlaysa tedaviyle gerileme oranı o kadar yüksek olmaktadır (47).

Birçok çalışma, çeşitli antihipertansif ilaçların hipertansiyonla ilişkili SVH üzerindeki etkilerini test etmeyi sürdürmüştür. Bu çalışmaların çoğunda,

ekokardiyografiyle SVK ölçülmüştür, ancak yalnızca birkaçında güvenilir bilgi sağlamak için ölçüte yeterince sıkı şekilde uyulmuştur. 2003 yılında yayınlanan, 4113 hastayı içeren (3767 hasta aktif tedavi, 346 hasta plasebo kolunda) bir metaanalizde çeşitli antihipertansif ajanların SVH üzerine olan etkileri karşılaştırılmıştır. Sonuçta ARB'lerin %13, KKB'nin %11, ACE inhibitörlerinin %10, diüretiklerin %8 ve beta blokerlerin ise % 6 oranında SVK'de azalma oluşturdukları saptanmıştır (10). Bu metaanalize göre benzer kan basıncı düşüşü sağlamalarına rağmen ARB'ler, kalsiyum kanal blokerleri ve ACE inhibitörleri SVH'yi en fazla, beta blokerler ise en az geriletmektedir. Bunun nedeninin beta blokerlerin santral aortik basınç üzerine daha az etkili olmaları ve dolayısı ile duvar stresini diğer ilaç gruplarına göre daha az azaltmaları olduğu ileri sürülmüştür. Ayrıca hipertansif kalp hastalığında gözlenen kardiyak beta reseptör down regülasyonu sonucunda kardiyak miyositler üzerindeki beta blokaj etkisinin sınırlanması da bunda rol oynayabilir (10). LIFE çalışmasında (11) EKG'lerinde SVH kanıtı olan hipertansif hastalarda losartan ve atenolol karşılaştırılmıştır. Çalışmada SVKİ'nin sistolik kan basıncı ve kalp hızı tedavisinden etkilendiği ancak diyastolik kan basıncı tedavisinden etkilenmediği saptanmıştır. Sonuçta losartan grubunda atenolole göre SVH'de ve diyastolik fonksiyonlarda anlamlı olarak daha fazla düzelme saptanmıştır. PRESERVE çalışmasında (46) hipertansif hastalarda enalapril ve uzun etkili nifedipin karşılaştırılmış ve her iki grup arasında kan basıncı düşüşü ve SVK'deki azalma açısından anlamlı fark bulunmamıştır. Bir başka randomize çalışmada hafif-orta hipertansiyonlu 1105 hasta üzerinde altı antihipertansif ilaç grubu karşılaştırılmıştır. 1 yıllık izlem sonucunda SVK'de anlamlı azalma sadece SVK 350 gramın üzerinde olan grupta kaydedilmiştir. SVK'de anlamlı azalma hidroklorotiazid, kaptopril ve daha az olmak üzere atenolol grubunda saptanmıştır. Diltiazem, klonidin ve prazosin kollarında ise anlamlı azalma kaydedilmemiştir (48). Meta-analiz verileri RAS sistemini bloke eden ilaçların SVK'ni diğerlerine göre daha çok azalttığına işaret etmektedir (49). Ama TOMHS ve VA monoterapi çalışması antihipertansifler arasında SVK'ni azaltmada fark olmadığını göstermiştir (50-52). Hatta TOMHS'daki kilo verme, azaltılmış Na⁺ ve alkol alımı ile egzersiz gibi diyet tedbirlerinin de SVK'yi gerilettiği gösterilmiştir. SVKİ'deki azalma brakial kan basıncına kıyasla santral kan basıncıyla çok daha yakın ilişkilidir (53). 465 hipertansif SVH'li hastanın alındığı bir çalışmada (54) 300 mg

aliskiren ile 100 mg losartan monoterapisiyle hastalar SKB, DKB ve SVKİ yönüyle 9 ay takip edilmiş. Aliskiren alan grupta SKB ve DKB sırasıyla $6.5 \pm 14.9/3.8 \pm 10.1$ mm Hg , losartan alan grupta ise $5.5 \pm 15.6/3.7 \pm 10.7$ mmHg azalmıştır. SVKİ ise aliskiren grubunda $4,9 \text{ g/m}^2$, losartan grubunda ise $4,8 \text{ g/m}^2$ azalmıştır. Losartan ve atenolol tedavisi alan 9190 hipertansif SVH'li hastanın alındığı bir çalışmada her 10 atım kalp atımı artışında kardiyovasküler mortalitenin %16, tüm nedenlere bağlı mortalitenin %25 arttığı gösterilmiştir (55).

2.3. Hipertansiyonda Farmakolojik Tedavi

2.3.1. Yeni kuşak beta blokerler: β -blokorler başta hipertansiyon olmak üzere kardiyovasküler bozuklukların tedavisinde endike olan etkili ve güvenilir bir ilaç grubudur. Sempatolitik ilaçlardır. Beta adrenoreseptörlere bağlanarak norepinefrin ve epinefrinin bu reseptörlere bağlanmasını inhibe eder. Antihipertansif yararlarının çoğu primerden çok sekonder kardiyovasküler koruma denemelerinde saptanmıştır. Bu grup ilaçlar birbirinden intrinsik sempatomimetik aktivite (İSA) , membran stabilize edici etki ve β_1 -reseptör selektifliği, çözünürlük, atılım yolları, potensleri ve etki süreleri gibi özellikleri ile ayrılmaktadırlar. Yağda çözünürlüğü daha fazla olan ilaçlar karaciğer tarafından tutulup yoğun bir şekilde metabolize edilme eğilimi gösterirler. Üç kuşak beta-bloker bulunmaktadır. Birinci kuşak beta-blokerler, örneğin propranolol selektif değildir, tüm beta reseptörleri bloke eder. İkinci kuşak beta-blokerler , örneğin metoprolol, bisoprolol, atenolol görece beta-1 selektif yani daha kardiyoselektiftir. Üçüncü kuşak beta-bloker ise aynı zamanda vazodilatör etkiye sahip olmaları ile diğer beta blokerlerden ayrılırlar. Üçüncü kuşaktan ülkemizde karvedilol ve nebivolol bulunmaktadır. Diğer beta blokerlerle kıyaslandığında nebivolol ve karvedilolün metabolik yan etkileri çok az veya nötrdür. Yani yeni gelişen diyabet sıklığını diğer beta blokerlere kıyasla azaltırlar. CARDIAC çalışmasında (56) genel populasyonda her bir kalp atımı artışında SKB'da $0,27$ mmHg, DKB'de ise $0,09$ mmHg artış olduğu; antihipertansif tedavi alan subgrupta ise SKB'de $0,203$ mmHg, DKB'da $0,252$ mmHg artış olduğu gösterilmiştir. Dakikalık kalp atımının her 10 atım artışında hipertansiyon riski erkeklerde %28, kadınlarda ise %42 artar.

2.3.1.1. Karvedilol: Oldukça lipofilik ve seçici olmayan bir beta bloker olan karvedilol Beta1, Beta2 ve Alfa 1 reseptörlerini kompetitif olarak bloke eder ve İSA yoktur . Karvedilolün temel vazodilatör etkinliği alfa 1 reseptör blokajına bağlıdır. Deneysel bulgular karvedilol'ün antihipertansif etkinliğinden kısmen endotelial nitrik

oksit (NO) üretimindeki artışın sorumlu olduğunu düşündürmektedir (57). Buna rağmen karvedilol'ün direkt anti-NO aktivitesi gösterilmiş olup, NO biyoaktivitesi üzerindeki genel etkisi halen net değildir (58). Hipertansiyonu olan hastalarda, karvedilolün kan basıncını düşürdüğü, egzersiz ve istirahat kalp hızını yavaşlattığı, kardiyak indeksi düşürdüğü, periferik vasküler rezistansta (PVR) hafif azalmaya neden olduğu ve atım indeksini artırdığı gösterilmiştir (59). Karvedilol koroner arter hastalarında propranololle gözlenen PVR ve kapiller uç basınç artışına ve kardiyak outputta azalmaya neden olmaz (59). Hipertansif hastalarda metoprololle gözlenen PVR azalması karvedilolle gerçekleşmez (13). Karvedilolün hipertansif kalp yetmezliği hastalarında sol ventrikül yapısını ve fonksiyonlarını iyileştirdiği de gözlenmiştir (60). Bunun da ötesinde, karvedilol diğer konvansiyonel beta blokerlerle mukayese edildiğinde, istirahat ve egzersiz kalp hızında daha az yavaşlamaya, egzersiz sonrası kan basıncında daha az artışa neden olmuş, kardiyak outputu ya korumuş ya da hafif artış sağlamıştır (60). Renal hastalığı ve diyabeti olan hastalarda hipertansiyon için uygun seçenek oluşturur. Karvedilolü diğer beta blokerlerden ayıran özellikleri arasında antimitojenik etkileri, serbest radikal süpürücü etkileri ve antioksidan etkileri sayılabilir. Beta blokerler komplike olmamış hipertansiyon tedavisinde önerilmemektedir (61). Bütün antihipertansiflerin SVK'ni azalttığı bilinmektedir ancak SVH'ni en az azaltan beta blokerlerdir (10). Schulman ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada (62) yaşlı hastalarda atenololün verapamile göre sol ventrikül kitlesini azaltmada başarısız olduğu gösterilmiştir. LIFE çalışmasında (11) SVK'ni azaltmada losartan atenololden çok daha etkili bulunmuştur. Galzerano ve ark. (63) SVK'ni geriletmede telmisartanın karvedilole üstün olduğunu bildirmişlerdir. Daha sonra yaptıkları açıklamada SVH vazodilatör özellikleri dolayısıyla konvansiyonel beta blokerlere göre çok faydalı etkileri olabileceğini söylemişlerdir. Ancak günümüzde SVH'li hastalarda karvedilolü diğer geleneksel beta blokerlerle karşılaştıran çift kör bir çalışma bulunmamaktadır. 14 diyastolik disfonksiyonu olan hipertansif hastanın alındığı bir çalışmada günlük 50 mg'a kadar kullanılan karvedilolle 4 ay sonra bazale göre SVKİ'de 26 g/m^2 istatistiksel olarak anlamlı azalma görülmüştür (64). Başka bir çalışmada 22 hipertansif hasta alınmış olup 25 mg karvedilol ile 6 aylık tedavi sonrasında SVKİ'de 20 g/m^2 azalma saptanmıştır (65).

2.3.1.2. Nebivolol: Nebivolol, İSA'sı bulunmayan, oldukça lipofilik, diğer genel kullanımda bulunan beta blokere göre beta 1 adrenerjik reseptörlere selektivitesi en fazla olan beta blokerdir (67).Nebivololün L-arjinin/NO yolağını kullanmak suretiyle endotel bağımlı vazodilatasyona neden olduğunu gösteren oldukça geniş çapta veri mevcuttur (68). Nebivolol hipertansif hastalarda ön kol kan akımını artırırken, günde bir kez alınan 50 mg atenolol+bendrofluazidinin bu konuda herhangi bir etkisi izlenmemiştir. Bu nedenle nebivololün endotelial disfonksiyonu geriletmediği ve santral sistolik basınçta artışta azalmaya katkı sağladığı düşünülmektedir (69). Nebivololün hemodinamik profil üzerine de diğer beta blokerlerden çok farklı bir olumlu etkisi vardır. Sağlıklı gönüllülerde atenolol, pindolol ve propranololle egzersiz kapasitesinde önemli azalma gerçekleşirken, nebivolol egzersiz kapasitesini bozmadı. Esansiyel hipertansiyonlu hastalarda 2 hafta boyunca uygulanan günde 5 mg tek doz nebivolol, günde 1 kez uygulanan 100 mg atenolole göre kalp hızını belirgin olarak yavaşlatmış, PVR'yi önemli oranda azaltmış, atım volumünü artırmış, kardiyak outputu hafifçe artırmıştır (70). Önemli oranda antiproliferatif ve antioksidan etki gösterir (71). Nebivolol en selektif beta 1 blokerdir ve alfa-1 blokaj özelliği bulunmamaktadır (71). SVH'li hipertansif hastalarda sol ventrikül fonksiyonlarını korumakta ve SVK azaltmaktadır (72). Arteriyel stiffness ve arteriyel kompliyansı kalsiyum kanal blokerleri, anjiyotensin konverting enzim inhibitörleri ve anjiyotensin reseptör blokerlerinden daha çok iyileştirmektedir (73). Nebivololün güvenliği ve etkinliğini araştırmak için yapılan hafif hipertansiyonlu 6356 hastayı içeren büyük bir çalışmada hastalar 6 hafta takip edilmiştir. Herhangi bir ciddi yan etki oluşmamış. İlave tedavilere benzer şekilde kan basıncını etkili bir şekilde düşürdüğü tespit edilmiştir (74). Randomize çift kör paralel grupların olduğu bir çalışmada nebivolol (5mg/gün), atenolol (50mg/gün) ve plasebo 4 hafta boyunca karşılaştırılmıştır. Nebivolol ve atenololün plaseboya göre kan basıncını düşürmede etkili olduğu ancak nebivololün atenolole göre daha iyi tolere edildiği bulunmuştur (75). Nebivolol ve anjiyotensin reseptör blokeri olan losartan yaşam kalitesi ve antihipertansif etkinlik yönüyle çift kör randomize, paralel grup çalışmasıyla karşılaştırılmıştır (76). Hastalara 12 hafta boyunca nebivolol 5 mg/gün, losartan 50 mg/gün verilmiştir. Her ikisinde sistolik kan basıncını azalttığı, yaşam kalitesi açısından fark oluşturmadığı ancak diyastolik kan basıncı düşüşü yönünden nebivolol lehine bir etki gözlenmiştir. Erdoğan ve ark. (77) yaptığı tek merkezli, randomize, çift kör, plasebo kontrollü hafif-orta hipertansiyonu olan 20 hastanın alındığı bir çalışmada hastalar 1 ay nebivolol 5mg/gün, karvedilol 25 mg/gün ve plasebo gruplarına ayrılarak takip edilmiştir. Sonuç olarak heriki antihipertansif tedavinin

