

Türkiye’de nebivolol ile yapılan klinik çalışmalar

Clinical trials with nebivolol in Turkey

Dr. Mustafa Kılıçkap

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Ankara

ÖZET

Nebivolol, nitrik oksit (NO) aracılığıyla vazodilatasyon yapan yeni nesil bir beta bloker ilaçtır. NO'nun endotel fonksiyonlarında önemli bir role sahip olması, nebivolol'ün diğer beta blokerlerden farklı etkilerinin olabileceğini düşündürmüştü ve bu konuya odaklanan araştırmaların yapılmasına neden olmuştur. Nebivolol, ülkemizde de bu açıdan dikkat çekmiş ve olası farklı etkilerine yönelik çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Bu yazıda ülkemizde nebivolol ile yapılan çalışmaların bazıları spesifik etkilerine odaklanarak seçilmiş ve tartışılmıştır.

Anahtar sözcükler: Klinik çalışmalar; nebivolol.

Nebivolol, vazodilatör etkiye sahip üçüncü nesil beta bloker bir ilaçtır. Vazodilatasyon yapan diğer yeni nesil beta blokerlerden (carvedilol, labetalol) farkı, β_1 selektif olması ve vazodilatör özelliğinin alfa-bloker etkiyle değil nitrik oksit (NO) aracılığıyla olmasıdır. NO'nun normal endotel fonksiyonları için anahtar role sahip olması, nebivolol'ün hem eski hem de yeni nesil diğer beta blokerlerden farklı etkilerinin olabileceğini düşündürmektedir. Bu yazıda Türkiye’de nebivolol ile yapılan bazı çalışmaların özetlenmesi ve tartışılması amaçlanmıştır.

Türkiye’de nebivolol ile yapılan çalışmalar 1 Temmuz 2019 itibarıyla PubMed’de tarandığında 92 çalışma bulundu. Bunların arasından “klinik çalışma”, “karşılaştırmalı çalışma” veya “randomize kontrollü çalışma” kapsamı altında olanlar seçildiğine 37 çalışmanın olduğu görüldü. Bu makaleler arasında hangilerinin seçilip tartışılacağı belirlenirken, nebivolol'ün diğer beta blokerlerden farklı olduğu iddia edilen veya üstünlüğü gösterilen konularda Türkiye’de yapılan çalışmalara odaklanarak bir seçim yapıldı. Benzer konuda birden fazla makale olması durumunda bu makalelerden herhangi biri seçildi. Bu yazıda Türkiye’de yapılan 5 çalışmanın metodolojisi ve sonuçları tartışıldı (Tablo 1).

ABSTRACT

Nebivolol is a new generation beta-blocker that leads to vasodilation by virtue of nitric oxide (NO). As NO has an important role in normal endothelial function, nebivolol has a potential to have different effects compared to other beta-blockers, which stimulated many authors to conduct some researches focusing on these effects. Nebivolol has also taken attention in Turkey for its unique properties. In this paper, several studies that have been conducted in Turkey were selected and discussed focusing on its specific effects.

Keywords: Clinical trials; nebivolol.

Türkiye’de yapılan bazı nebivolol çalışmaları

Bayar ve ark.^[1] koroner baypas operasyonu yapılacak hastalara operasyondan 15 gün önce nebivolol 5 mg (n=23) veya metoprolol 50 mg (n=16) ön tedavisi uygulamışlar ve 16 kişiyi de kontrol grubu olarak almışlar. Hastaların bu gruplara ayrılması randomize bir şekilde yapılmış. Çalışmanın ana amacı greft dokusunda NO aktivitesini karşılaştırmak olarak belirlenmiş. Operasyon sırasında alınan greft dokusu örneklerinde NO düzeyi immünohistokimyasal yöntemlerle sayısal olarak değerlendirilmiş ve aktivite yok (grade 0), ortada derecede aktivite var (grade 1) ve güçlü aktivite var (grade 2) olarak derecelendirilmiştir.

Gruplar arasında yaş ortalaması, cinsiyet, hipertansiyon ve diyabetes mellitus sıklığı açısından anlamlı bir farklılık saptanmamış. Hiperlipidemi tanımı olarak total kolesterol düzeyinin >240 mg olması veya lipit düşürücü tedavi alıyor olmak şeklinde bir tanım kullanılmış ve gruplar arasında bu açıdan anlamlı bir farklılık saptanmamış ancak statin kullanım sıklığı ayrı olarak değerlendirilmemiştir.

