

Sistemik hipertansiyon tedavisinde nebivolol'ün yeri

Nebivolol in the treatment of systemic hypertension

Dr. Fatih Sinan Ertaş

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Ankara

ÖZET

Beta blokerlerin klinik pratikteki uzun kullanım geçmişine ve tedavi kılavuzlarında önemli bir tedavi seçeneği olmasına rağmen, yeni kılavuzlar yeni çalışmalar ve meta-analizlere dayanarak beta blokerlerin hipertansiyon tedavisindeki rolünü sorgulamakta ve ikinci ya da üçüncü seçenek olarak tavsiye etmektedir. Bu araştırmalardaki ve meta-analizlerdeki aleyhte veriler geleneksel ilk nesil beta blokerlerden elde edilmiştir. Bununla birlikte beta blokerlerin farklı farmakolojik ve fizyolojik özellikleriyle heterojen bir sınıf olduğu unutulmamalıdır. Bu nedenle geleneksel beta blokerlerin bulgularından yola çıkarak sınıfın diğer üyelerine özellikle de üçüncü nesil vazodilatör aktivitesi olanlara bu sonuçların uyarlanması soru işaretleriyle doludur. Bu grubun metabolik yan etkileri düşük, kan basıncını düşürme potansiyelleri ise daha yüksektir. Farklı farmakodinamik ve kinetik özellikleriyle en yüksek kardiyoselektiviteye sahip vazodilatör bir beta bloker olan nebivolol, hem monoterapi hemde kombinasyon tedavisi içerisinde güçlü kan basıncı düşürücü etkiye sahiptir. Ayrıca nebivolol güvenli ve iyi tolere edilebilen bir ilaç olması yanında, metabolik parametrelere olumlu katkısı ile hipertansif hastalarda iyi bir yaşam kalitesine olanak sağlamaktadır. Tüm bunların ışığında günümüz modern kombinasyon tedavi stratejileri arasında ilk seçenek olmayı hak etmektedir.

Anahtar sözcükler: Beta bloker; hipertansiyon; nebivolol.

Hipertansiyon ve beta blokerler

1964 yılında bir tıp öğrencisi olan Sir James Black miyokart enfarktüsünden kaybettiği babasından esinlenerek “adrenalin’in kalp üzerine etkisini durdurmak amacıyla” başladığı araştırmalarında ilk beta adrenerejik bloker olan propranolol’ü keşfetmiştir. Başlangıçta sadece angina pectoris ve aritmilerin tedavisinde kullanılan beta blokerlerin klinik endikasyonları genişleyerek ilk defa 1967 yılında Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından antihipertansif ilaç olarak onaylanmıştır.^[1] Bu dönemde yapılan ilk randomize kontrollü araştırmalarda diüretiklerle birlikte günümüz modern antihipertansif ilaç tedavi yaklaşımına öncülük etmiştir. İlk kılavuzlar (JNC 1) basamak tedavisinde uzun süreler diüretik gurubu ilaçlarla birlikte ilk tercih

ABSTRACT

Despite a long history of using in clinical setting and important treatment option by previous guidelines, recent guidelines has questioned the role of beta-blockers in the treatment of hypertension, and were recommended to 2nd or 3rd line positions based on the outcome of recent trials and meta-analyses. However, those studies and meta-analyses were achieved using first-generation beta-blockers and it should be remembered that beta-blockers are heterogeneous class as having different pharmacologic and physiologic profile. The question is whether third-generation beta-blockers with vasodilatory properties could offer advantages compared to previous beta-blockers. This group has great potential for blood pressure lowering along with low metabolic side effect. Among all the beta-blockers in clinical use today, nebivolol, which has the highest selectivity for beta-1 receptors with a different pharmacodynamic and kinetic profile, has great blood pressure lowering effect both monotherapy and in antihypertensive combination therapy. Nebivolol is not only safe and well tolerated, with exerts neutral or even beneficial effects on metabolic parameters, it improves quality of life in patients with hypertension. In the light of those evidence nebivolol may be considered as first-line treatment among the modern combination therapy.