plaseboya göre sistolik ve diyastolik kan basıncını düşürdüğü ve aralarında anlamlı bir fark olmadığı gözlenmiştir. Hafif, orta hipertansiyonu olan hastaların alındığı bir klinik çalışmada nebivolol 5mg ve bisoprolol 5 mg'ın diyastolik kan basıncını düşürmede benzer etkilerinin olduğu (nebivolol -15,7+/-6,4 mmHg vs bisoprolol -16+/-6,8) ve heriki grubun cevap oranının yüksek olduğu gösterilmiştir (nebivolol %92 vs bisoprolol %89,6) (78). Latea ve ark. (79) yaptığı randomize, prospektif çalışmada 55'i valsartan grubu, 53'ü nebivolol olmak üzere 108 hafif-orta hipertansiyonu olan hasta 6 ay SVH ve kan basıncı yönüyle takip edilmiştir. Bu çalışmada valsartan tedavisi 24 saatlik SKB'ında 6 aylık tedavi ile nebivolol kadar etkili bulundu. Nebivolol tedavisi DKB'nı düşürmede valsartan tedavisine üstün bulunmuştur. Her iki tedavi SVH'sini azaltmada etkili idi. Dağlı ve ark. (80) yaptığı bir çalışmada nebivolol, sistolik, diyastolik ve ortalama kan basınçlarında Telmisartan'a oranla daha fazla bir düşüş sağlamıştır. Ayrıca SVH ve diyastolik fonksiyon bozukluklarında daha fazla düzelme sağlamıştır. Nebivolol'ün etkin kan basıncı kontrolü sağladığı bilinmektedir (73,74). Mazza ve ark.'nın (81) nebivolol ve amlodipinle karşılaştırmalı bir çalışmasında; nebivolol kan basıncını amlodipin kadar etkili düşürmüş ve ek olarak sempatik aktiviteyi azaltma avantajının da olduğu tespit edilmiştir . Ayrıca nebivolol kalp hızını amlodipine göre belirgin olarak düşürmüştür. Artmış kalp hızının yaşlı hastalarda mortalite açısından artmış bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir. Bu yönden bakıldığında hipertansif hastalarda nebivolol etkin bir şekilde kalp hızı ve kan basıncı kontrolü sağlamaktadır. Rosel ve ark.'nın (82) nebivolol ve lisinoprille yapılan karşılaştırmalı çalışmasında; nebivololün lisinoprille eşit antihipertansif etkinliği ve güvenilirliğinin olduğunu bildirmişlerdir. Hidroklorotiyazitle yapılan başka bir çalışmada ise, nebivolol daha etkin bulunmuştur (83). QT dispersiyonu olan yeni tanı konmuş tedavi almayan hastalara nebivolol verildikten 4 hafta sonra yapılan değerlendirmede kalp hızında ve kan basıncında anlamlı azalma olmasına rağmen SVKİ'de anlamlı azalma saptanmamıştır (84). 30 hastanın alındığı prospektif bir çalışmada nebivolol 5 mg ve atenolol 25 mg 3 aylık bir süre için kan basıncı ve kalp hızı yönüyle karşılaştırıldı. 3 ay sonrasında heriki tedavi de kalp hızı ve kan basıncını anlamlı olarak azaltmış olup aralarında fark saptanmamıştır (85). Randomize çift kör bir çalışmada (86) nebivolol plaseboyla SKB, DKB, kalp hızı yönüyle karşılaştırılmıştır. Çalışmada 3 ay sonra

nebivolol grubunda SKB'de 12,4 mmHg, DKB'da 11,1 mmHg, kalp hızında ise 9,2 atım/dk azalma saptanmıştır.

2.3.2. Angiotensin II reseptör antagonistleri:

Anjiotensin II'nin kardiyovasküler fonksiyonların düzenlenmesindeki önemi, klinik kullanım için non-peptid yapıda ARB'lerin geliştirilmesine yol açmıştır. Bu grup ilaçlardan losartan, kandesartan, irbesartan, valsartan ve telmisartan hipertansiyon tedavisi için onaylanan ilaçlardır. Bu ajanlar, anjiotensin II'nin etkisini önleyerek, düz kas relaksasyonu sonucu vazodilatasyon, renal su ve tuz atılımının artışı, plazma hacminde ve sellüler hipertrofide azalma sağlamaktadırlar. ACE inhibitörlerinde sık görülen öksürük ve anjiödem gibi yan etkiler bu grup ilaçlarda seyrek olarak görülmektedir. ARB'ler tip 1 anjiyotensin 2 reseptörlerini bloke ederek vazodilatasyona ve kan basıncında düşüşe neden olurlar. Nispeten yeni bir ilaç grubudur, ancak klinik tecrübe süratle artmakta olup sonuçlar etkileyicidir. Sadece hipertansiyon için mükemmel ilaçlar olmaktan kalmayıp inmenin azaltılmasında, sol ventrikül fonksiyon bozukluğuna bağlı kalp yetersizliğinde, nefropatide ve myokard infarktüsü sonrasında yararlıdırlar. Hipertansiyonda uzun dönem sonuçlara bakıldığında beta blokerlerden üstündürler. VALUE çalışmasında valsartanın kullanıldığı tedavi rejimi amlodipinli rejimden daha üstün bulunmamıştır, ancak valsartanda diyabet gelişimi daha az görülmüştür.

2.3.2.1. İrbesartan:

İrbesartan bir bifenil-tetrazol yan zinciri ile imidazol türevidir. Molekül, bir hidrojen bağı alıcısı olarak karbonil grubu alan bir imidazolinon halkasına sahiptir. İn vitro olarak irbesartan AT1 reseptörlerinin çözümlenemez bir blokajına neden olur. Diğer ARB'lerden %60-80'lik bir ortalama ile biyoyararlanımı daha yüksek olan irbesartanın aktif bir metaboliti yoktur ve besinler onun biyoyararlanımını etkilemez. Yaklaşık 11-15 saatlik bir yarılanma ömrü eliminasyonu ile irbesartan, losartan ve valsartandan daha uzun etki eder. Bu ilacın plazma proteinlerine bağlanması ile ilgili bazı tartışmalar mevcuttur. Genelde diğer ARB'ler için gözlenenenden daha kısadır (%90-92), fakat son bir çalışmada, irbesartanın diğer antagonistlerle karşılaştırıldığında <%99'luk bir protein bağlanmaya sahip oldukları bulundu (76). İrbesartanın yaklaşık %25'i idrarla atılmasına rağmen esas olarak feçesle atılır(%60-80). İrbesartanın hepatik glukoronidasyon ve oksidasyon aracılığıyla güçlü şekilde

metabolize edildiği zaman, sadece %1'i değişmez molekül olarak atılır. Warfarin ve digoksin, irbesartanın CYP2C9 metabolizması üzerine önemsiz etkilere sahiptirler ve flukonazol hariç olası ilaç etkileşimleri rapor edilmedi (87). İrbesartanın tavsiye edilen dozu günde bir kez 150 mg ve 300 mg'dır. Antihipertansif etkiler tedavinin başlangıcındaki 2 hafta içinde görülmektedir. Klinik araştırmalarda, plasebo ile gözlemlenenlerdekiyle benzer olan dozaj ve ters etkilerin genel sıklığı arasında ilişki yoktu (87). İrbesartanın ayrıca tek başına irbesartan monoterapisi ile istenen kan basıncı düşürücü etkisinin başarısız olduğu hastalarda küçük bir dozda hidroklorotiazid ile sabit dozlu kombinasyonları da mevcuttur. Çift kör bir çalışmada (88) irbesartan ve atenolol 6 ve 18 ay sonra kardiyovasküler etkileri yönüyle karşılaştırılmıştır. 240 hasta randomize edildi (119 irbesartan, 121 atenolol). Heriki grupta bazalde SKB, DKB ve lipid parametreleri benzerdi. SVKİ orta dereceli yüksekti ve gruplar arasında fark yoktu. 6 ve 18 ay sonrası ölçümlerde SVKİ açısından heriki grup arasında fark yoktu. Subgrup analizde (SVKİ>130 gr/m², n:59) 18 ay sonra irbesartan tedavisi alan (-8.4+/-19.8,p:0,05,n:29) hastalarda SVKİ'de azalma tespit edilirken atenolol tedavisi alan (-3.3+/-23.4, anlamlı değil, n:30) grupta SVKİ'de azalma izlenmedi. Sonuç olarak irbesartan sadece bazalde yüksek SVKİ'i olan hastalarda regresyon sağlamışken, atenolol SVKİ'de azalma sağlamamıştır. Malmqvist ve ark.'nın (89) yaptığı bir çalışmada ilginç olarak posterior duvarda heriki tedavi benzer azalma yapmasına rağmen SVKİ'de irbesartan atenolole göre daha fazla düşüş sağlamıştır. Thürmann ve ark.'nın (90) yaptığı başka bir çalışmada İVSK ve PDK'da azalma benzer olmasına rağmen valsartan atenololden daha fazla SVKİ'de azalma sağlamıştır. Bu çalışmada valsartan ortalama SVKİ'de 21g/m² azalma sağlarken atenolol sadece 10g/m² azalma sağlamıştır. 52 tedavisiz hipertansif hastanın alındığı bir çalışmada (91) irbesartan tedavisinden önce ve tedavi sonrası 3-6 ay sonra hastalar kan basıncı, kalp hızı, PDK, SVKİ yönüyle karşılaştırılmıştır. Çalışmada irbesartan tedavisinden 3-6 ay sonra kalp hızında belirgin değişiklik olmadan SVKİ ve PDK'da belirgin azalma olduğu gösterilmiştir. Randomize çift kör bir çalışmada (91) 115 hasta SVH yönüyle irbesartan ve atenolol tedavi gruplarına ayrılarak 4 yıl takip edilmiş. Çalışmada 150 mg irbesartan ve 50 mg atenolol karşılaştırılmış. 4 yıllık takipte hastaların %34'ü irbesartan, %45'i atenolol tedavisi almıştır. Sonuç olarak 3 aylık takip sonrasında irbesartan alan grupta SVKİ 5,76 g/m², atenolol alan grupta ise 0,45 g/m² azalma tespit

edilmiştir. 4 yılın sonunda ise irbesartan alan grupta SVKI'nde 19,66 g/m², atenolol grubunda ise 11,97 g/m² azalma olduğu gösterilmiştir. Vitale ve ark.'nın (92) 65 hastada yaptığı randomize çift kör bir çalışmada nebivolol+hidroklorotiazid (5mg/12,5 mg) ile irbesartan+hidroklorotiazid (5mg/12,5 mg) 8 hafta endotelyal fonksiyon, kalp hızına göre düzeltilmiş augmentasyon indeksi, pulse dalga velositesi, santral ve brakial kan basıncı yönüyle karşılaştırılmıştır. Çalışmada heriki grupta da pulse dalga velositesinde, sistolik ve diyastolik santral basınçta, brakial kan basıncında azalma ve arteryel stiffnesste düzelme izlenmiştir.

3.METOD

Bu çalışma, Nisan 2010 ile Ekim 2011 tarihleri arasında, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Kliniğinde hastane etik kurulundan onay alındıktan sonra Helsinki Deklarasyonuna uygun olarak yapıldı. Ayrıca katılan tüm hastalardan imzalı onay formu alındı.