Sol internal mammarian arter (LIMA) greftinde orta ve güçlü derecede NO aktivitesi kontrol grubunda



ve metoprolol grubunda %0 iken, nebivolol grubunda %45 bulunmuş. LIMA vaza vazorumlarında orta ve güçlü derecede NO aktivitesi kontrol grubunda %25,

metoprolol grubunda %12.5, nebivolol grubunda ise %90 bulunmuş. Safen greftinde bu oranlar kontrol grubunda %6.3, metoprolol grubunda %0, nebivolol

Tablo 1. Türkiye’de nebivolol ile yapılan bazı çalışmalar

Çalışma	Ana amaç	Karşılaştırma	Tasarım	Sonuç
Bayar ve ark. ^[1]	Koroner baypas öncesi ön tedavinin greft dokusundaki NO düzeyine etkisi	Nebivolol 5 mg (n=23) Metoprolol 50 mg (n=16) Kontrol grubu (n=16)	Randomize kontrollü 15 günlük ön tedavi sonrası değerlendirme	LIMA ve safen greftleri ve vaza vazorumlarında nebivolol ile NO doku düzeyleri diğer gruplara göre belirgin derecede artmış
Oğuz ve ark. ^[3]	Diyabetik hipertansiflerde • ADMA düzeyine etki • Metabolik profile etki	Nebivolol 5 (n=28) Metoprolol 100 (n=26)	Randomize, açık etiketli 12 haftalık takip	<ul style="list-style-type: none"> • SKB ve DKB’be benzer derece azalma • ADMA: Nebivolol grubunda anlamlı değişiklik yok, metoprolol grubunda anlamlı artış var • Glukoz, LDL, HDL insülin direncinde iki ilaçta da anlamlı bir değişiklik yok • Trigliserid ve trigliserid/HDL oranı nebivolol’de değişmezken metoprolol alanlarda anlamlı artış var
Değirmenci ark. ^[4]	Hipertansif SolVH’de gerileme	Nebivolol 5 mg (n=25) İrbesartan 150 mg (n=28) Karvedilol 25 mg (n=32)	3, 6 ve 12. ayda ekokardiyografik değerlendirme	<ul style="list-style-type: none"> • SKB ve DKB’be benzer derece azalma • Nebivolol ile SolVKİ’deki azalma 3. ayda anlamlı oluyor, diğerlerindeki 6. ayda anlamlı olmaya başlıyor • 12. aydaki azalma nebivolol ve karvedilol’de irbesartan’a göre daha fazla
Aldemir ve ark. ^[7]	Koroner baypas sonrası erektil (dis)fonksiyona etkisi	Nebivolol 5 mg (n=30) Metoprolol 50 mg (n=30)	Randomize kontrollü 12 haftalık takip	<ul style="list-style-type: none"> • Metoprolol alanlarda erektil fonksiyonda anlamlı bir azalma olurken nebivolol alanlarda istatistiksel açıdan anlamlı olmayan hafif bir azalma var (p=0.53) • Başlangıçta şiddetli erektil disfonksiyonu olanlarda iki grupta da değişim olmuyor • Başlangıçta normal veya hafif erektil disfonksiyonu olanlarda nebivolol grubunda kötüleşme olmazken metoprolol alanların yarısından fazlasında kötüleşme oluyor • Nebivolol alan hastalardan 1’inde erektil fonksiyonda düzelme, 4’ünde ise (4/30=%13,3) bozulma olurken, metoprolol alan hastaların hiçbirinde düzelme yokken 19’unda (19/30=%63.3) kötüleşme oluyor
Özyıldız ve ark. ^[8]	Esansiyel hipertansiyonda insülin direnci ve metabolik profile etkisi	Nebivolol 5 mg (n=40) Karvedilol 25 mg (n=40)	Randomize kontrollü 4 aylık takip	Kan basıncı ve kalp hızına ek olarak plazma glukozu, insülin düzeyi, insülin direnci, HDL, LDL, apolipoprotein B ve total kolesterolde her iki ilaçla benzer derecede ve anlamlı olarak azalma gözlenmiş, trigliserid ve apolipoprotein A1 düzeylerinde anlamlı bir değişim olmamış

grubunda %41.2; safen grefti vaza vazorumunda ise sırasıyla %37.5; %33.3 ve %94.1 olarak bulunmuştur. Sonuç olarak hem greft dokusunda hem de vaza vazorumda NO aktivitesinin nebivolol ön tedavisi ile metoprolol ve kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede arttığı saptanmıştır.