Keywords: Beta-blocker; hypertension; nebivolol.

ilaç olarak kullanımını tavsiye etmiştir. Beta blokerlerin, hipertansiyon için yüksek riskli olan hastalarda potansiyel faydaları mevcuttur. Bu faydalar arasında antiaterojenik (inflamasyonu, endotel işlev bozukluğu ve plak yırtılma riskini azaltarak), antiaritmik ve antiiskemik etkiler ve kalp hızını azaltarak kardiyak yeniden şekillenmeyi (remodeling) tersine çevirme sayılabilir. Birçok çalışmada beta blokerlerin antihipertansif sınıf etkinliği kanıtlanmıştır. Eşdeğer güçte dozlarla uygulandığında, farklı beta blokerlerin eşit antihipertansif etki yaptığını düşündüren birçok araştırma vardır. Örneğin; 2006 yılında yayınlanan bir meta-analizde (21 çalışmadaki 145.000 hasta); ilk seçenek olarak kullanılan beta blokerlerin, genç hastalarda (<60 yaş) plaseboya göre kardiyovasküler (KV) sonuçları (ölüm, inme, miyokart enfarktüsü) azalttığını gösterilmiştir.^[2]

Yazışma adresi: Dr. Fatih Sinan Ertaş. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Turkey.

Tel: +90 312 - 595 60 00 e-posta: fs.ertas@gmail.com

© 2019 Türk Kardiyoloji Derneği



Beta blokerlerin klinik pratikteki bu uzun kullanım geçmişine ve tedavi kılavuzlarında önemli bir tedavi seçeneği olmasına rağmen, yeni kılavuzlar beta blokerlerin hipertansiyon tedavisindeki rolünü sorgulamakta ve ikinci ya da üçüncü seçenek olarak tavsiye etmektedirler.^[3,4] Kılavuzların dayanağı ise bazı büyük klinik çalışmalar^[5-7] ve meta-analizlerde^[8-10] çıkan sonuçlar olup şu şekilde özetlenebilir; beta blokerler diğer antihipertansif ilaç sınıflarına kıyasla kardiyovasküler olayları suboptimal azaltmakta, toplam mortaliteye etkisi olmamakta, yeni diyabet gelişimini artırmakta ve santral kan basıncını daha az düşürmektedirler. Bu araştırmalardaki ve meta-analizlerdeki aleyhte veriler geleneksel ilk nesil beta blokerlerden (atenolol, metoprolol, oksprenolol ve propranolol) elde edilmiştir. Bununla birlikte beta blokerlerin farklı farmakolojik ve fizyolojik özellikleriyle heterojen bir sınıf olduğu unutulmamalıdır. Beta blokerlerde etkinlik ve tolerabilite; kardiyoselektivite, etki zamanı, yağda çözünürlük ve intrinsek sempatomimetik aktivite tarafından etkilenebilmektedir. Kalp yetersizliğinde sadece bir kaç beta bloker ajanın kullanılması sınıf etkisinin olmayışına mükemmel bir örnektir. Bu nedenle geleneksel beta blokerlerin bulgularından yola çıkarak sınıfın diğer üyelerine özellikle de üçüncü nesil vazodilatör aktivitesi olanlara bu sonuçların uyarlanması haksızlıktır.

Geleneksel beta blokerler, kan basıncındaki azalmayı, negatif inotropik etki ile kalp hızını ve kalp debisini azaltarak sağlarlar. Fakat aynı zamanda, periferik direnç ve böbrekte sodyum tutulumu bir miktar artar. Özellikle orta-yüksek renin seviyesi olan hastalarda, böbrek jukstaglomerüler hücrelerinden renin salınımını azaltarak, kan basıncı düşürücü etkilerine katkı sağlarlar. Üçüncü nesil beta blokerler (carvedilol, labetalol, nebivolol), beta 1 selektivitesi yüksek vazodilatasyon sağlayan gruptur. Konvansiyonel, vazodilatör olmayan beta blokerler, antihipertansif etkilerini kalp debisini azaltarak gösterirlerken; yeni kuşak beta blokerler, direkt olarak periferik damar direncini azaltırlar. Bu grubun metabolik yan etkileri düşük, kan basıncını düşürme potansiyelleri ise daha yüksektir.^[11] Bu grup içerisinde farklı farmakodinamik ve kinetik özellikler gösteren nebivolol'un, ki en yüksek kardiyoselektiviteye sahip vazodilatör bir beta blokerdir, antihipertansif tedavide klasik beta blokerlere kıyasla potansiyel üstünlük sağlayabileceği öne sürülebilir.^[12,13]