Çalışma Dizaynı: Bu araştırma klinik, prospektif kohort çalışmasıdır. Çalışmaya 34-78 yaş arasında ESC'ye göre Evre 1 ya da 2 hipertansiyonu olup, antihipertansif tedavi almayan ve ekokardiyografik olarak SVH saptanan 90 hasta alındı. Evre 3 hipertansiyonu olan ve/veya daha önceden antihipertansif tedavi almış veya almakta olan hastalar ile sekonder hipertansiyon yapan neden bulunan hastalar ve esansiyel hipertansiyonla ilişkili olmayıp SVH yapan hastalıklar (aort koarktasyonu, aort darlığı, önemli aort yetersizliği, hipertrofik kardiyomiyopati vs.) çalışma kapsamına alınmadı. Ayrıca Diyabetes mellitus (DM), koroner arter hastalığı (KAH), geçirilmiş inme, konjestif kalp yetersizliği (KKY), karaciğer yetersizliği, renal yetersizlik, KOAH, malignensiler ve bağ dokusu hastalıkları olan hastalar çalışmaya alınmadı.

Antihipertansif ilaç başlanması gerekli görülen ve bu çalışmaya katılmayı kabul eden hastalar arasından irbesartan, nebivolol ve karvedilol ilaçlarından hangisinin monoterapi şeklinde başlanacağına, o hastayı muayene eden ve kliniğini bilen kardiyoloji uzmanı tarafından karar verildi. Hastalar irbesartan, karvedilol ve nebivolol monoterapisi olarak 3 ayrı gruba ayrıldı. Hastalara ilk başvurularında irbesartan 150 mg 1x1, karvedilol 25 mg 1x1, nebivolol 5 mg 1x1 başlandı. 1 ay sonra yapılan poliklinik muayenelerinde kan basıncı hedef değerlere ulaşmayan hastaların ilaç dozları titre edildi (İrbesartan için 300 mg 1x1, Nebivolol için 10 mg 1X1, Karvedilol 25 mg 1x1 olarak kaldı). Ekokardiyografik ölçümler ve değerlendirmeler hastaların aldığı tedaviyi bilmeyen ekokardiyografi konusunda deneyimli başka bir kişi tarafından yapıldı. Tedavi gruplarından en az biri 25 hastaya ulaştığında hasta alımı durduruldu; ancak, hastaların klinik ve ekokardiyografik olarak takibine (3., 6. ve 12. aylarda olmak üzere) devam edildi.

3.1 Değerlendirmeler ve Tanımlamalar:

Arteriyel Kan Basıncının Ölçülmesi: Hastalar en az 10 dk dinlendirildikten sonra oturur durumda iken ve diğer standart kan basıncı ölçüm kurallarına uygun olarak tansiyon ölçüm cihazı ile KB ölçümleri yapıldı. İlk klinik muayenede ardışık üç kan basıncı

ölçümünün ortalaması $\geq 140/90$ mmHg olan hastalar çalışmaya dahil edildi. Daha sonra aylık telefon görüşmeleri ile hastaların kan basıncı değerleri hakkında bilgi alındı. Tedaviye başladıktan 3., 6, ve 12 ay sonra poliklinikte kan basınçları tekrar ölçüldü.

Ekokardiyografik Değerlendirme: Bu değerlendirme Vivid 7 (GE, Norway) ekokardiyografi cihazı ile 2,5 Mhz transducer kullanılarak yapıldı. Tüm bireylerde sol yan uzanma pozisyonunda çalışıldı ve ekokardiyogramlar standart parasternal ve apikal görüntülerde kayıt edildi. Ölçümler ve kayıtlar normal inspiryum ve ekspiryum sonu yapıldı. Hastaların sol ve sağ atriyum çapı, sol ve sağ ventrikül kavite boyutları, interventriküler septum kalınlığı, posterior duvar kalınlığı parasternal uzun eksen yaklaşımı aracılığıyla belirlendi. Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (SVEF) modifiye Simpson metodu ile ölçüldü. Her bir hasta için M-modu, B-modu, renkli akım haritası ve pulse dalga Doppler kayıtları elde edildi. Tüm ölçümler Amerikan Ekokardiyografi Topluluğu standartları temel alınarak elde edildi. (93).

Hipertansiyon tanımı, ESC Arteriyel Hipertansiyon Tedavisi 2007 Kılavuzu'na göre yapıldı (10). Bu klavuzla göre HT, antihipertansif ilaç almayan bir kişide SKB 140 mmHg veya üzerinde ve/veya DKB da 90 mmHg veya üzerinde bulunması, ya da kişinin antihipertansif ilaç kullanıyor olması olarak tanımlanmıştır (1). 140-159 mmHg arası SKB, 90-99 mmHg arası DKB, Evre 1 HT olarak tanımlanmışken, 160-179 mmHg arası SKB, 100-109 mmHg arası DKB, Evre 2 HT olarak tanımlanmaktadır. Ekokardiyografi cihazında Devereux formülüne SVK otomatik olarak hesaplandı. Sol ventrikül kitlesinin VYA'na bölünmesi ile SVKİ hesaplandı. Sol ventrikül hipertrofisi, ESC 'nin önerdiği şekilde SVKİ'nin erkeklerde $\geq 125\text{g/m}^2$, kadınlarda $\geq 110\text{g/m}^2$ olması SVH'si olarak kabul edildi (10). M Mod ölçümlerde İVSK veya PDK'nın 1.1 cm'yi aşması SVH'si olarak kabul edildi (32). Vücut Kitle İndeksi (VKİ), vücut ağırlığı (kg) / boy (m)² olarak hesaplandı.

3.3. Değerlendirme ve İstatiksel Analiz:

İstatiksel değerlendirme, SPSS 17 paket bilgisayar programı ile yapıldı. Kantitatif değişkenler aritmetik ortalama \pm standart sapma, kalitatif değişkenler ise sıklık ve yüzde (%) olarak verildi. Verilerin analizinde "Repeated Measured ANOVA" testi, gerektiğinde "oneway ANOVA" ve Post Hoc Bonferroni testleri ile yapıldı. Kalitatif değişkenlerin karşılaştırılmasında "Ki-kare testi" (iki yönlü) kullanıldı. $p < 0.05$ olması anlamlı kabul edildi.

4.BULGULAR

Hastanemiz Kardiyoloji polikliniğine Nisan 2010 ile Temmuz 2010 tarihleri arasında başvuran hastalar arasından yeni HT tanısı almış toplam 320 hasta değerlendirmeye alındı. Çalışma, ekokardiyografik görüntü kalitesi iyi olup, SVH tanısı almış 188 (%59) hastadan çalışmaya dahil edilme kriterlerine uygun olan toplam 85 hasta (%27) ile tamamlandı. Böylece bu çalışma toplam 85 (%27) hasta ile tamamlandı ve çalışma grubunu oluşturdu.

Demografik, Klinik ve Ekokardiyografik özellikler: Hastaların yaş ortalaması: 56.6 ± 9.6 yıl idi. Bunların 41'si (%48) erkek, 44'si kadın (% 52,0) idi. Hasta gruplarının tedaviye başlamadan önceki demografik, klinik ve ekokardiyografik özellikleri Tablo 4'te gösterilmiştir. Üç tedavi grubu (İrbesartan, Nebivolol ve Karvedilol Grupları) arasında başlangıçtaki demografik, klinik ve ekokardiyografik özellikler açısından PDK'nın sınırdan anlamlılığı hariç istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (Tablo 4). Tedaviden 3 ve 6 ay sonra ölçülen bazı parametrelerde [nabız sayısı, sol ventrikül diyastol sonu volüm (LVEDV), sol ventrikül sistol sonu volüm (LVESV) ve sol ventrikül sistol sonu volüm (LVSV)] gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar gözlenirken diğer parametrelerde anlamlı fark gözlenmedi (sırasıyla Tablo 5 ve 6). Gruplar arasında tedaviden 12 ay sonra ölçülen bazı klinik ve ekokardiyografik özelliklerde (nabız, LVESV, İVSK, PDK, SVK ve SVKİ) istatistiksel olarak anlamlı farklar gözlenirken ölçülen diğer parametrelerde anlamlı farklar yoktu (Tablo 7).

Tedavi gruplarının zamana bağlı olarak klinik ve ekokardiyografik değişiklikleri:

Tedavi gruplarında SVKİ, İVSK, PDK, SKB, DKB, nabızdaki azalma açısından değerler Tablo 8'de gösterilmiştir. Tedavi gruplarında ortalama sol ventrikül kitle indeksinin zamana göre değişimi Grafik 1'de gösterilmektedir. Buna göre İrbesartan ve karvedilol grubunda SVKİ'deki azalma başlangıçtan 3 ay sonra anlamlı değilken ($p > 0.05$), 6 ve 12 ay (sırasıyla $p < 0,0001$) sonra ölçülen değerler anlamlı idi. Nebivolol grubunda SVKİ'deki azalma başlangıçtan 3, 6 ve 12 ay sonra anlamlı idi (sırasıyla $p < 0,0001$). Her üç grup arasında SVKİ açısından 3. ve 6. aylarda anlamlı fark yokken ($p > 0.05$) 12.ay ölçümlerinde ise anlamlı fark mevcuttu [İrbesartan ($134,2 \pm 11,0$ g/m²) ve nebivolol ($125,6 \pm 15,5$ g/m²) grup, İrbesartan ve Karvedilol ($126,2 \pm 9,7$ g/m²) grup sırasıyla $p < 0.05$] Nebivolol ve karvedilol grupları arasında ise anlamlı fark yoktu ($p > 0.05$). İrbesartan ve nebivolol grubunda İVSK ve PDK değerlerindeki azalma

başlangıçtan 3, 6 ve 12 ay sonra anlamlı idi. Karvedilol grubunda ise İVSK değerindeki azalma başlangıçtan 3, 6 ve 12 ay sonra anlamlı iken PDK değerindeki azalma 12 ay sonra anlamlı idi. Tedavi gruplarının ortalama sistolik ve diyastolik kan basıncının zamana göre değişimi sırasıyla Grafik 2 ve 3'te görülmektedir. Tüm tedavi gruplarında SKB ve DKB değerlerindeki azalma başlangıçtan 3, 6 ve 12 ay sonra anlamlı idi. Tedavi gruplarının ortalama kalp hızının zamana göre değişimi Grafik 4'te gösterilmektedir.İrbesartan grubunda nabızdaki azalma başlangıçtan 3, 6 ve 12ay sonra anlamlı değildi. Nebivolol ve karvedilol grubunda ise nabızdaki azalma başlangıçtan 3, 6 ve 12 ay sonra anlamlı idi. LVEDV, LVESV, LVSV değerleri her üç tedavi grubu arasında 3., 6. ay anlamlı iken 12. ay sadece LVESV anlamlı idi.

Tablo 4. Tedavi gruplarının başlangıçta belirlenen klinik ve ekokardiyografik parametreleri

	İrbesartan (n=28)	Nebivolol (n=25)	Karvedilol (n=32)	p
Yaş (yıl)	56,7±10,7	57,7±9,7	55,6±8,7	0,70
Cins (%)				
Erkek	15(53,6)	10(40)	16(50,0)	0,60
Kadın	13(46,4)	15(60)	16(50,0)	
VKİ (kg/m ²)	26,8±3,0	26,9±3,1	27,2±3,2	0,39
VYA(m ²)	1,86±0,1	1,85±0,1	1,92±0,1	0,15
SKB (mmHg)	151,4±8,5	153,4±7,5	155,6±6,7	0,10
DKB (mmHg)	92,0±7,0	90,8±5,3	93,6±7,2	0,28
Nabız (atım/dk)	77,8±7,1	78,3±7,1	81,7±5,9	0,06
SVEF (%)	63,5±3,3	63,1±4,2	63,9±3,7	0,75
LVDD (mm)	44,6±2,8	44,0±2,5	45,5±2,7	0,14
LVSD (mm)	27,5±2,7	27,6±3,9	28,6±3,6	0,37
LVEDV (ml)	104,2±16,7	93,7±17,0	102,7±19,3	0,05
LVESV (ml)	31,7±5,1	30,0±4,8	30,8±4,7	0,44
LVSV (ml)	72,5±15,0	63,8±14,2	72,0±15,8	0,07
İVSK (mm)	12,8±0,7	12,7±0,7	12,6±0,7	0,69
PDK (mm)	11,9±1,0	11,8±0,4	11,5±0,6	0,042
SVK (gr)	267,7±26,1	258,6±27,0	262,3±21,6	0,40
SVKİ (gr/m ²)	144,2±15,1	139,5±12,4	137,3±12,3	0,14

VKİ: Vücut kitle indeksi, VYA: Vücut yüzey alanı, SKB: Sistolik kan basıncı, DKB: Diyastolik kan basıncı, SVEF: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, LVDD: Sol ventrikül diyastol sonu çapı, LVSD: Sol ventrikül sistol sonu çapı, LVEDV: Sol ventrikül diyastol sonu volüm, LVESV: Sol ventrikül sistol sonu volüm, LVSV: Sol ventrikül strok volüm, İVSK: İnterventriküler septum kalınlığı, PDK: Posterior duvar kalınlığı, SVK: Sol ventrikül kitlesi, SVKİ: Sol ventrikül kitle indeksi.