Çalışmanın kısıtlılığı: 1) Örneklem büyüklüğünün az olması ve statin tedavisi alanların değerlendirilmemesi 2) Nebivolol 5 mg’ın metoprolol için eşdeğer dozu 100 mg iken^[2] bu çalışmada 50 mg metoprolol kullanılmış olması.

Çalışmanın güçlü yanı: Randomize bir çalışma olması ve doku düzeyinde NO aktivitesinin değerlendirilmiş olması.

Çalışmanın katkısı: 1) Nebivolol’ün doku düzeyinde NO aktivitesini artırdığının gösterilmesi, diğer moleküllere göre farkını ortaya koyması ve başka çalışmalarda elde edilen bulguları desteklemesi açısından önemlidir. 2) Bu bulgu koroner baypas greftleme sonrası beta bloker tedavisi uygulanacağı zaman greft spazmı endişesi karşısında, kanıt dolaylı olsa da, nebivolol’ün makul bir seçenek olabileceğini düşündürmektedir. 3) Bu çalışma başka araştırmalar için hipotez oluşturma açısından da katkıda bulunabilir. Şöyle ki; istatistiksel açıdan anlamlı bulunmasa da NO aktivitesi safen greft, safen greft vaza vazorumu ve LIMA vaza vazorumunda metoprolol alanlarda kontrol grubuna kıyasla sayısal olarak daha düşük bulunmuştur. Bu bulgunun bir şans faktörü mü yoksa metoprolol’ün bu açıdan olumsuz bir etkisine mi bağlı olduğu bir araştırma konusu olabilir. Örneklem büyüklüğü daha fazla olan bir çalışmada bu açıdan daha güvenilir bir sonuç elde edilebilir. Özellikle de nebivolol 5 mg’a eşdeğer doz olan 100 mg metoprolol ile karşılaştırma yapılması, negatif bir etki varsa bunu ortaya çıkarması açısından önemli bulgular ortaya koyabilir.

Oğuz ve ark.^[3] Tip 2 diyabeti ve hipertansiyonu ($\geq 130/80$ mmHg) olan 54 hastada nebivolol ve metoprolol’ün asimetric dimetilarginin (ADMA) düzeylerine etkisini araştırmışlardır. ADMA, endojen L-arginin metaboliti olup hücreye L-arginin alımını ve endotelial nitrik oksit sentaz (eNOS) aktivitesini inhibe ederek nitrik oksit düzeylerini azaltan ve bu nedenle de ateroskleroz patogeneğinde rol oynayabilen bir moleküldür.

Bu çalışmada antihipertansif tedavi veya insülin kullanan hastalar, kan basıncı $\geq 180/100$ mmHg, HbA1c düzeyi ≥ 7 olanlar ile mikro veya makrovasküler hastalığı olanlar çalışma dışı bırakılmıştır. Bu

açıdan nispeten düşük riskli bir hasta grubu üzerinde yapılan bir araştırma olduğu söylenebilir. Çalışmaya 27’si kadın, toplam 54 kişi alınmış olup bu hastalar açık etiketli olarak nebivolol 5 mg (n=28) ve metoprolol 100 mg’a (n=26) randomize edilmişleridir. 1. ay sonunda hedef kan basıncına ulaşılmadığı için metoprolol alan 3 hastaya ve nebivolol alan 2 hastaya 2.5 mg indapamid tedavisi eklenmiştir. Hastalarda başlangıçta ve 12. haftanın sonunda rutin biyokimyasal parametreler ve HbA1c’ye ek olarak ADMA düzeyleri değerlendirilmiştir.