Son bir kaç yıl içerisinde nebivolol ile geleneksel beta blokerlerin (atenolol ve metoprolol) ve diğer anti-

hipertansif ilaçların kıyaslandığı birçok araştırma yayınlanmıştır. Nispeten az sayıda hasta popülasyonuna sahip bu araştırmalarda nebivolol etkinlik, güvenlik ve tolere edilebilirlik bakımından incelenmiştir.

Beta adrenoreseptör antagonistleri (beta blokerler) oldukça heterojen bir ilaç grubudur. Bu ilaçların klinik pratikte kullanıma girmesi neredeyse 50 yılı bulmakta ve kullanım alanları ve tedavi potansiyelleri gün geçtikçe artmaktadır.

Nebivolol ve antihipertansif etkinlik

Farmakolojik olarak nebivolol tek başına etkin kan basıncı (KB) düşüşü sağlayan, uzun etki süresine sahip bir antihipertansif ilaçtır. Klasik beta blokerlerin klinik sonuçlardaki yetersizliğinin sebeplerinden birisi de kısa etki süresine sahip olmalarıdır (örneğin; atenolol). Uzun yarılanma ömrü nedeniyle nebivolol hastanın tedaviye bağlılığını artırarak klinik sonuçlara olumlu katkı sağlayabilir. Etkinlik çalışmalarında, nebivolol'un kombinasyon tedavisi içerisinde de güçlü kan basıncı düşürücü etkiye sahip olduğu gözlenmiştir.^[14-16] Bir araştırmada, hidroklorotiyazid ile combine edildiğinde, nebivolol gerek klinik ölçümlerde gerekse ambulatuar ölçümlerde anjiyotensin reseptör blokerlerine (ARB) eşit ölçüde etkinlik göstermiştir.^[17] Aynı şekilde nebivolol/valsartan kombinasyonu ile nebivolol'un bu tür kombinasyonda da hayli etkin olduğu farkedilmiştir.^[18] Bu sonuçlar söz konusu kombinasyonun hipertansiyon tedavisinde etkinlik ve tolerabilitesinin araştırıldığı diğer araştırmalarla uyumlu olup benzer şekilde etkin bulunmuştur.^[19] Bu bulgular ışığında nebivolol kombinasyon içerisinde ilk basamak tedavi seçeneği olabilir.

Nebivolol'un klasik beta blokerlerden en önemli farkı bilindiği üzere vazodilatasyon yapıcı etkisidir. Bunu da damarda nitrik oksit (NO) salınımını tetikleyerek yapmaktadır. Klinikte bu etkinin test edildiği ortam endotel işlev bozukluğudur. Endotel işlev bozukluğu üzerine nebivolol'un etkisini ölçen birçok araştırma yapılmıştır. En son yapılanlardan birinde nebivolol metoprolol ile kıyaslanmış, sadece nebivolol küçük damarlarda esnekliği artırmıştır, ki bu da endotel fonksiyonlarının direkt bir göstergesi olup mikrovasküler yataktaki artan NO salınımına bağlıdır.^[16] Yine endotel fonksiyonlarında iyileşmeye ait başka bir gösterge olan endotelin-1 aracılı vazokonstriksiyon metoprolol ile karşılaştırıldığında sadece nebivolol ile azaltılabilmektedir.^[20] Bu olumlu etkiler nebivolol'un vasküler yatakta yarattığı anti oksidatif özelliklerine dayanır.^[21] Bilindiği gibi endotel işlev bozukluğu esansiyel hipertansiyon gelişimi ve KV komplikasyonlar için

risk faktörü olarak kabul edilir. Diğer beta blokerlerin aksine nebivolol'ün antihipertansif etkisi aynı zamanda endotel işlev bozukluğundaki düzelmeye bağlıdır.