Tablo 5. Tedavi gruplarının tedaviden 3 ay sonraki klinik ve ekokardiyografik parametreleri

	İrbesartan (n=28)	Nebivolol (n=25)	Karvedilol (n=32)	p
VKİ (kg/m ²)	26,7±3,1	26,6±2,8	27,3±2,9	0,64
VYA(m ²)	1,86±0,2	1,85±0,1	1,89±0,1	0,40
SKB (mmHg)	128,0±10,5	132,0±8,2	128,9±10,1	0,30
DKB (mmHg)	79,1±5,8	79,6±3,5	79,7±5,9	0,91
Nabız (atım/dk)	77,4±7,4 ^{***}	66,3±5,2 ^{***}	69,8±5,2 ^{***}	0,001
SVEF (%)	63,8±3,0	63,0±4,1	63,9±3,7	0,64
LVDD (mm)	46,1±3,4	45,6±2,4	46,2±2,6	0,67
LVSD (mm)	29,3±2,6	29,8±3,0	29,8±2,6	0,69
LVEDV (ml)	103,1±14,7	90,2±14,9 ^{**}	102,6±15,4	0,003
LVESV (ml)	31,9±3,6	29,0±4,3 [*]	31,4±3,7	0,018
LVSV (ml)	71,2±13,9	61,1±13,6 [*]	71,2±14,0	0,012
İVSK (mm)	12,6±0,7	12,3±0,6	12,4±0,6	0,39
PDK (mm)	11,6±0,7	11,5±0,5	11,4±0,5	0,40
SVK (gr)	256,2±18,6	247,3±23,0	256,2±22,5	0,22
SVKİ (gr/m ²)	138,4±11,9	134,3±9,8	135,3±11,4	0,39

*VKİ: Vücut kitle indeksi, VYA: Vücut yüzey alanı, SKB: Sistolik kan basıncı, DKB: Diyastolik kan basıncı, SVEF: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, LVDD: Sol ventrikül diyastol sonu çapı, LVSD: Sol ventrikül sistol sonu çapı, LVEDV: Sol ventrikül diyastol sonu volüm, LVESV: Sol ventrikül sistol sonu volüm, LVSV: Sol ventrikül strok volüm, İVSK: İnterventriküler septum kalınlığı, PDK: Posterior duvar kalınlığı, SVK: Sol ventrikül kitlesi, SVKİ: Sol ventrikül kitle indeksi. *p<0.05: nebivolol ve irbesartan arasında, **p<0.01:nebivolol ve irbesartan arasında, ***p<0.001: Her üç tedavi grubu arasında.*

Tablo 6. Tedavi gruplarının tedaviden 6 ay sonraki klinik ve ekokardiyografik parametreleri

	İrbesartan (n=28)	Nebivolol (n=25)	Karvedilol (n=32)	p
VKİ (kg/m ²)	26,4±3,1	26,4±2,8	27,0±3,0	0,70
VYA(m ²)	1,85±0,1	1,84±0,1	1,88±0,1	0,40
SKB (mmHg)	123,8±7,4	122,6±6,1	123,4±7,6	0,83
DKB (mmHg)	74,5±5,2	72,2±4,6	75,2±5,5	0,09
Nabız (atım/dk)	76,2±8,1	65,4±4,4 ^{***}	66,9±6,0 ^{***}	0,00
SVEF (%)	63,9±3,1	63,0±4,3	63,8±3,4	0,66
LVDD (mm)	46,5±3,1	45,3±2,2	46,1±2,7	0,25
LVSD (mm)	29,0±3,0	28,7±3,6	29,3±3,2	0,75
LVEDV (ml)	104,3±15,5	90,3±13,7 ^{**}	103,7±16,7	0,00
LVESV (ml)	32,4±3,9	29,2±3,0 ⁺	31,5±4,6	0,01
LVSV (ml)	71,9±15,3	61,1±13,2 [*]	72,2±15,1	0,01
İVSK (mm)	12,2±0,8	12,0±0,7	12,2±0,7	0,44
PDK (mm)	11,4±0,6	11,3±0,5	11,3±0,4	0,54
SVK (gr)	247,6±18,5	240,0±22,5	250,2±20,9	0,17
SVKİ (gr/m ²)	134,4±11,2	130,7±10,5	132,6±10,5	0,46

*VKİ: Vücut kitle indeksi, VYA: Vücut yüzey alanı, SKB: Sistolik kan basıncı, DKB: Diyastolik kan basıncı, SVEF: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, LVDD: Sol ventrikül diyastol sonu çapı, LVSD: Sol ventrikül sistol sonu çapı, LVEDV: Sol ventrikül diyastol sonu volüm, LVESV: Sol ventrikül sistol sonu volüm, LVSV: Sol ventrikül strok volüm, İVSK: İnterventriküler septum kalınlığı, PDK: Posterior duvar kalınlığı, SVK: Sol ventrikül kitlesi, SVKİ: Sol ventrikül kitle indeksi. *p<0.05: nebivolol, irbesartan ve karvedilole karşı, **p<0.01:nebivolol, irbesartan ve karvedilole karşı, ***p<0.001:nebivolol ve karvedilol irbesartana karşı, ⁺p<0.05: nebivolol irbesartana karşı.*

Tablo 7. Tedavi gruplarının tedaviden 12 ay sonraki klinik ve ekokardiyografik parametreleri

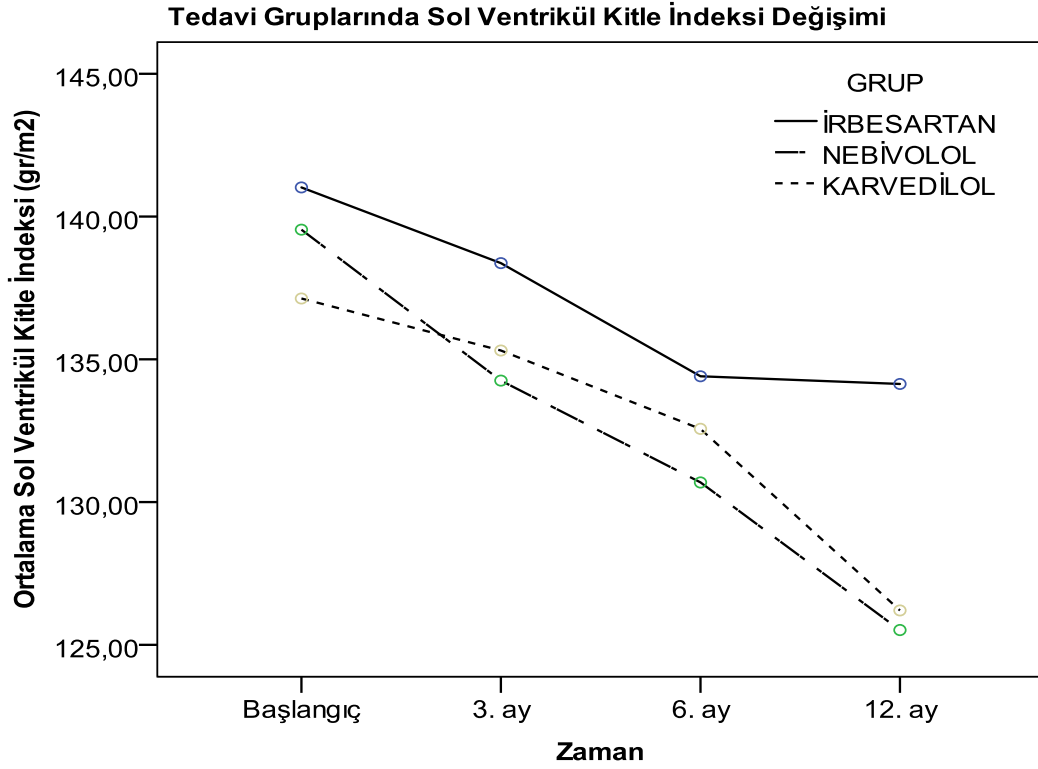
	İrbesartan (n=28)	Nebivolol (n=25)	Karvedilol (n=32)	p
VKİ (kg/m ²)	26,7±2,9	26,4±2,3	27,1±2,8	0,70
VYA(m ²)	1,84±0,1	1,82±0,1	1,86±0,1	0,40
SKB (mmHg)	121,4±7,3	119,6±7,5	121,3±7,4	0,62
DKB (mmHg)	77,5±4,0	76,6±5,3	75,2±5,0	0,167
Nabız (atım/dk)	80,8±8,3	64,2±4,0****	63,6±4,2****	0,001
SVEF (%)	63,2±3,2	64,9±3,7	65,2±3,2	0,06
LVDD (mm)	46,3±2,9	47,7±2,9	47,8±2,5	0,07
LVSD (mm)	29,3±2,3	29,0±2,7	29,0±2,5	0,88
LVEDV (ml)	104,1±13,6	102,0±13,4	108,1±12,7	0,24
LVESV (ml)	33,9±4,3	30,6±4,0**	32,1±3,4	0,01
LVSV (ml)	70,2±12,2	71,3±11,7	76,0±14,1	0,24
İVSK (mm)	12,0±0,8***	10,9±0,8	11,1±0,7	0,001
PDK (mm)	11,5±0,7***	10,7±0,7	10,8±0,7	0,001
SVK (gr)	248,9±19,1	218,2±32,7	235,5±19,1	0,001
SVKİ (gr/m ²)	134,1±11,0	125,6±15,5*	126,2±9,7	0,016

*VKİ: Vücut kitle indeksi, VYA: Vücut yüzey alanı, SKB: Sistolik kan basıncı, DKB: Diyastolik kan basıncı, SVEF: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, LVDD: Sol ventrikül diyastol sonu çapı, LVSD: Sol ventrikül sistol sonu çapı, LVEDV: Sol ventrikül diyastol sonu volüm, LVESV: Sol ventrikül sistol sonu volüm, LVSV: Sol ventrikül strok volüm, İVSK: İnterventriküler septum kalınlığı, PDK: Posterior duvar kalınlığı, SVK: Sol ventrikül kitlesi, SVKİ: Sol ventrikül kitle indeksi. *p<0.05: Nebivolol ve karvedilol irbesartana karşı, **p<0.01: nebivolol irbesartan ve karvedilole karşı, ***p<0.001: irbesartan, nebivolol ve karvedilole karşı, ****p<0.001: Nebivolol ve karvedilol irbesartana karşı.*

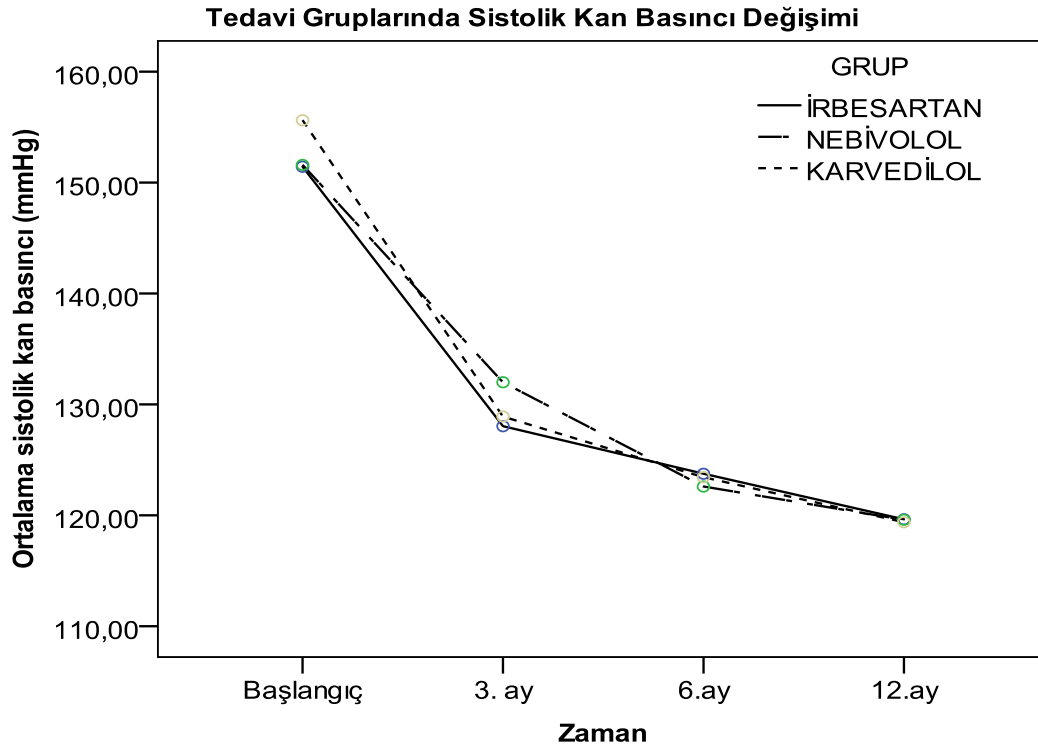
Tablo 8. Tedavi gruplarının zamana göre klinik ve ekokardiyografik değişiklikleri