Hastaların yaş ortalaması 53 ± 9 yıl olup yaş, cinsiyet, diyabet süresi, kullanılan antidiyabetik ilaçlar ve alkol kullanımı açısından iki grup benzer bulunmuştur. Sigara kullananların oranı rakamsal olarak nebivolol grubunda daha fazla olmasına rağmen istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Takipte kalp hızı, sistolik ve diyastolik kan basıncında nebivolol ve metoprolol gruplarında anlamlı ve benzer derecede azalma saptanmışken, açlık plazma glukozu, LDL ve HDL kolesterol düzeyi, insülin ve “homeostasis model assessment” (HOMA) ile hesaplanan insülin direnci değerlerinde iki grupta da anlamlı bir değişim saptanmamış. Öte yandan trigliserid ve Trigliserid /HDL oranında nebivolol grubunda belirgin bir değişiklik olmazken metoprolol grubunda bu parametrelerde belirgin bir artış saptanmış ve yüzde değişim anlamlı bulunmuştur. Çalışmanın birincil hedefi olan ADMA düzeyi nebivolol alanlarda anlamlı bir değişim göstermezken metoprolol grubunda anlamlı derecede artmıştır.

Çalışmanın kısıtlılığı: Örneklem büyüklüğünün az olması bir kısıtlılık olarak ele alınabilir. Bu durum, metabolik parametreler açısından diğer bazı çalışmalarda görülen göreceli olumlu etkinin saptanamamasına yol açmış olabilir.

Çalışmanın güçlü yönü: Randomize bir çalışma olması en güçlü yönü olarak değerlendirilmiştir.

Çalışmanın katkısı: 1) Nebivolol’ün endotel disfonksiyonunda rolü olan ADMA düzeyini düşürmezken metoprolol’ün ADMA düzeyini artırması metoprolol’e göre avantajlı bir yönünü ortaya koymaktadır. Bu farklılığın uzun dönemde klinik açıdan fark oluşturup oluşturmayacağı ayrı bir hipotez olabilir. 2) Trigliserid ve Trigliserid/HDL oranı açısından metoprolol’e göre üstün olması diğer bir avantajıdır.

Değirmenci ve ark.^[4] hipertansiyona bağlı sol ventrikül hipertrofisi (SolVH) olan hastalarda yeni nesil beta blokerlerden nebivolol ve carvedilol’ün SolVH’yi

geriletmede irbesartan kadar etkili olup olmadığını araştırmışlardır. Çalışmaya Avrupa Kardiyoloji Derneği sınıflamasına göre evre 1–2 hipertansiyonu (140–79/90–109 mmHg) ve ekokardiyografik olarak SolVH olan, daha önce antihipertansif ilaç kullanmayan 85 hasta alınmıştır. Bu hastalardan 28'ine irbesartan 150 mg 1x1, 25'ine nebivolol 5 mg 1x1 ve 32'sine carvedilol 25 mg 1x1 başlanmıştır. Hastalar birinci ayda kan basıncı açısından kontrol edilip gerekirse doz titrasyonu yapılmış, 3, 6 ve 12. ayda klinik ve ekokardiyografik olarak değerlendirilmiştir. Sol ventrikül kitlesi Devereux formülü ile hesaplanmış ve vücut yüzey alanına göre indekslenmiş sol ventrikül kütle indeksinin (SoVKİ) kadınlarda ≥ 110 g/m², erkeklerde ise ≥ 125 g/m² olması SolVH kriteri olarak alınmıştır.

Yaş ortalaması 57 ± 10 yıl olup hastaların %48'ini erkekler oluşturmaktadır. Gruplar arasında yaş ve cinsiyet açısından anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Çalışma başında nebivolol, carvedilol ve irbesartan gruplarında sistolik kan basıncı ortalaması sırasıyla 153, 156 ve 151 mmHg; diyastolik kan basıncı ortalaması ise sırasıyla 91, 94 ve 92 mmHg olarak ölçülmüş olup gruplar arasında başlangıç kan basınçları arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Başlangıç SoVKİ irbesartan grubunda diğer gruplara kıyasla sayısal açıdan daha fazla olmakla birlikte (irbesartan için 144 g/m², nebivolol için 140 g/m², carvedilol için 137 g/m²), istatistiksel açıdan farklı bulunmamıştır ($p=0.14$).

Takiplerde sistolik ve diyastolik kan basınçlarında benzer derecede azalma sağlanmıştır. Üçüncü aydaki kontrollerde SolVKİ'deki ortalama azalma miktarı nebivolol grubunda 5.3 gr/m², carvedilol grubunda 1.8 gr/m², irbesartan grubunda ise 2.6 gr/m² bulunmuş olup istatistiksel açıdan anlamlı derecede azalma sadece nebivolol grubunda elde edilmiştir. Carvedilol ve irbesartan ile SolVKİ'deki azalma istatistiksel anlamlılığa 6. ayda ulaşmıştır. On ikinci ayda yapılan değerlendirmede SolVKİ'deki ortalama azalma nebivolol grubunda 14.0 gr/m², carvedilol grubunda 10.9 gr/m², irbesartan grubunda ise 6.9 gr/m² bulunmuş olup hem nebivolol hem de carvedilol ile sağlanan düzelme irbesartan'a göre üstün bulunmuştur.