Nebivolol'ün antitrombotik etkisi araştırılmış ve kronik tedavide metoprolol'ün aksine plazma tPA seviyesini artırdığı gösterilmiştir.^[14] Bu nebivolol'ün endotel işlev bozukluğu üzerine olumlu etkisinin bir başka yönü olup sonuçta trombogenezise olumlu katkı sağlamaktadır. Bu etkinin mekanizması araştırılmış olup NO salınımı ile ilişkilendirilse de, tam mekanizma halen açıklığa kavuşmamıştır. Bu konsept muhakkak ileri araştırmalarla desteklenmeli, özellikle ateroskleroz ve kalp yetersizliği ile komplike hipertansiflerde rolü mutlaka ortaya çıkarılmalıdır. Bu tür hastaların halihazırda çoklu ilaç tedavisi, özellikle antitrombotik ilaçlar aldıkları unutulmamalıdır.

Tüm bunların sonucunda nebivolol'ün konvansiyonel beta blokerlere göre birçok avantaj sağladığı açıktır. Bu avantajlar bazı spesifik hasta gruplarında nebivolol'ün tercihine olanak sağlayabilir. Örneğin; seksüel aktif ancak NO yetersiz erkekler, tip 2 diyabet, metabolik sendrom, kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve astım gibi komorbiditeli hipertansifler.^[22] Nebivolol'ün diğer beta blokerlerden tüm bu olumlu üstünlükleri ne kadar net olsa da, hipertansiyon tedavisinde uzun dönem mortalite ve morbidite gibi klinik sonuçlara etkisini gösterecek randomize kontrollü araştırmaların olmayışı da aynı ölçüde büyük bir eksiklikler. Bugüne kadar böyle bir araştırma henüz yayınlanmamıştır, ancak yeni bir retrospektif kohort çalışması oldukça çarpıcı sonuçlar vermiştir.^[23] Nebivolol, atenolol ya da metoprolol kullanan 81.402 hasta incelenmiş, KV olaylar nedeniyle hastaneye yatışların 1. ve ikinci nesil beta blokerlerde nebivolol'e kıyasla belirgin arttığı saptanmıştır (aHR atenolol [%95 CI]: 1.68 [1.29,2.17] ve aHR metoprolol: 2.05 [1.59, 2.63]). Bu tür gözlemler ileri çalışmalar için sağlam temel oluşturmaktadır.

Nebivolol ve santral kan basıncı

Santral KB brakial basınca göre KV hastalık riski için daha güçlü bir belirteçtir. Santral KB'nı düşürmede konvansiyonel beta blokerlerin rolü sorgulanmaktadır. Diğer antihipertansiflere göre konvansiyonel beta blokerlerin santral KB'nı suboptimal düşürdüğü gösterilmiş, brakial KB ölçümlerini kullanmanın beta blokerlerin gerçek terapötik etkisini abarttığı iddia edilmiştir.^[24] Bu bulgular başka bir çalışmada ve eşlik eden bir meta-analiz ile desteklenmiştir.^[25,26]

Bu çalışmalar da ilk beta blokerlere aittir. Nebivolol'ün ise ilave vazodilatasyon özelliği nede-

niyle santral KB'da daha güçlü düşüşe yol açacağı düşünülmektedir. Bu hipotez kısa süre önce araştırılmış, nebivolol tedavisinden sonra santral KB'nın konvansiyonel beta blokerlere göre belirgin düştüğü gösterilmiştir.^[27,28] Ayrıca santral KB düşüşü üzerine nebivolol'ün etkisinin ARB'lerle kıyaslanabilir olduğu da gösterilmiştir.^[29] Diğer bir çalışmada nebivolol'ün santral KB ile birlikte nabız dalga yansımada da etkin düşüş sağladığı kaydedilmiştir.^[30] Özetle nebivolol'ün santral hemodinamiklerde yarattığı olumlu etkilerin klinik olaylara etkisi olup olmadığı, diğer ara noktalarda yaptığı etkiler gibi ileri klinik araştırmalarca desteklenmeye muhtaçtır.