	İrbesartan (n=28)	Nebivolol (n=25)	Karvedilol (n=32)
SVKİ, gr/m ²	141±11,3	139,5± 12,4	137,1± 12,0
3 ay sonra	2,6±7,8	5,3±4,4 ^{***}	1,8±5,1
6 ay sonra	6,6±7,3 ^{***}	8,9±6,2 ^{***}	4,6±5,5 ^{***}
12 ay sonra	6,9±8,6 ^{***}	14,0±11,5 ^{***}	10,9±7,5 ^{***}
İVSK, mm	12,8±0,7	12,7±0,7	12,6±0,7
3 ay sonra	0,2±0,4 [*]	0,4±0,5 ^{**}	0,2±0,4 [*]
6 ay sonra	0,6±0,6 ^{***}	0,7±0,4 ^{***}	0,5±0,5 ^{***}
12 ay sonra	0,8±0,6 ^{***}	1,8±0,8 ^{***}	1,5±0,7 ^{***}
PDK, mm	11,9±1,0	11,8±0,4	11,5±0,6
3 ay sonra	0,3±0,5 ^{**}	0,4±0,5 ^{**}	0,1±0,6
6 ay sonra	0,5±0,6 ^{***}	0,6±0,5 ^{***}	0,2±0,6
12 ay sonra	0,4±0,9 [*]	1,2±0,7 ^{***}	0,6±0,8 ^{***}
SKB, mmHg	151,4±8,5	151,6±7,5	155,6±6,7
3 ay sonra	23,4±11,8 ^{***}	19,6±11,7 ^{***}	26,7±11,3 ^{***}
6 ay sonra	27,7±10,9 ^{***}	29,0±10,3 ^{***}	32,2±10,0 ^{***}
12 ay sonra	31,8±12,9 ^{***}	32,0±11,1 ^{***}	36,3±9,2 ^{***}
DKB, mmHg	92,0±7,0	90,8±5,3	93,6±7,2
3 ay sonra	12,9±6,9 ^{***}	11,2±5,6 ^{***}	13,9±9,5 ^{***}
6 ay sonra	17,5±9,6 ^{***}	18,6±6,7 ^{***}	18,4±11,2 ^{***}
12 ay sonra	14,5±8,3 ^{***}	14,2±7,9 ^{***}	18,4±8,9 ^{***}
Nabız, atım/dk	77,8±7,1	78,3±7,1	81,7±5,9
3 ay sonra	0,4±6,7	12,0±4,9 ^{***}	9,8±8,0 ^{***}
6 ay sonra	1,6±8,6	12,9±6,5 ^{***}	14,8±8,0 ^{***}
12 ay sonra	-3,0±9,8	14,2±8,1 ^{***}	18,1±6,6 ^{***}

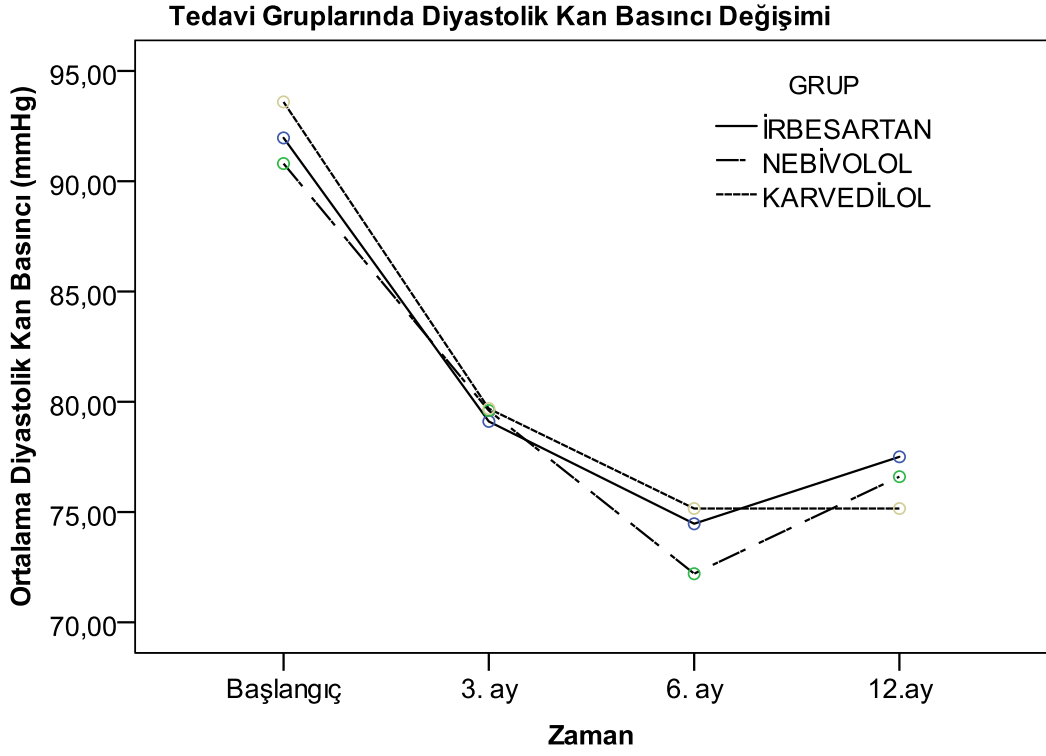
* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$. Başlangıç değerlerine karşı.



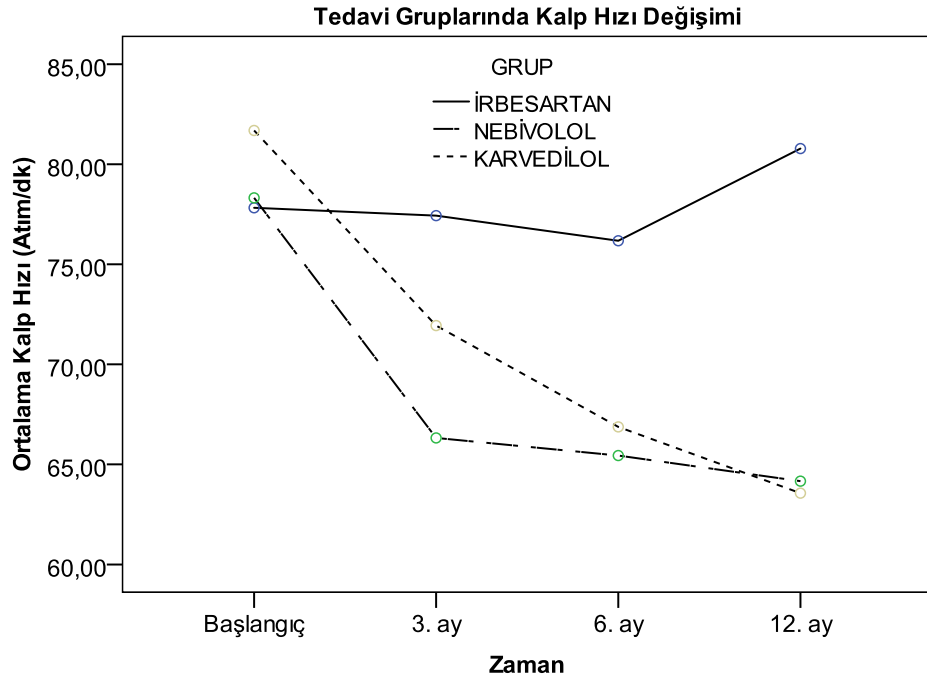
Grafik 1. Tedavi Gruplarında Ortalama Sol Ventrikül Kitle İndeksinin değişimi



Grafik 2. Tedavi Gruplarında Ortalama Sistolik Kan Basıncının Değişimi



Grafik 3. Tedavi Gruplarının Ortalama Diyastolik Kan Basıncının Değişimi



Grafik 4. Tedavi Gruplarında Ortalama Kalp Hızının Değişimi

TARTIŞMA

Bu çalışma esansiyel hipertansiyona bağlı SVH üzerine bir ARB olan irbesartan ile yeni kuşak beta blokerlerin (nebivolol ve karvedilol) hem tedavi grupları içinde zamana bağlı etkilerini inceleyen hem de tedavi grupları arasında bu bakımdan önemli farkın olup olmadığının araştırıldığı bir klinik, prospektif kohort çalışmasıdır.

Hipertansiyona bağlı SVH'nin kardiyak mortalite ve morbiditeyi artıran önemli bir risk faktörü olduğu ve SVH'nin oluşmasında başta hemodinamik faktörler olmak üzere birçok nörohumoral mekanizmanın rol aldığı bilinmektedir (6-8). Hipertansiyona bağlı SVH üzerine antihipertansif tedavilerin olumlu yönde etkilerinin olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir. Diğer taraftan antihipertansif ilaç grupları arasında kan basıncının hedef değerlere düşürülmesi açısından fark olmadığı bildirilmesine rağmen (2) SVH'nin geriletilmesinde antihipertansif ilaç grupları arasında anlamlı ölçüde fark olduğu rapor edilmektedir. Literatürde, SVK'de ARB'nin %13, KKB'nin %11, ACE inhibitörlerinin %10, diüretiklerin %8 ve beta blokerlerin ise % 6 oranında azalma yaptıkları bildirilmiştir (10). Bu metaanalizden, hipertansiyona bağlı SVH'nin geriletilmesi üzerine antihipertansif tedaviler arasında en fazla olumlu etkiyi ARB'lerin yaptığı, beta blokerlerin ise en zayıf etkiye sahip olduğu görülmektedir. Genel olarak, hipertansiyona bağlı SVH ile ilgili çalışmalarda ARB'ler ile atenolol gibi klasik beta blokerler karşılaştırılmış, sonuçta klasik beta blokerlere karşı ARB'ler üstün bulunmuşlardır. Diğer taraftan, nebivolol ve karvedilol gibi yeni kuşak beta blokerlerin SVH regresyonu üzerine etkilerinin klasik beta blokerlerden daha iyi olabileceğini gösteren az sayıda bazı araştırmalar da mevcuttur. Yeni kuşak beta blokerlerin SVH üzerine etkilerini ARB'ler ile karşılaştıran bu çok az sayıdaki mevcut çalışmalar da metodolojik olarak bir ARB ile bir yeni kuşak nebivolol ya da karvedilol gibi ikili karşılaştırmalar şeklinde yapılmışlardır. Dolayısıyla, SVH regresyonu üzerine etkileri bakımından bir ARB ile her iki yeni kuşak beta blokerleri birarada birbirleriyle karşılaştıran çalışmaya rastlanmadı. Böylece, bu çalışma hem yeni kuşak beta blokerlerinin bir ARB olan irbesartan kadar SVH regresyonu üzerine etkili olup olmadığını, hem de karvedilol ve nebivolol tedavileri arasında bu bakımdan önemli farkın olup olmadığını 12 ay kadar uzun bir süre boyunca araştıran bizim bilgilerimize göre literatürdeki ilk çalışma olma özelliği taşımaktadır.