Çalışmanın kısıtlılıkları: 1) Hastaların çalışma gruplarına nasıl atandığı (randomizasyon, ardışık alım, hekim tercihi gibi) belirtilmemiştir. Bu durum tedavi gruplarının atanmasında seçim yanlılığı (selection bias) açısından yorum yapmayı engellemektedir. 2) Birinci ayda kan basıncı hedefine ulaşamaması durumunda nebivolol ve irbesartan için gerekirse doz

titrasyonu yapılacağı planlanmış olmasına rağmen bu hastalara doz titrasyonu yapıp yapılmadığı, ek bir antihipertansif ilaç eklenip eklenmediği makalede belirtilmemiştir. 3) Örneklem büyüklüğünün kısıtlı olması, bu bulguların daha geniş bir çalışmada desteklenmesi gerektiğini düşündürmektedir. 4) Ölçücü-ici ve ölçücüler arası uyum ve değişkenlik derecesine bakılıp bakılmadığı belirtilmemiştir. Bu nedenle SolVKİ'deki düzelmenin ne kadarının ölçüm değişkenliğine bağlı olduğu konusunda yorum yapılamamaktadır. 5) Her ne kadar başlangıç SolVKİ değerleri 3 grupta istatistiksel açıdan farklı değilse de irbesartan grubunda sayısal olarak daha fazladır. Başlangıç SolVKİ değerine göre istatistiksel düzeltme yapılması tercih edilebilirdi.

Çalışmanın güçlü yönleri: 1) SolVH'yi geriletmede referans grubu olarak bu açıdan en etkili ilaç gruplarından biri olan bir anjiyotensin reseptör bloke edicinin seçilmesi iddialı bir yaklaşım olmasına rağmen en azından irbesartan kadar (belki daha fazla) düzelme sağlaması önemli bir bulgudur. 2) Ekokardiyografik ölçümlerin kullanılan ilaca kör olarak yapılması güvenilirliği artıran bir faktördür.

Çalışmanın katkıları: 1) Her ne kadar daha büyük çalışmalarla bu bulguların desteklenmesi gerekse de yeni nesil beta blokerlerin SolVH'yi geriletmede bir ARB'ye benzer ve hatta daha iyi bir sonuç vermesi dikkate değer bir bulgudur. Bu bulgu, yeni nesil beta blokerlerin klasik beta blokerlerden farklı değerlendirilmesi gerektiğini düşündürmektedir. 2) Nebivolol'un 3 ay gibi kısa bir sürede SolVH'de belirgin bir gerileme yapması bu çalışmanın dikkat çeken diğer bir özelliğidir. Makalenin tartışma bölümünde SolVH'de bu kadar kısa sürede gerilemenin olduğu başka çalışmaların verileri tartışılmıştır. 3) Bu çalışma yeni hipotezlerin oluşturulması açısından katkıda bulunabilecek bir çalışmadır. Şöyle ki; eski nesil beta blokerler, muhtemelen merkezi aort basıncını yeterince düşürmediği için, inmenin önlenmesi, SolVH'nin geriletilmesi, aort katılığının (stiffness) azaltılmasında diğer ilaçlara göre daha az etkili bulunmuştur. Bu nedenle de beta blokerler Avrupa ve Amerika Kılavuzlarında ilk seçenek ilaç grubu içine alınmamıştır. Bu çalışmada yeni nesil iki beta blokerin SolVH'nin geriletilmesinde en az irbesartan kadar etkili olduğunun saptanması, bu ilaçların diğer beta blokerlerden farklı değerlendirilmesi gerektiğini düşündürmektedir. Bu farklılıkta en olası mekanizma nebivolol ve carvedilol'un vazodilatör etkisi olabilir. Nitekim, nebivolol'un merkezi aort basıncını metoprolol'e göre daha fazla azaltması bunu destekler niteliktedir.