Nebivolol ve metabolik profil

Konvansiyonel beta blokerler diğer antihipertansiflere kıyasla glukoz metabolizmasına olumsuz etki ile tip 2 diyabet gelişimini artırır.^[31] Bunun için temel sebep pankreas, karaciğer ve iskelet kas damarlarındaki beta-2 antagonizmasıdır, ki bu da insülin salınımı, glukoneogenez, glikojenoliz ve insülin aracılı glukoz alımını etkilemektedir.^[12] Öte yandan GEMINI araştırmasında gözlemlendiği gibi, beta blokerlerin kilo artışı ile ilintilerinin olması da metabolik profil üzerinde ek olumsuz katkı yapmaktadır.^[32] Nebivolol hayli yüksek beta-1 selektivitesi ve vazodilatör özelliği ile bunu büyük ölçüde önleyebilmekte ve böylece nötral etki göstermekte, hatta metabolik parametreler üzerinde olumlu etkisi bile olabilmektedir. YESTONO araştırmasında (n=2238) bu konu araştırılmış, 3 aylık nebivolol 5 mg tedavisi sonrasında etkin KB düşüşü ve çoğu metabolik parametrede düzelmeye (kan glukozu, lipid profili ve HbA1c) izlenmiştir.^[33] Diğer bir çalışmada (n=5031) hipertansif diyabetik hastalarda kilo verilmesi ile birlikte metabolik parametrelerde benzer şekilde düzelmeye görülmüştür.^[34] Nebivolol'ün daha olumlu yan etki profili çizdiğini gösteren birçok araştırma yayınlanmıştır. Bunlardan birinde Özyıldız ve ark. carvedilol ve nebivolol'ü farklı metabolik parametrelerde karşılaştırmış, her iki ilacın da kan glukozu, insülin duyarlılığı ve total kolesterol seviyesi üzerine olumlu etkide bulunduğunu saptamışlardır.^[35]

Nebivolol ve yaşam kalitesi

Hipertansiyonda hedef KV olayları azaltmak yanında hipertansiyon aracılı uç organ hasarını azaltmak ya da önlemektir. Bu hedefe ulaşmak için çoğu zaman yaşam boyu her gün antihipertansif ilaç alınması gerekir. Bu tür bir kronik tedavinin başarısını etkileyen en önemli faktörlerin başında kullanılan ilacın hastanın yaşam kalitesine doğrudan etkisidir. İlaç yaşam biçimi-

mini olumsuz etkilememeli, mümkünse ek fayda sağlamalı, kullanımı kolay olmalıdır. Nebivolol standart dozlarında az advers etkiye sahip tolerabilitesi yüksek bir antihipertansiftir, ancak çok yüksek dozlarda beta blokerlere özgü klasik yan etkilerden muaf değildir.^[36] Bu tür advers etkilere derginin “nebivolol’un farmakolojik özellikleri” bölümünde değinilmiştir.

Kronik beta bloker tedavisinde yaşam kalitesini etkileyen 2 temel sorun bulunmaktadır; egzersizde yorgunluk ve erektil işlev bozukluğu (ED). Etkili dozlarda nebivolol tedavisinin sağlıklı bireylerde egzersiz performansına ciddi etkisinin olmadığı gösterilmiştir.^[37] Başka bir çalışmada ise hafifte olsa yorgunluğa yol açabileceği görülmüştür.^[38] Nebivolol tedavisi sırasında daha az egzersiz intoleransı ve yorgunluk görülmesinin sebebi ise metoprolol’un aksine egzersiz sırasında iskelet kaslarında prekapiller vazodilatasyonu bozmasıdır.^[39]

Nebivolol’un NO aracılı vazodilatör özelliği sayesinde diğer beta blokerlere göre ED üzerinde olumlu etkisi vardır. Karşılaştırmalı bir çalışmada ciddi ED görülme insidansı metoprolol ile %7.1 iken nebivolol ile sadece %1.61 sıklığında ortaya çıkmıştır. Yine ülkemizde yapılan bir çalışmada ED skoru nebivolol tedavisi süresince sabit kalırken, metoprolol tedavisi alanlarda azaldığı gösterilmiştir.^[40] Bu konuya açıklık getirmek için 2017’de yayınlanan literatür derlemesinde; 4 çalışmadan 2’si ED skorunda nebivolol tedavisi ile belirgin düzelmeye gösterirken, diğer 2 çalışmada konvansiyonel beta blokerlerle eşit oranda ED skoru saptanmıştır.^[41]