Sol ventrikül kitlesi üzerine etkiler (Grafik 1): Bu çalışmada her üç tedavi grubunda SVKİ'de zamana bağlı belirgin azalmalar oluşmuştur. Bu azalma Nebivolol grubunda ilk 3 ay içinde anlamlı düzeye ulaşırken irbesartan ve karvedilol grubunda azalma olmakla birlikte tedaviden 6. ay sonra istatistiksel olarak anlamlı hale gelmişti. Tedaviden 12 ay sonra her üç grupta da SVKİ'deki azalma anlamlı olarak devam etmekte idi. Bununla birlikte, nebivolol ve karvedilol gruplarında 6. aydan sonra da SVKİ'deki azalma anlamlı şekilde sürmekte iken irbesartan tedavi grubunda istatistiksel olarak anlamlı olmayan çok az değişiklik görülmektedir (Grafik1). Diğer taraftan İVS kalınlıkları ve posterior duvar kalınlıkları açısından başlangıç değerlerinde gruplar arasında anlamlı fark gözükmezken (Tablo 4) tedaviden 12 ay sonra hem her üç tedavi grubunun arasında (Tablo 7) hem de her üç tedavi grubunun kendi içerisinde (Tablo 8) başlangıç değerlerine göre anlamlı azalma mevcuttu. Aynı zamanda Bu grafikte irbesartan grubunda başlangıçtaki SVKİ'nin diğer iki gruba göre fazla olduğu dikkati çekmektedir. Ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı olmasa da antihipertansif tedavi başlanmasına karar veren hekimin SVH saptanmış bu hastalara SVH regresyonunda diğer antihipertansif ilaçlara üstünlüğü kanıtlanmış olan bir ARB tercih etme eğiliminde olması yönünden dikkat çekicidir. Her üç tedavi grubu arasında başlangıç, 3 ve 6 ay sonra ölçülen ortalama SVKİ değerleri açısından anlamlı fark yokken, tedaviden 12 ay sonra ölçülen ortalama SVKİ'deki azalma yönünden hem nebivolol hem de karvedilol grubunun irbesartan grubuna karşı istatistiksel olarak anlamlı üstünlüklerin gözlenmesi çok dikkat çekici idi. Nebivolol ve karvedilol grupları arasında ise bu bakımdan anlamlı fark gözlenmiyordu (Grafik1). Literatüre baktığımızda, irbesartan ile atenololü karşılaştıran bir çalışmada (91), 115 hasta SVKİ'deki azalma yönüyle değerlendirilmiş; sonuç olarak 3 aylık takip sonunda irbesartan alan grupta SVKİ'de $5,76 \text{ g/m}^2$, atenolol alan grupta ise $0,45 \text{ g/m}^2$ azalma saptanmıştır. Ancak, bu çalışmada dikkat çekeceği gibi eski kuşak beta bloker kullanılmıştır. Bizim çalışmada ise 3 aylık takip sonunda SVKİ'de irbesartan grubunda ortalama $2,6 \text{ gr/m}^2$, nebivolol grubunda $5,3 \text{ gr/m}^2$, karvedilol grubunda ise $1,8 \text{ gr/m}^2$ azalma, 6 ay ve 12 ay sonra ise bu azalma miktarları anlamlı ölçüde daha da artmaktaydı (Tablo 8). İrbesartan ve atenololü 6 ve 18 ay sonra kardiyovasküler etkileri yönüyle karşılaştıran bir çalışmanın subgrup analizinde 18 ay sonra irbesartan tedavisi alan grupta SVKİ'de azalma tespit edilirken atenolol tedavisi alan grupta

SVKİ'de azalma olmadığı bildirilmiştir (88). LIFE çalışmasında (11) EKG'lerinde SVH kanıtı olan hipertansif hastalarda losartan ve atenolol karşılaştırılmış, sonuçta losartan atenolole göre SVH'de ve sol ventrikül diyastolik fonksiyonlarda anlamlı olarak daha fazla düzelme saptanmıştır (11). Yine irbesartanı atenolle karşılaştıran bir çalışmada (89), valsartanı yine atenolol ile karşılaştıran başka bir çalışmada (90), ARB'ler atenolol tedavisine SVH'ni azaltmada üstün çıkmışlardır. Diğer taraftan, yeni kuşak bir beta blokerin de dahil edildiği başka bir çalışmada (94), Karvedilol/Lisinopril, atenolol/lisinopril, lisinopril tedavi gruplarından oluşan bir çalışmada SVKİ'nin bazal değerlere göre 5 gr/m^2 'nin üzerindeki azalması anlamlı kabul edilmiş, bu üç tedavi protokolünün de SVK üzerine benzer etkiler gösterdiği bulunmuştur. Galzerano ve ark. (63) yaptığı bir çalışmada SVH'ni geriletmede telmisartanın karvedilole üstün olduğunu bildirmişlerdir. Latea ve ark. (79) yeni kuşak betabloker olan nebivolol ile yaptıkları randomize prospektif bir çalışmada, hafif-orta hipertansiyonlu hastalara valsartan (n= 55) ve nebivolol (n=53) tedavileri başlamışlar ve 6 ay süreyle SVH ve kan basıncı yönüyle takip etmişlerdir. Sonuç olarak, her iki tedavinin de SVH'sini azaltmada benzer şekilde etkili olduklarını bildirmişlerdir. Diyastolik disfonksiyonu olan 14 hipertansif hastanın alındığı başka bir çalışmada (64) günlük 50 mg'a kadar kullanılan karvedilolle 4 ay sonra bazale göre SVKİ'nde 26 g/m^2 azalma, 22 hipertansif hastanın alındığı başka bir çalışmada ise 25 mg karvedilol ile 6 aylık tedavi sonrasında SVKİ'de 20 g/m^2 azalma saptanmıştır (65). Bizim çalışmada ise tedaviden 1 yıl sonra SVKİ'nde irbesartan grubunda ortalama $6,9 \text{ gr/m}^2$, nebivolol grubunda ortalama $14,0 \text{ gr/m}^2$, karvedilol grubunda ise ortalama $10,9 \text{ gr/m}^2$ azalma bulduk. Bu sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı idi. Bizim çalışmadaki en önemli bulgularda birisi bu yeni kuşak beta blokerlerin bir ARB grubu antihipertansif ilaç olan irbesartana karşı tedaviden 12 ay sonra SVKİ'ni azaltmada en az onun kadar etkili hatta üstün olduğunu göstermiş olmasıdır. SVH'de regresyonun oluşması için genellikle 6 ay geçmesi gerektiği kabul görmesine rağmen 1 ay içinde regresyon saptayan araştırmacılar da vardır (43). Bu konuda, betablokerler, KKB ve ACE inhibitörleri ile yapılan ve hastaların 5 yıldan fazla bir süre izlendikleri çalışmada, Franz ve ark. (44) regresyonun ilk 8 hafta içinde %10'dan fazla olduğunu, birinci yılda %25, üçüncü yılda %40'lara ulaştığını göstermişlerdir. Bizim çalışmada SVKİ'ndeki anlamlı azalmayı ilk 3 ayda gösteren nebivolol idi; diğer tedavilerde ise bu istatistiksel

olarak anlamlı azalma tedavilerden 6 ay sonra oluşmuştur.. Burada önemli olarak şu soru sorulabilir: Yeni kuşak beta blokerlerin konvansiyonel beta blokerlere göre SVH'nin geriletilmesinde daha etkili olmasının nedeni nedir? Yeni kuşak beta blokerler klasik betablokerlerden belli yönlerden farklılık göstermektedir. Nebivolol, İSA'sı bulunmayan, oldukça lipofilik, diğer klasik beta blokere göre beta 1 adrenerjik reseptörlere selektivitesi en fazla olan beta blokerdir (67). Nebivololün L-arjinin/NO yolağını kullanmak suretiyle endotel bağımlı vazodilatasyona neden olduğunu gösteren oldukça geniş çapta veri mevcuttur (68). Yine, nebivololün arteryel stiffness ve arteryel kompliyansı KKB, ACE inhibitörleri ve ARB'nden daha çok iyileştirdiği bildirilmiştir (73). Nebivololün hemodinamik profil üzerine de diğer beta blokerlere göre çok farklı bir olumlu etkisi vardır. Sağlıklı gönüllülerde atenolol, pindolol ve propranololle egzersiz kapasitesinde önemli azalma gerçekleşirken, nebivolol egzersiz kapasitesini bozamaz. Ayrıca klasik beta blokörlerin plazma trigliserid seviyesini artırıcı ve HDL seviyesini azaltıcı, seksüel empotans ve libidononun azalması gibi olumsuz etkileri bilinmektedir. Nebivolol'ün ise diğer beta blokerlerden daha iyi tolere edildiği ve yan etkisinin daha az olduğu bilinmektedir. Nebivolol, karvedilol gibi yeni kuşak beta blokerlerin hemodinamik ve metabolik olarak daha iyi tolere edildiği gösterilmiştir. GEMINI (95) ve COMET (96) çalışmalarında karvedilolün yeni gelişen diyabet insidansını azalttığı ve metabolik açıdan iyi tolere edildiği gösterilmiştir. Bizim yaptığımız çalışmada da hastalar verilen ilaçları iyi tolere etmişlerdir.

Kan basıncı üzerine etkiler (Grafik 2 ve 3): Bizim çalışmada hem SKB hem de DKB'nı azaltmada her üç tedavi grubu da etkili idi. SKB değerleri açısından tedavinin başlangıcı, tedaviden 3, 6 ve 12 ay sonra her üç tedavi grubu arasında anlamlı fark yoktu (Tablo 4, 5, 6). Her üç tedavi grubunun kendi içinde SKB değerlerinde en fazla düşmeye 3 ay sonra görülmekte ve hedef değerlere ulaşmakta, 6 aya doğru bu düşüş trendi belirgin azalmakta ve tedaviden 12 sonraya kadar yatay bir seyir göstermektedir (Grafik 2). Yine, DKB değerleri açısından tedavinin başlangıcı, tedaviden 3 ve 6 sonra her üç tedavi grubu arasında anlamlı fark yoktu (Tablo 4, 5, 6). Her üç tedavi grubunun kendi içinde DKB değerlerinde en fazla düşüş hızı tedaviden 3 ay sonra olmakla birlikte başlangıç değerlerine göre en fazla düşme miktarı tedaviden sonraki 6.ayda idi. Hatta 6 aydan sonra irbesatan ve karvedilol gruplarında DKB'nde bir miktar artış görülmekte, nebivolol tedavi grubunda ise ortalama değerler aynı düzeyde kalmaktaydı (Grafik 3). Tedaviden 12 ay sonra DKB değerindeki düşme nebivolol grubunda irbesatan

grubuna göre anlamlı olarak daha fazla idi (Tablo 7). Kan basınçlarındaki bu anlamlı düşmeyle ilgili olarak, literatürde, irbesartan ve nebivololün hidroklorotiazidle kombine formlarının karşılaştırıldığı 65 hastada yapılan randomize, çift kör bir çalışmada 8 hafta sonra sistolik ve diyastolik santral basınçta, brakial kan basıncında azalma ve arteryel stiffnesste nebivolol ile düzelmeye izlenmiştir. Yine Dağlı ve ark. (80) yaptığı bir çalışmada nebivolol; sistolik, diyastolik ve ortalama kan basınçlarında telmisartan'a oranla daha fazla bir düşüş sağlamıştır. Erdoğan ve ark.'nın (77) yaptığı tek merkezli, randomize, çift kör, plasebo kontrollü hafif-orta hipertansiyonu olan 20 hastanın alındığı başka bir çalışmada hastalar 1 ay süreyle nebivolol 5mg/gün, karvedilol 25 mg/gün ve plasebo gruplarına ayrılarak takip edilmişler, sonuç olarak her iki antihipertansif tedavinin plaseboya göre sistolik ve diyastolik kan basıncını düşürdüğü ve aralarında anlamlı bir fark olmadığı gözlenmiştir.

Kalp hızı üzerine etkiler (Grafik 4): Ortalama nabız değerleri açısından nebivolol ve karvedilol gruplarının kendi içinde zamana bağlı anlamlı azalmalar gözlenirken, irbesartan tedavi grubunda başlangıç değerlerine göre ortalama nabız sayısında anlamlı değişiklikler yoktu. Tedavi başlangıcında tedavi gruplarında ortalama nabız değerleri benzerken, tedaviden 3 ay sonra nebivolol ve karvedilol grubunda benzer oranda nabız sayısında anlamlı azalma gözlenmekte; bu iki tedavi grubundaki ortalama nabız sayısındaki bu azalış irbesartan grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olmakta ve bu anlamlı fark tedaviden 6 ve 12 ay sonrada sürmekteydi (Grafik 4). Sonuç olarak, nebivolol ve karvedilol grubu irbesartana göre nabız sayısını anlamlı ölçüde azaltmaktadır. Bu beklenen bir sonuçtu. Bu parametreyle ilişkili olarak, bir çalışmada esansiyel hipertansiyonlu hastalarda 2 hafta boyunca uygulanan günde 5 mg tek doz nebivolol, günde 1 kez uygulanan 100 mg atenolole göre kalp hızını belirgin olarak daha fazla yavaşlatmıştır (70).