[5] Genel olarak vazodilatör ilaçların SolVH’yi geriletmeye etkin olmamalarının olası nedeni refleks sempatik aktivite ile anjiyotensin yolağının aktive edilmesi olabilir.^[6] Yeni nesil beta blokerlerin sempatik aktiviteyi baskılayıcı özelliği nedeniyle diğer vazodilatörlerle üstün bir etki sağlıyor olması muhtemeldir. Tüm bu veriler ışığında merkezi aort basıncı ile inme gibi olaylar arasındaki ilişkinin bu ilaç grubu için değerlendirilmesi yeni bir araştırma hipotezi olabilir.

Aldemir ve ark.,^[7] nebivolol ve metoprolol’ün koroner baypas sonrası erektil fonksiyon üzerine etkisini randomize çift kör bir çalışmada karşılaştırmışlar. Bu amaçla koroner baypas olacak hastaların yarısı nebivolol 5 mg grubuna (n=30), diğer yarısı ise metoprolol 50 mg (n=30) grubuna randomize edilmiş. Her iki grupta da beta blokere koroner baypastan en az 15 gün önce başlanıp baypas sonrası 12 hafta süresince kullanılmış. Diyabetik hastalar çalışma dışı bırakılmış. Erektile disfonksiyon, tedavi başlamadan önce ve baypas sonrası 12. haftada International Index of Erectile Dysfunction-5 (IIEF-5) anketinin geçerliliği gösterilmiş (valide edilmiş) Türkçe metni ile değerlendirilmiştir. Bu ankette elde edilen skora göre hastalar normal (skor 22-25), hafif erektil disfonksiyon (skor 17-21), hafif-orta derecede erektil disfonksiyon (skor 12-16), orta derecede erektil disfonksiyon (skor 8-11) ve ciddi erektil disfonksiyon (skor 5-7) olarak kategorize edilmişler.

Yaş ortalaması nebivolol grubunda 61±11 iken metoprolol grubunda 59±12 bulunmuş (p=0.61). Beden kütle indeksi, ejeksiyon fraksiyonu, LDL kolesterol düzeyi, hiperlipidemi, hipertansiyon, sigara, lipit düşürücü tedavi kullanımı sıklığı ile operatif-periooperatif parametreler iki grupta benzer bulunmuştur.

Tüm grupta IIEF-5 skoru koroner baypas öncesi 14.0±5.7 iken baypas’tan 12 hafta sonra 12.6±5.6 olarak bulunmuş (p<0.001). Bu bulgu baypas sonrası erektil fonksiyonda bir miktar bozulma olduğunu göstermektedir. IIEF-5 skoru ilaç gruplarında değerlendirildiğine, nebivolol alanlarda istatistiksel açıdan anlamlı olmayan hafif bir azalma olduğu (12.9±5.5’ten 12.4±5.5’e gerilediği; p=0.053), ancak metoprolol alanlarda anlamlı bir azalma olduğu (15.2±5.9’dan 12.9±5.8’e gerilediği; p<0.001) saptanmıştır.

IIEF-5 kategorilerine göre bir değerlendirme yapıldığında her iki grupta da başlangıçta ciddi erektil disfonksiyonu olanlarda herhangi bir değişme saptanmamış. Diğer taraftan nebivolol alan grupta normal veya hafif erektil disfonksiyonu olanlarda aynı

kategorinin korunduğu, ancak metoprolol alan grupta erektil fonksiyonu normal olan 8 hastanın 5’inde, hafif erektil disfonksiyonu olan 2 hastanın 1’inde erektil fonksiyonda bozulma olduğu görülmüş. Burada önemli olan noktalardan biri değişim beklenmeyen ciddi erektil disfonksiyonu olan hasta sayısının nebivolol grubunda daha fazla olması, diğer taraftan en azından fonksiyonda korunmanın beklendiği normal ve hafif erektil disfonksiyonu olanların ise nebivolol alanlarda daha az olmasıdır. Başlangıç dağılımındaki bu farklılık nebivolol aleyhine olsa da nebivolol ile erektil disfonksiyonun büyük oranda korunduğu, metoprolol alanlarda ise önemli ölçüde bozulduğu sonucu ortaya çıkmaktadır. Nitekim bu dezavantajlı dağılıma rağmen toplamda nebivolol alan hastalardan 1’inde erektil fonksiyonda düzelme, 4’ünde ise (4/30=%13.3) bozulma olurken, metoprolol alan hastaların hiçbirinde düzelme yokken 19’unda (19/30=%63.3) kötüleşme saptanmıştır.