İlk çalışmalarda nebivolol’un güvenli ve iyi tolere edilebilen bir ilaç olması yanında, hipertansif hastalarda nebivolol monoterapisinin yaşam kalitesini bozmadığı ispatlanmıştır.^[42] Nebivolol’un diğer beta blokerlere göre birçok faydasının gözlenmesi muhtemelen ilave NO salınmasına bağlıdır. Sonuçta bu tür etkiler sayesinde nebivolol yaşam kalitesini düzeltmekte ve böylece hasta uyumunu artırmaktadır. Büyük randomize kontrollü çalışmalarda tedaviyi bırakma oranları plasebodan farksız bulunmuştur.^[43] Nebivolol’un diyastolik KB’da hafifçe daha fazla düşüşe yol açması dışında toplam yaşam kalitesi parametreleri losartan tedavisi ile kıyaslanabilir düzeyde bulunmuştur.^[44]

Sonuç

Tıpta elde edilen en önemli başarı hikayelerinden birisi de hipertansiyon tedavisidir. Piyasada kullanılan antihipertansif ilaçların çoğu iyi tolere edilir, etkili KB düşürürler, uzun dönem mortalite ve morbidite azal-

tıcı verilere sahiptirler. Üstelik ilaçların çoğu patent dışı olup hayli ucuzdurlar. Buna karşın hipertansiyon komplikasyonları çok pahalıya mal olur. Dolayısı ile antihipertansif tedavi salt maliyet etkin değil, maliyetten tasarruflar aynı zamanda. Bununla birlikte hipertansiyon çok yaygındır ve tedavi başarısında hala sorunlar vardır. Hipertansif olduğunu bilmeyenler başta olmak üzere, tedavi altındaki hasta oranlarını artırmak esas hedef olmalıdır. Bunun için etkin ve iyi tolere edilebilen antihipertansif ilaçlarla KB kontrol oranlarını gerek toplum bazında gerekse de birey bazında artırmak gerekmektedir. Bu bakış açısına göre tedavi seçeneklerimizi daraltmak yerine çeşitlendirmek zorundayız. Elimizdeki mevcut ilaçlar ve tedavi seçeneklerinden kolayca vazgeçmek yerine, onlardan maksimum düzeyde yararlanmaya odaklanılmalıdır. Hele hele hedef KB değerlerine ulaşmak için hastaların çoğunda kombinasyonlara ihtiyaç varken, beta bloker tedaviye uygun hastaları da unutmamakta yarar vardır. Özellikle üçüncü kuşak yüksek beta-1 selektiviteye sahip vazodilatör bir ilaç olan nebivolol’dan gerek monoterapide gerekse de kombinasyon içerisinde daha çok faydalanılmalıdır. Kılavuzlar angina, aritmi, kalp yetersizliği gibi komorbid durumu olan hipertansiflerde beta bloker tedavisini zaten ilk basamakta tavsiye etmektedirler. Öte yandan günlük pratikte stres ve anksiyetenin eşlik ettiği nispeten genç hipertansif bir hasta grubu vardır. Bunlarda sempatik aktivite artışı nedeniyle kalp hızı yüksektir. Salt muayene ederken nabız sayısının dikkate alınması ya da EKG’de sinus taşikardisinin izlenmesi bile tedavide beta bloker seçeneğini akla getirmeye yeterlidir. Her ne kadar kılavuzlar günlük pratikte sık karşılaşılan bu tür durumlarda kanıt eksikliği nedeniyle tavsiyede bulunmazken, tıp sanatı hekimlerin günlük pratikte iyi gözlem yapması ve hastaya göre çözüm bulmasını önermektedir.

Kaynaklar

1. Olawi N, Krüger M, Grimm D, Infanger M, Wehland M. Nebivolol in the treatment of arterial hypertension. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2019;125:189–201. [CrossRef]
2. Khan N, McAlister FA. Re-examining the efficacy of beta-blockers for the treatment of hypertension: a meta-analysis. *CMAJ* 2006;174:1737–42. [CrossRef]
3. James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb C, Handler J, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA* 2014;311:507–20. [CrossRef]
4. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018;39:3021–104. [CrossRef]
5. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, de Faire U, 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. [CrossRef]

6. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Caulfield M, et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:895–906. [CrossRef]
7. Williams B, Lacy PS, Thom SM, Cruickshank K, Stanton A, Collier D, et al. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. *Circulation* 2006;113:1213–25. [CrossRef]
8. Lindholm LH, Carlberg B, Samuelsson O. Should beta blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis. *Lancet* 2005;366:1545–53. [CrossRef]
9. Wiysonge CS, Bradley HA, Volmink J, Mayosi BM, Opie LH. Beta-blockers for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;1:CD002003. [CrossRef]
10. Wright JM, Musini VM, Gill R. First-line drugs for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;4:CD001841. [CrossRef]
11. Cheng JW. Nebivolol: a third-generation beta-blocker for hypertension. *Clin Ther* 2009;31:447–62. [CrossRef]
12. Marketou M, Gupta Y, Jain S, Vardas P. Differential Metabolic Effects of Beta-Blockers: an Updated Systematic Review of Nebivolol. *Curr Hypertens Rep* 2017;19:22. [CrossRef]
13. Fongemie J, Felix-Getzik E. A Review of Nebivolol Pharmacology and Clinical Evidence. *Drugs* 2015;75:1349–71. [CrossRef]
14. Stauffer BL, Dow CA, Diehl KJ, Bammert TD, Greiner JJ, DeSouza CA. Nebivolol, But Not Metoprolol, Treatment Improves Endothelial Fibrinolytic Capacity in Adults With Elevated Blood Pressure. *J Am Heart Assoc* 2017;6:pii: e007437. [CrossRef]
15. Santos AH Jr, Casey MJ, Bucci CM, Rehman S, Segal MS. Nebivolol Effects on Nitric Oxide Levels, Blood Pressure, and Renal Function in Kidney Transplant Patients. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2016;18:741–9. [CrossRef]
16. Duprez DA, Florea N, Duval S, Koukol C, Cohn JN. Effect of nebivolol or atenolol vs. placebo on cardiovascular health in subjects with borderline blood pressure: the EVIDENCE study. *J Hum Hypertens* 2017;32:20–25. [CrossRef]
17. Grassi G, Seravalle G, Brambilla G, Dell'Oro R, Trevano FQ, Fici F, et al. Multicenter Randomized Double-Blind Comparison of Nebivolol plus HCTZ and Irbesartan plus HCTZ in the Treatment of Isolated Systolic Hypertension in Elderly Patients: Results of the NEHIS Study. *Adv Ther* 2017;33:2173–87. [CrossRef]
18. Paton DM. Nebivolol/valsartan: Fixed-dose combination for treatment of hypertension. *Drugs Today (Barc)* 2017;53:19–26. [CrossRef]
19. Giles TD, Cockcroft JR, Pitt B, Jakate A, Wright HM. Rationale for nebivolol/valsartan combination for hypertension: review of preclinical and clinical data. *J Hypertens* 2017;35:1758–67. [CrossRef]
20. Diehl KJ, Stauffer BL, Dow CA, Bammert TD, Brunjes DL, Greiner JJ, et al. Chronic Nebivolol Treatment Suppresses Endothelin-1-Mediated Vasoconstrictor Tone in Adults With Elevated Blood Pressure. *Hypertension* 2016;67:1196–204. [CrossRef]
21. George M, Vickneshwaran V, Anandabaskar N, Sathees S, Zachariah B, Selvarajan S, et al. Effect of Nebivolol on Endothelial Dysfunction in Coronary Artery Disease Patients -An Open Label Randomized Controlled Clinical Trial (NEDCAD). *J Cardiovasc Dis Res* 2017;8:42–45. [CrossRef]
22. Weiss R. Nebivolol: a novel beta-blocker with nitric oxide-induced vasodilatation. *Vasc Health Risk Manag* 2006;2:303–8. [CrossRef]
23. Basile J, Egan B, Punzi H, Ali S, Li Q, Patel M, et al. Risk of Hospitalization for Cardiovascular Events with β -Blockers in Hypertensive Patients: A Retrospective Cohort Study. *Cardiol Ther* 2018;7:173–83.
24. Mackenzie IS, McEniery CM, Dhakam Z, Brown MJ, Cockcroft JR, Wilkinson IB. Comparison of the effects of antihypertensive agents on central blood pressure and arterial stiffness in isolated systolic hypertension. *Hypertension* 2009;54:409–13. [CrossRef]