Kan basıncı ve kalp hızının sol ventrikül hipertrofisi üzerine etkisi: Bu çalışmada her üç tedavi grubu hem SVH regresyonu üzerine hem de sistolik ve diyastolik kan basınçlarının düşürülmesinde etkili idi. Literatüre bakıldığında, yeni ve eski kuşak beta blokerlerin de dahil edildiği bir çalışmada (94), Karvedilol/Lisinopril, atenolol/lisinopril ve lisinopril tedavi grupları arasında SVKİ üzerine benzer etkiler gösterdiği bulunmuş. SVKİ'nin azaltılmasında uygulanan tedavi rejiminden ziyade hedef kan basıncı değerlerine ulaşmanın daha önemli olduğu sonucuna varılmıştır. Diğer taraftan, klasik beta blokerlerle SVH regresyonu üzerine yapılan çalışmalarda

SVK'ni en az azaltan ilaçların beta blokerler olduğu bildirilmektedir. Bunun nedeni klasik beta blokerlerin santral aortik basınç üzerine daha az etkili olmaları ve dolayısı ile duvar stresini diğer ilaç gruplarına göre daha az azaltmaları olabilir. Bununla ilgili olarak yapılan randomize bir çalışmada (97), nebivolol ve metoprolol grupları karşılaştırılmış; sonuçta, brakial kan basıncı, kalp hızında düşüş, ortalama kan basıncındaki azalma yönüyle gruplar benzerken, santral sistolik ve diyastolik aort basıncı, santral nabız basıncı, sol ventrikül duvar kalınlığını azaltma yönüyle nebivolol grubu belirgin üstün bulunmuştu. Bu çalışma yeni kuşak beta bloker olan nebivololün konvansiyonel beta blokerlere göre üstünlüğünü göstermesi açısından önemli idi. Yine, hipertansiyonu olan hastalarda, karvedilolün kan basıncını düşürdüğü, egzersiz ve istirahat kalp hızını yavaşlattığı, kardiyak indeksi düşürdüğü, PVR'ta hafif azalmaya neden olduğu ve atım indeksini artırdığı gösterilmiştir (59). Yine Mahmud ve Feely'nin yaptığı çalışmada (98) nebivolol atenololle karşılaştırılmış; heriki grup brakial kan basıncını eşit düşürürken aortik nabız basıncı nebivololle çok daha fazla düşmüştür. Yine, SVH regresyonu ile santral kan basıncı azalması arasında doğrudan bir ilişki gösterilmiştir (99). Ayrıca kan basıncı azalmasıyla nabız arasında, azalma yönünde ilişki olması dikkat çekicidir. Bununla ilgili olarak yapılan randomize çift kör bir çalışmada (86) nebivolol plaseboyla SKB, DKB, kalp hızı yönüyle karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada 3 ay sonra nebivolol grubunda SKB'de 12,4 mmHg, DKB'da 11,1 mmHg, kalp hızında ise 9,2 atım/dk azalma saptanmıştır. Bizim çalışmamızda ise 1 yıl sonunda yeni kuşak beta blokerler olan nebivolol ve karvedilol grubunda SKB, DKB ile nabızda doğru orantılı bir azalma olmuştur. Yine başka bir çalışma olan CARDIAC çalışmasında genel populasyonda her bir kalp atımı artışında SKB'da 0,27 mmHg, DKB'de ise 0,09 mmHg artış olduğu; antihipertansif tedavi alan subgrupta ise SKB'de 0,203 mmHg, DKB'da 0,252 mmHg artış olduğu gösterilmiştir. Bu çalışma kalp hızı düşüşü ile kan basıncı azalması arasındaki ilişkiyi göstermektedir. Bu parametreyle ilişkili olarak, LIFE çalışmasında (11) SVKİ'nin SKB ve kalp hızından etkilendiği bildirilmiştir. Literatürdeki bu çalışmalar ve bizim bulgularımız yeni kuşak beta blokerlerin kalp hızındaki azalmayla paralel SVK'nde azalma olabileceğini açıklaması yönünden önemlidir.

Klinik Önemi: Bu çalışma hipertansiyona bağlı SVH'ni geriletmesi yönüyle her üç tedavi grubunun monoterapi şeklinde birbiriyle karşılaştıran ilk çalışma olması ve sonuçlarının klinik pratiğe uygulanabilir olması açısından son derece önemlidir.

Sonuç: Hipertansiyona bağlı SVH'nin geriletilmesinde ve kan basıncının dūşürülmesinde her üç tedavi grubu da etkili bulunmuştur. SVH'deki anlamlı gerileme nebivolol tedavisinden 3 ay, irbesartan ve karvedilol tedavisinden 6 ay sonra oluşmaya başlamıştır. Bu gerileme her üç tedavi grubunda tedaviden 12 ay sonrada sürmüştür. SVH'nin regresyonunda, her iki yeni kuşak beta bloker de tedaviden 12 ay sonra irbesartana göre daha fazla etkili olmuştur, ancak nebivolol ve karvedilol tedavileri arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Sonuç olarak, hipertansiyona bağlı SVH'nin geriletilmesinde hem nebivolol hem de karvedilol tedavisi irbesartan tedavisi kadar etkilidir. Ancak bu sonucun randomize prospektif çok merkezli başka çalışmalarla desteklenmesi gerekir.

KAYNAKLAR

1. Moser M. From JNC 1 to JNC 7-What have we learned ?. *Prog Car Dis* , 2006; 48 (5): 303-315.
2. Brown DJ, Metiko EB. Prevalence of hypertension in a sample of Black American adults using JNC 7 classifications. *J Natl Black Nurses Assoc*, 2005; 16 (2): 1-5.
3. Pickering TG. Blood pressure measurement and detection of hypertension . *Lancet*, 1994; 344: 31-35.
4. Report of the joint National Commite on prevention, detection,eveluation and treatment of High Blood Pressure (JNC-VI) Guidelines fort he management hypertension. *Arch Intern Med* 1997; 157: 2413-2466.
5. Andrew MD, Lip GYH, Blann D. Relation Endothelium, thrombogenesis, and haemorheology in systemic hypertension to ethnicity and left ventricular hypertrophy. *Am J Cordiol* 1997; 80: 1566-1571.
6. The sixt report of Jiont International Committe on Prevention,Detection, Evaluation and treatment of high blood pressure; NIH Publication, November 1997evy D, Garrison RJ, Savage DD, Kannel WB, Castelli WP. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med* 1990; 322: 1561–1566.
7. Vakili BA, Okin PM, Devereux RB. Prognostic implications of left ventricular hypertrophy. *Am Heart J* 2001; 141: 334 341.
8. Devereux RB, Pickering TG, Alderman MH, et al. Left ventricular hypertrophy in hypertension. Prevalence and relationship to pathophysiologic variables. *Hypertension* 1987; 9: 1153 -1160.
9. Schmieder RE; Messerli FH: Hypertension and the heart. *J Hum Hypertens* 2000; 14: 597.
10. Klingbeil AU, Schneider M, Martus P, Messerli FH. A meta-analysis of the effects of treatment on left ventricular mass in essential hypertension. *Am J Med* 2003; 115: 41-46.
11. Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 995-1003.

12. 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.
13. Morgan T, Snowden R, Butcher L: Effect of carvedilol and metoprolol on blood pressure , blood flow, and vascular resistance. *J Cardiovasc Pharmacol* 1987, 10 (suppl 11):124-129.
14. Guidelines Committee 2007. European Society of Hypertension- European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2007; 25: 1106-1187.
15. Bozdemir N, Paycı S, Kurdak H. Hipertansiyonda ölçüm, tanım ve sıklık. *Tıpped*, 2005; 9: 15-19.
16. Onat A, Sansoy V, Yıldırım B, Keleş İ, Çetinkaya A, Aksu H, Uslu N, Gürbüz N. Erişkinlerimizde kan basıncı: 8 yıllık seyri, tedavi oranı, koroner kalp hastalığı ile bazı etkenlerle ilişkileri . *Türk Kardiyoloji Derneği Araştırması* 1999; 27: 136-43.
17. Devereux RB, Koren MJ, De Simone G, Okin PM, Kligfield P. Methods for of left ventricular hypertrophy. Application to hypertensive heart disease. *Eur Heart J* 1993;14:8-15.
18. Mosteller RD. "Simplified calculation of body-surface area". *N Engl J Med* 1987; 317:1098.
19. Levy D, Kannel WB , Savage DD, Garrison RJ , Castelli WP. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham study. *NEJM* 1990; 242, 1706-1707.
20. Devereux RB, Pickering TG, Harschfield GA, Kleinert HD, Denby L. Left ventricular hypertrophy in patients with hypertension: importance of blood pressure response to regularly recurring stres. *Circulation* 1983; 68: 470-476.
21. Gardin JM, Henry WL, Savage DD, Ware JH, Burn C, Borer JS. Echocardiographic measurements in normal in normal subjects: evaluation of in adult population without clinically apparent heart disease. *J Clin Ultrasound* 1979;7:439-447.

22. Gardin JM, Savage DD, Ware JH, Henry WL. Effect of age, sex and body surface area on echocardiographic left ventricular wall mass in normal subjects. *Hypertension* 1987; 9 (supp III): 36-39.
23. Gerstenblith G, Frederiksen J, Yin FCP. Echocardiographic assesment of a normal adult aging population. *Circulation* 1987;56: 273-278.
24. Henry WL, Gadrin JM, Wane JH. Echocardiographic measurements in normal subjects from infancy to old age. *Circulation* 1981; 62: 1054-1061.
25. Lauer MS, Anderson KM, Kannel WB. The impact of obesity on left ventricular mass and geometry. The Framingham Heart Study. *JAMA* 1991; 266(2).
26. Ren JF, Hakki AH, Kotler MN, Iskandrian AS. Exercise systolic blood pressure: a powerful determinant of increased left ventricular mass in patients with hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1985; 5: 1224-1231.
27. Schimieder RE, Martus P, Klingbeil A. Reversal of left ventricular hypertrophy in essential hypertension.*JAMA* 1996; 275:1507-1513.
28. Abi-Samra F, Fouad RM, Tarazi RC. Determinants of left ventricular hypertrophy and function in hypertensive patients. *Am J Med* 1983; 75: 26-33.
29. Gardin JM, Wagenknecht LE, Anton-Culver H, Flack J, Gidding S. Relationship of cardiovascular risk factors to echocardiographic left ventricular mass in healty young black and white adult men and women: the CARDIA study. *Circulation* 1995; 92: 380-387.
30. Weber KT, Brilla CG. Structural basis for pathologic left ventricular hypertrophy. *Clin Cardiol* 1993; 16: 10-14.
31. Levy D, Salomon M, D'Agostino RB, Belanger AJ, Kannel WB. Prognostic implications of baseline electrocardiographic features and their serial changes in subjects with left ventricular hypertrophy. *Circulation* 1994;90:1786–1793.
32. Devereaux RB, Alonso DR, Lutas EM. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: Comparison to necropsy findings. *American Journal of Cardiology*, 1986; 57: 450-458.
33. Safar ME, Lebnner JP, Vincent MI. Echocardiographic dimension in borderline and sustained hypertension. *Am J Cardiol* 1979; 44: 930.
34. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003; 21: 1011-1053.

35. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, Picard MH, Roman MJ, Seward J, Shanewise J, Solomon S, Spencer KT, St John Sutton M, Stewart W. American Society of Echocardiography's Nomenclature and Standards Committee; Task Force on Chamber Quantification; American College of Cardiology Echocardiography Committee; American Heart Association; European Association of Echocardiography. European Society of Cardiology. Recommendations for chamber quantification. *Eur J Echocardiogr* 2006; 7: 79–108.
36. Jennings G, Wong J. Reversibility of left ventricular hypertrophy and malfunction by antihypertensive treatment. In: Hansson L, Birkenhager WH (editors). *Handbook of Hypertension*. Amsterdam: Elsevier Science; 1997; Vol 18: 184–223.
37. Polese A, De Cesare N, Montorsi P et al. Upward shift of the lower range of coronary flow autoregulation in hypertensive patients with hypertrophy of the left ventricle. *Circulation* 1991; 83:845-853.
38. Norton GR, Woodiwiss AJ, Gaasch WH et al. Heart failure in pressure overload hypertrophy. The relative roles of ventricular remodeling and myocardial dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 664-671.
39. Hart G. Cellular electrophysiology in cardiac hypertrophy and failure. *Cardiovasc Res* 1994; 28: 933-946.
40. Volders PG, Sipido KR, Vos MA et al. Cellular basis of biventricular hypertrophy and arrhythmogenesis in dogs with chronic complete atrioventricular block and acquired torsade de pointes. *Circulation* 1998; 98: 1136-1147.
41. Julien J, Dufloux M-A, Prasquier R et al. Effects of captopril and minoxidil on left ventricular hypertrophy in resistant hypertensive patients: A 6 month double-blind comparison. *J Am Coll Cardiol* 1990; 16: 143-144.
42. Leenen, FH, Holliwell, DL. Antihypertensive effect of felodipine associated with persistent sympathetic activation and minimal regression of left ventricular hypertrophy. *Am J Cardiol* 1992; 69: 639-645.
43. Moser M, Setaro F: Antihypertensive drug therapy and regression of left ventricular hypertrophy. *Eur Heart J* 1991; 12: 1034.
44. Franz FW, Ketelhut R, Behr U, Tönnemann U: Long term studies on regression of left ventricular hypertrophy. *J Cardiovasc Pharmacol* 1991; 17: 87.