Çalışmanın kısıtlılıkları: 1) Başlangıç IIEF-5 skorlarının iki grupta benzer olmaması ve analizde buna göre düzeltme yapılmamış olması sonucu etkileyebilir. Başlangıç IIEF-5 skorları ve bu skorlara göre oluşturulan kategorilerin dağılımındaki farklılıklar nebivolol aleyhine görünmektedir. Ancak buna rağmen sonuçlar nebivolol lehine bulunmuştur. 2) Nebivolol 5 mg’ın eşdeğer dozu olan metoprolol 100 mg kullanılabildi.

Çalışmanın güçlü yanı: Randomize, çift kör bir çalışma olması.

Çalışmanın katkısı: Bu çalışmada koroner baypas sonrası erektil fonksiyonda bozulmanın büyük ölçüde metoprolol grubunda olduğu, nebivolol alan grupta ise erektil fonksiyonun büyük ölçüde korunduğu sonucu elde edilmiştir. Her ne kadar aracı mekanizmayı irdeleyen bir çalışma olmamasına rağmen, diğer çalışmalarda gösterilen NO aracılı vazodilatör etki ve buna bağlı potansiyel olarak endotel fonksiyonlarında koruyucu etkisi rol oynamış olabilir. Çalışmada nebivolol 5 mg ile metoprolol 50 mg karşılaştırılmıştır. Eşdeğer doz olan metoprolol’ün 100 mg kullanılmış olsaydı, iki ilaç arasındaki fark nebivolol lehine daha belirgin olabilirdi.

Özyıldız ve ark.,^[8] esansiyel hipertansiyonu olan hastalarda yeni nesil beta blokerler olan nebivolol ve cardvedilolün insülin direnci ve lipit profili üzerine etkilerini karşılaştırmışlar. Yeni nesil beta blokerlerin metabolik etkileri çoğunlukla eski nesil beta blokerlerle karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada yeni nesil

iki molekülün karşılaştırılmış olması çalışmanın değerini artırmaktadır.

Bu çalışma randomize, açık etiketli bir çalışma olup kan basıncı $\geq 140/90$ mmHg olan hipertansif hastalar nebivolol 5mg (n=40) ile carvedilol 25 mg (n=40) gruplarına randomize edilmiş ve 4 ay sonra plazma glukozu, lipit profili ve HOMA indeksi ile hesaplanan insülin direnci karşılaştırılmıştır. İlaç dozları 1 hafta ara ile titre edilmiş ve kan basıncının $< 140/90$ mmHg olmaması durumunda tedaviye amlodipin 5 mg eklenmiştir. Ek olarak hastalara 2013 Avrupa Kardiyoloji Derneği Hipertansiyon kılavuzunda belirtilen yaşam tarzı değişiklikleri önerilmiştir. İkincil hipertansiyon, hiperlipidemi, koroner arter hastalığı, böbrek veya karaciğer yetersizliği, hipo veya hipertiroidi tanısı olanlar ile antihipertansif veya antilipidemik tedavi kullananlar çalışma dışı bırakılmışlar.

Hastaların yaş ortalaması nebivolol grubunda 50 ± 10 , carvedilol grubunda 53 ± 10 (p=0.283), kadınların oranı nebivolol grubunda %55, carvedilol grubunda %58 bulunmuş. Dört aylık bir takipte kan basıncı ve kalp hızına ek olarak plazma glukozu, insülin düzeyi, insülin direnci, HDL, LDL, apolipoprotein B ve total kolesterolde her iki ilaçla benzer derecede ve anlamlı azalma gözlenmiş, trigliserid ve apolipoprotein A1 düzeylerinde anlamlı bir değişim olmamış.