25. Manisty CH, Hughes AD. Meta-analysis of the comparative effects of different classes of antihypertensive agents on brachial and central systolic blood pressure, and augmentation index. *Br J Clin Pharmacol* 2013;75:79–92. [CrossRef]
26. Borghi C, Acelajado MC, Gupta Y, Jain S. Role of nebivolol in the control and management of central aortic blood pressure in hypertensive patients. *J Hum Hypertens* 2017;31:605–10. [CrossRef]
27. 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.
28. Dhakam Z, Yasmin, McEniery CM, Burton T, Brown MJ, Wilkinson IB. A comparison of atenolol and nebivolol in isolated systolic hypertension. *J Hypertens* 2008;26:351–6. [CrossRef]
29. Polónia J, Barbosa L, Silva JA, Bertoquini S. Different patterns of peripheral versus central blood pressure in hypertensive patients treated with β -blockers either with or without vasodilator properties or with angiotensin receptor blockers. *Blood Press Monit* 2010;15:235–9.
30. Soanker R, Naidu MU, Raju SB, Prasad AK, Rao TR. Effect of beta-1-blocker, nebivolol, on central aortic pressure and arterial stiffness in patients with essential hypertension. *Indian J Pharmacol* 2012;44:407–11. [CrossRef]
31. Elliott WJ, Meyer PM. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. *Lancet* 2007;369:201–7.
32. Bakris GL, Fonseca V, Katholi RE, McGill JB, Messerli FH, Phillips RA, et al. Metabolic effects of carvedilol vs metoprolol in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;292:2227–36. [CrossRef]
33. Schmidt AC, Graf C, Brixius K, Scholze J. Blood pressure-lowering effect of nebivolol in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus: the YESTONO study. *Clin Drug Investig* 2007;27:841–9. [CrossRef]
34. Ladage D, Reidenbach C, Rieckeheer E, Graf C, Schwinger RH, Brixius K. Nebivolol lowers blood pressure and increases weight loss in patients with hypertension and diabetes in regard to age. *J Cardiovasc Pharmacol* 2010;56:275–81. [CrossRef]
35. Ozyıldız AG, Eroglu S, Bal U, Atar I, Okay 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]
36. Van Bortel LM, Fici F, Mascagni F. Efficacy and tolerability of nebivolol compared with other antihypertensive drugs: a meta-analysis. *Am J Cardiovasc Drugs* 2008;8:35–44. [CrossRef]
37. Van Bortel LM, van Baak MA. Exercise tolerance with nebivolol and atenolol. *Cardiovasc Drugs Ther* 1992;6:239–47. [CrossRef]
38. Wojciechowski D, Papademetriou V. Beta-blockers in the management of hypertension: focus on nebivolol. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2008;6:471–9. [CrossRef]
39. Velasco A, Solow E, Price A, Wang Z, Arbiqve D, Arbiqve G, et al. Differential effects of nebivolol vs. metoprolol on microvascular function in hypertensive humans. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2016;311:H118–H24. [CrossRef]
40. Aldemir M, Keleş İ, Karalar M, Tecer E, Adalı F, Pektaş MB, et al. Nebivolol compared with metoprolol for erectile function in males undergoing coronary artery bypass graft. *Anatol J Cardiol* 2016;16:1316.
41. Sharp RP, Gales BJ. Nebivolol versus other beta blockers in patients with hypertension and erectile dysfunction. *Ther Adv Urol* 2017;9:59–63. [CrossRef]
42. Van Bortel LM, Breed JG, Joosten J, Kragten JA, Lustermaans FA, Mooij JM. Nebivolol in hypertension: a double-blind placebo-controlled multicenter study assessing its antihypertensive efficacy and impact on quality of life. *J Cardiovasc Pharmacol* 1993;21:856–62.
43. Flather MD, Shibata MC, Coats AJ, Van Veldhuisen DJ, Parkhomenko A, Borbola J, et al. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J* 2005;26:215–25. [CrossRef]
44. Van Bortel LM, Bulpitt CJ, Fici F. Quality of life and antihypertensive effect with nebivolol and losartan. *Am J Hypertens* 2005;18:1060–6.