45. Fouad MF, Nakashima D, Tarazi R, Salcedo EE: Reversal of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients treated with methyldopa. *Am J Cardiol* 1982; 49: 795-801.
46. Shahi M, Thom S, Poulter N, Sever PS, Foale A. The effects of blood pressure reduction on abnormal left ventricular diastolic function in hypertensive patients. *Eur Heart J* 1991;12:974-979.
47. Adalet K, Mercanoğlu F, Öncül A ve ark. Bir kalsiyum antagonisti olan amlodipinin ekokardiyografik olarak belirlenen sol ventrikül kitlesi ile sol ventrikül sistolik ve diastolik fonksiyonlarına etkisi. *İlaç ve Tedavi Dergisi* 1994; 6:14.
48. Devereux RB, Palmieri V, Sharpe N et al. Effects of once-daily angiotensin converting enzyme inhibition and calcium channel blockade-based antihypertensive treatment regimens on left ventricular hypertrophy and diastolic filling in hypertension: the prospective randomized enalapril study evaluating regression of ventricular enlargement (PRESERVE) trial. *Circulation* 2001; 104: 1248-1254.
49. Cuspidi C, Muiesan ML, Valagussa L, Salvetti M, Di Biagio C, Agabiti-Rosei E, Magnani B, Zanchetti A. CATCH investigators. Comparative effects of candesartan and enalapril on left ventricular hypertrophy in patients with essential hypertension: the Candesartan Assessment in the Treatment of Cardiac Hypertrophy (CATCH) study. *J Hypertens* 2002; 20:2293–2300.
50. Gottdiener JS, Reda DJ, Massie BM et al. Effect of single drug therapy on reduction of left ventricular mass in mild to moderate hypertension. Comparison of six antihypertensive agents. The Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. *Circulation* 1997; 95: 2007-2014.
51. Materson BJ, Reda DJ, Cushman WC. Department of Veterans Affairs single-drug therapy of Hypertension study. Revised figures and new data. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. *Am J Hypertens* 1995; 8: 189–192.
52. Liebson PH, Greg A, Grandits MS. Comparison of five antihypertensive monotherapies and placebo for change in left ventricular mass in patients receiving nutritional-hygienic therapy in the treatment of mild hypertension study(TOMHS). *Circulation* 1995;91:698-706.

53. De Luca N, Asmar RG, London GM, O'Rourke MF, Safar ME; Reason Project Investigators. Selective reduction of cardiac mass and central blood pressure on low-dose combination perindopril/indapamide in hypertensive subjects. *J Hypertens* 2004; 22: 1623-1630.
54. Scott D. Solomon, MD; Evan Appelbaum, MD; Warren J. Manning, MD; Anil Verma, MD; Tommy Berglund, MD; Valentina Lukashevich et al. Effect of the Direct Renin Inhibitor Aliskiren, the Angiotensin Receptor Blocker Losartan, or Both on Left Ventricular Mass in Patients With Hypertension and Left Ventricular Hypertrophy. *Circulation* 2009, 119: 530-537.
55. Okin PM, Kjeldsen SE, Julius S, Hille DA, Dahlöf B, Edelman JM et al. All-cause and cardiovascular mortality in relation to changing heart rate during treatment of hypertensive patients with electrocardiographic left ventricular hypertrophy. *Eur Heart J.* 2010; 31: 2271-2279.
56. Longjian Lui, Shunsaku Mizushima, Katsumi Ikeda, Yasuo Nara, Yukio Yamari. Resting heart rate in relation to blood pressure: Results from the World Health Organization—Cardiovascular Disease and Alimentary Comparison Study. *International Journal of Cardiology.* Volume 145, 73-75.
57. Afonso RA, Patarrao RS, Macedo MP, Carmo MM: Carvedilol action is dependent on endogenous production of nitric oxide. *Am j Hypertens* 2006; 19: 419-425.
58. Yoshioka T, Iwamoto N, Tsukahara F. Anti-NO action of carvedilol in cell-free system and in vascular endothelial cells. *Br J Pharmacol* 2000; 129: 1530-1535.
59. Wendt T, van der Does R, Schrader R: Acute hemodynamic effects of the vasodilating and beta-blocking agent carvedilol in comparison to propranolol. *J Cardiovasc Pharmacol* 1987; 10: 147-150.
60. Sarafidis PA, Bakris GL. Are beta blockers passe for the treatment of hypertension? *J Clin Hypertens*, 2006; 8: 239–240.
61. Moser M, Frishman W: Results of therapy with carvedilol, a *B*-blocker vasodilator with antioxidant properties, in hypertensive patients. *Am J Hypertens* 1998; 11: 15-22.
62. Schulman SP, Weiss JL, Becker LC, et al. The effects of antihypertensive therapy on left ventricular mass in elderly patients. *N Engl J Med*, 1990; 322: 1350–1356.

63. Galzerano D, Tammaro P, del VL, et al. 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.
64. Why HJ, Richardson PJ. Effect of carvedilol on left ventricular function and mass in hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992;19:50–54.
65. Verza M, Ammendola S, Gambardella A, Scoti G, Vescio S, Tortoriello R, Amato L, Cerqua G, Varricchio G. Regression of left ventricular hypertrophy in hypertensive elderly patients with carvedilol. *Arch Gerontol Geriatr* 1996; 22: 143–147.
66. Haynes RB, McDonald HP, Garg AX. Helping patients follow prescribed treatment: clinical applications. *JAMA* 2002; 288: 2880–2883.
67. Veverka A, Nuzum DS, Jolly JL: Nebivolol: third-generation B adrenergic blocker. *Ann Pharmacother* 2006; 40: 1353-1360.
68. Cockcroft JR, Chowienczyk PJ, Brett SE: Nebivolol vazodilates human forearm vasculature: evidence for an L-arginin/NO dependent mechanism. *J Pharmacol Exp Ther* 1995; 274: 1067-1071.
69. Tzemos N, Lim PO, MacDonald TM: Nebivolol reverses endothelial dysfunction in essential hypertension: a randomized, double-blind, crossover study. *Circulation* 2001; 104: 511-514.
70. Kamp O, Sieswerda GT, Visser CA: Comparison of effects on systolic and diastolic left ventricular function of nebivolol versus atenolol in patients with uncomplicated essential hypertension. *Am J Cardiol* 2003; 92: 344-348.
71. Van Bortel LMAB, de Hoon JNJM, Kool MJ, et al. Pharmacological properties of nebivolol in man. *Eur J Clin Pharmacol*, 1997; 51: 379–384.
72. Van Merode T, Van Bortel LMAB, Smeets FA. Verapamil and nebivolol improve carotid artery distensibility in hypertensive patients. *J Hypertens*, 1989; Suppl 7: 262–263.
73. Resnick LM, Lester MH. Differential effects of antihypertensive drug therapy on arterial compliance. *Am J Hypertens*, 2002; 15:1096–1100.
74. Cleophas TJ, Agrawal R, Lichtenthal A, et al. Nationwide efficacy-safety study of nebivolol in mildly hypertensive patients. *Am J Ther*, 2006; 13: 192–197.

75. Van Nueten L, Taylor FR, Robertson JJ. Nebivolol vs atenolol and placebo in essential hypertension: a double-blind randomised trial. *J Hum Hypertens*, 1998; 12: 135–140.
76. Morsing P, Adler G, Brandt –Eliasson U, Karp L, Ohlson K, Renberg L. Mechanistic differences of various AT-1 receptor blockers in isolated vessels of different origin. *Hypertension* 1999; 33: 1406-1413.
77. Okan Erdoğan, Bülent Ertem, Armağan Altun. Comparison of antihypertensive efficacy of carvedilol and nebivolol in mild-to-moderate primary hypertension: a randomized trial. *Anadolu Kardiyol Derg*, 2011; 11: 310-313.
78. Czuriga I, Riecanaky I, Bodnar J, Fulop T, Kruzsicz V, Kristof E. Comparison of the new cardioselective beta-blocker nebivolol with bisoprolol in hypertension: the Nebivolol, Bisoprolol Multicenter Study (NEBIS). *Cardiovasc Drugs Ther*, 2003; 17: 257-263.
79. Luminita Latea, Stefania L. Negrea, Sorana D. Bolboaca. Effects of valsartan and nebivolol on blood pressure, QT dispersion and left ventricular hypertrophy in hypertensive patients. *Dicle Med J*, 2010; 37(suppl 2): 81-88.
80. Necati Dağlı, İlgin Karaca. Hipertansif Olgularda Nebivolol ve Telmisartan'ın Kan Basıncı, Diyastolik Fonksiyonlar, Lipid ve Glukoz Metabolizması Üzerine Etkileri. *Fırat Tıp Dergisi* 2006;11(4): 201-209.
81. 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.
82. 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.
83. 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.
84. F. Galetta, F. Franzoni, A. Magagna, F.R. Femia, F. Pentimone, G. Santoro, A. Carpi. Effect of nebivolol on QT dispersion in hypertensive patients with left

- ventricular hypertrophy. *Biomedicine&Pharmacotherapy* 2005; Volume 59, Issue 1-2:15-19.
85. Sahana GN, Sarala N, Kumar TN, Lakshmaiah V. A comparative study of nebivolol and atenolol on blood pressure and heart rate on essential hypertensive patients. *Indian J Pharmacol.* 2010 Dec; 42(6): 401-405.
 86. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A 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). *Jour. of Hyper.* 2007; 25 (6): 1105-1187.
 87. Gillis JC, Markham A. Irbesartan: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic use in the management of hypertension. *Drugs* 1997; 54: 885-902.
 88. Markus P, Schneider, Arnfried U, Klingbeil, Christian Delles, Malte Ludwig, Rainer E Kolloch, Michael Krekler et al. Effect of Irbesartan Versus Atenolol on Left Ventricular Mass and Voltage: Results of the Cardiovascular Irbesartan Project. *Hypertension* 2004; 44: 61-66.
 89. Malmqvist K, Kahan T, Edner M, Held C, Hagg A, Lind L, Muller- Brunotte R, Nystrom F, Ohman KP, Osbakken MD, Ostergren J. Regression of left ventricular hypertrophy in human hypertension with irbesartan. *J Hypertens.* 2001; 19: 1167–1176.
 90. Thürmann PA, Kenedi P, Schmidt A, Harder S, Rietbrock N. Influence of the angiotensin II antagonist valsartan on left ventricular hypertrophy in patients with - essential hypertension. *Circulation* 1998; 98: 2037–2042.
 91. Chang Gyu Park, Jeong Cheon Ahn, Soon Jun Hong, Eung Joo Kim, Seung Jin Lee. Efficacy of Irbesartan on Left Ventricular Mass and Arterial Stiffness in Hypertensive Patients. *The Korean Journal of Internal Medicine:* 2006; 21: 103-108.
 92. Vitale C, Marazzi G, Iellamo F, Spoletini I, Dall’ami V, Fini M, Volterrani M. Effects of nebivolol or irbesartan in combination with hydrochlorothiazide on vascular functions in newly-diagnosed hypertensive patients: The NINFE (Nebivololo, Irbesartan Nella Funzione Endoteliale) study. *Int J Cardiol.* 2011; Nov 9.

93. Sahn DJ, DeMaria A, Kisslo J, Weyman A. The committee on M-mode standardization of the American Society of Echocardiography: recommendations regarding quantitation in M-mode echocardiography: results of a survey of echocardiographic measurements. *Circulation* 1978; 58: 1072-1083.
94. A.B. Miller et al. Importance of blood pressure control in left ventricular mass regression. *Journal of the American Society of Hypertension* 2010; 4(6): 302-310.
95. Messerli FH, Bell DS, Fonseca V, Katholi RE, McGill JB, Phillips RA et al. Body weight changes with beta-blocker use: results from GEMINI. *Am J Med* 2007; 120: 610-615.
96. Poole- Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG, Di Lenarda A, Hanrath P, Komajda M et al. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the carvedilol or Metoprolol European Trial (COMET). *Lancet* 2003; 362: 7-13.
97. Kampus P, Serg M, Kals J, Zagura M, Muda P, Karu K, Zilmer M, Eha J. Differential effects of nebivolol and metoprolol on central aortic pressure and left ventricular wall thickness. *Hypertension*. 2011 Jun;57(6):1122-8. Epub 2011 May 2
98. Mahmud A, Feely J. Beta-blockers reduce aortic stiffness in hypertension but nebivolol, not atenolol, reduces wave reflection. *Am J Hypertens* 2008; 21: 663-667.
99. George T, Ajit MS, Abraham G. Beta blockers & left ventricular hypertrophy regression. *Indian Heart J.* 2010; 62 :139-42.

T.C
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI

KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**HİPERTANSİF SOL VENTRİKÜL HİPERTROFİLİ HASTALARDA NEBİVOLOL,
KARVEDİLOL, İRBESARTAN' IN SOL VENTRİKÜL KİTLESİNE ETKİSİ**

Uzmanlık Eğitimine Başladığı Tarihi : 11.01.2007

Uzmanlık Eğitimini Bitirdiği Tarihi : 29.12.2011

Uzmanlık Sınav Tarihi : 29.12.2011

Tez Danışmanı : Prof. Dr. Mahmut AÇIKEL

Jüri Üyesi : Prof. Dr. Mahmut AÇIKEL

Jüri Üyesi : Prof. Dr. Hüseyin ŞENOCAK

Jüri Üyesi : Prof. Dr. Şule KARAKELLEOĞLU

Jüri Üyesi : Doç. Dr. Serdar SEVİMLİ

Jüri Üyesi : Doç. Dr. Fuat GÜNDOĞDU

Prof. Dr. Mahmut AÇIKEL

Kardiyoloji Anabilim Dalı Başkanı

ARALIK 2011
ERZURUM