Çalışmanın kısıtlılıkları: 1) Kan basıncının kontrol altına alınmaması nedeniyle amlodipin'e ihtiyaç gösteren hasta olup olmadığı belirtilmemiş. 2) Yazarların da belirttiği gibi etik nedenlerle plasebo grubu oluşturulmamıştır. Bu nedenle elde edilen olumlu bulguların ne kadarının önerilen yaşam tarzı değişikliğine, ne kadarının ise ilaçlara bağlı olduğunu söylemek mümkün görünmemektedir. Ancak eski nesil beta bloke edicilerden farklı olarak metabolik profilin bozulmadığı söylenebilir. 3) Yaşam tarzı değişikliği önerilerine rağmen HDL düzeyinin azalmasını açıklamak güç gibi görünmektedir. Ayrıca bu bulgu yaşam tarzı değişikliğinin ne kadar uygulanabildiği sorusunu da akla getirmektedir. 4) Trigliserid düzeyinde değişim olmaması Oğuz ve ark.nın çalışmasına^[3] benzer bir bulgudur. Ancak o çalışmadan farklı olarak glukoz, LDL ve insülin direncinde azalma saptanmıştır. Bu farklılığın yaşam tarzı değişikliği önerilerinin bir sonucu mu, yoksa nispeten küçük örneklemli çalışmalar olması nedeniyle örnekleme hatasına mı bağlı olduğunu söylemek güçtür.

Çalışmanın güçlü yanları: 1) Randomize kontrollü bir çalışma olması. 2) Yeni nesil iki beta bloke

edici ilacın karşılaştırılması.

Çalışmanın katkısı: Hem nebivolol'un hem de carvedilol'un metabolik parametreler açısından olumsuz olmadığını, hatta yaşam tarzı değişikliği önerisiyle birlikte bu tedavinin uygulanması ile plazma glukozu, LDL, total kolesterol, ApoB ve insülin direncinde azalma olduğunu göstermektedir. Bu bulgular her iki ilacın klasik beta blokerlerle gözlenen olumsuz etkiler açısından önemli bir avantaja sahip olduğunu düşündürmektedir.

Sonuç

Eski nesil beta blokerlerin inme, SolVH, aort katılığı (stiffness) gibi hedefler açısından diğer antihipertansiflere göre daha az etkili olduğu görülmüştür. Ayrıca bu ilaçların metabolik açıdan olumsuz etkileri uzun dönem kardiyovasküler korunma açısından bir dezavantaj gibi düşünülebilir. Yeni nesil ilaçlardan nebivolol, NO aracılı etkileri ve metabolik açıdan olumsuz etkiye sahip olmaması hatta olumlu etkiler gösterebilmesi nedeniyle eski nesil beta blokerlerden farklı bir konuma sahiptir. Nitekim Avrupa hipertansiyon kılavuzunda da bu özelliğe dikkat çekilmiştir.^[9] Ülkemizde yapılan çalışmalar da benzer şekilde bu olumlu etkileri destekler niteliktedir. Ancak hipertansif hastalarda sert sonlanım noktalarına etkisini gösteren randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

1. Bayar E, İlhan G, Furat C, Atik C, Arslanoglu Y, Kuran C, Ozpak B, Durakoglugil ME. The effect of different β -blockers on vascular graft nitric oxide levels: comparison of nebivolol versus metoprolol. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2014;47:204-8. [CrossRef]
2. http://medicalapps.ch/EQD_AH.aspx. (Erişim tarihi: 01.07.2019).
3. Oğuz A, Uzunlulu M, Yorulmaz E, Yalçın Y, Hekim N, Fici F. Effect of nebivolol and metoprolol treatments on serum asymmetric dimethylarginine levels in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus. *Anadolu Kardiyol Derg* 2007;7:383-7.
4. Degirmenci H, Acikel M, Bakirci EM, Duman H, Demirelli S, Tas H, et al. Comparison of effects of nebivolol, carvedilol and irbesartan on left ventricular hypertrophy associated with hypertension. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2014;18:630-7.
5. Kampus P, Serg M, Kals J, Zagura M, Muda P, Karu K, et al. Differential effects of nebivolol and metoprolol on central aortic pressure and left ventricular wall thickness. *Hypertension* 2011;57:1122-8.
6. <https://www.uptodate.com/contents/clinical-implications-and-treatment-of-left-ventricular-hypertrophy-in-hypertension>. (Erişim tarihi: 02.09.2019).
7. Aldemir M, Keleş İ, Karalar M, Tecer E, Adalı F, Pektas MB, et al. Nebivolol compared with metoprolol for erectile function in males undergoing coronary artery bypass graft. *Anatol J Cardiol* 2016;16:131-6.
8. Ozyıldız AG, Eroglu S, Bal U, Atar I, Okyay K, Muderrisoglu H. Effects of carvedilol compared to nebivolol on insulin resistance and lipid profile in patients with essential hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2017;22:65-70. [CrossRef]
9. Williams B, Mancia G, Spiering W, Rosei EA, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018;39:3021-104. [CrossRef]