

Nebivololün sol ventrikül diyastolik fonksiyonları üzerine erken dönem etkisi

Short-term effect of nebivolol on the left ventricular diastolic function

Dr. Ergün Demiralp, Dr. Ejder Kardeşoğlu, Dr. Turgay Çelik, Dr. Bekir Sıtkı Cebeci,
Dr. Namık Özmen, Dr. Zafer Işlak, Dr. Rifat Eralp Ulusoy, Dr. Mehmet Dinçtürk

Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, Kardiyoloji Servisi, İstanbul

ÖZET

Amaç: Nebivololün hipertansif hastalarda sol ventrikülün erken dönem diyastolik fonksiyonları üzerindeki etkisini değerlendirmek.

Yöntemler: Hafif-orta hipertansiyonu olan 20 hastanın günlük 5 mg Nebivolol ile tedavi öncesi ve 6 hafta sonra Doppler ekokardiyografi ile sol ventrikül diyastolik fonksiyonları değerlendirildi. Sonuçlar Wilcoxon testi ile değerlendirildi ve $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı değer olarak kabul edildi.

Bulgular: Altı haftalık tedavi döneminin sonunda hastaların kan basınçları ve kalp atım sayılarında anlamlı olarak düşme tespit edildi. Doppler ekokardiyografi ile tedavi sonrası dönemde A dalgası amplitüdünde, E dalgası deselerasyon zamanında, izovolümetrik gevşeme zamanında istatistiksel olarak anlamlı azalma ve E/A oranında artma tespit edildi. E dalgası hızlarında ise istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi.

Sonuç: Nebivololün hipertansif hastalarda erken dönemde sol ventrikül diyastolik fonksiyonlarını düzelttiğini bulduk. (*Anadolu Kardiyol Derg 2004; 4: 323-6*)

Anahtar kelimeler: Nebivolol, hipertansiyon, sol ventrikül diyastolik fonksiyonları

ABSTRACT

Objective: To determine the effects of nebivolol on diastolic functions of the left ventricle in the hypertensive patients in the early treatment period.

Methods: Twenty patients with mild to moderate hypertension taking daily 5 mg of nebivolol were assessed by using Doppler echocardiography before and after 6-week drug treatment period. The results were analyzed with Wilcoxon test and $p < 0.05$ was accepted as statistically significant value.

Results: The arterial blood pressure and heart rate of the patients significantly decreased after 6 weeks of treatment. Statistically significant decrease was found in the peak of A wave velocity, isovolumetric relaxation time, E wave deceleration time and increase in E/A ratio with Doppler echocardiography after 6-week treatment period. No statistically significant difference was observed in the peak velocity of E wave after treatment period.

Conclusion: We found that nebivolol improved left ventricle diastolic function in patients with hypertension in the early term. (*Anadolu Kardiyol Derg 2004; 4: 323-6*)

Key words: Nebivolol, hypertension, left ventricle diastolic functions

Giriş

Nebivolol yüksek derecede kardiyoselektif bir β -adrenerjik reseptör antagonistidir (1,2). İntrinsik sempatomimetik etkinliği yoktur (3). Fakat düz kas hücrelerindeki β -1 adrenerjik reseptör blokajına bağlı olmayan bir vazodilatör etkiye sahiptir. Nebivololün vazodilatör etkisi endotelden nitrik oksit (NO) salınımını artırması ile açıklanabilmektedir (4-6).

Nebivololün sol ventrikül diyastolik fonksiyonları üzerine oldukça olumlu etkileri mevcuttur. Nebivololün izovolümetrik relaksasyon zamanını (7,8) ve sistemik vasküler rezistansı azalttığı gösterilmiştir (9-13). Hipertansiyon (14), koroner arter hastalığı

(7) ve konjestif kalp yetersizliğinde (15-16) oldukça yararlı hemodinamik etkileri mevcuttur.

Bu klinik çalışmadaki amacımız, hafif-orta derecede hipertansiyonu olan hastalarda nebivololün sol ventrikül erken dönem diyastolik fonksiyonlarına etkisini araştırmaktır.

Yöntemler

Çalışma protokolü yerel etik komite tarafından onaylandı ve bütün hastalardan bilgilendirilmiş rıza formu alındı.

Hafif-orta derecede hipertansiyonu olan (JNC-VII kılavuzuna (17) göre sistolik kan basıncı >140 mmHg, diyastolik kan ba-

sıncı >90 mmHg olan, yeni tanı konulmuş hastalar) 12 erkek ve 8 kadın hasta çalışmaya alındı. Diyastolik kan basıncı >130 mmHg ya da sistolik kan basıncı >200 mmHg olan hastalar, sekonder hipertansiyonu olan hastalar, kalp yetersizliği, kapak hastalığı veya koroner kalp hastalığı olan hastalar, atriyal fibrilasyonu ya da başka atriyal taşiaritmileri olan hastalar, sinüs bradikardisi (<50 vuru/dk) olan hastalar ile inme öyküsü olan hastalar, karotid arter stenozu, kronik tıkaçıcı akciğer hastalığı, hepatik yetmezliği (aminotransferaz seviyeleri normal sınırın 2 katından fazla ise) olanlar, migren hikayesi olanlar, başka vazoaaktif ilaç kullananlar çalışmaya alınmadı. Çalışmadan önce demografik bilgiler (yaş, boy, cinsiyet, meslek) alındı. Hastalardan ayrıntılı hikayesi alınarak sistemik muayeneleri yapıldı. Hastalar en az 20 dakika istirahat halinde iken, oturur durumda en az 2 defa aneroid manometre ile kan basınçları ve nabız sayıları ölçüldü. Hastalar haftalık takiplere alındı. Bütün hastalara tansiyon ve nabız takip çizelgeleri verilerek günde en az iki defa istirahat kan basınçları ve nabız sayıları kaydedildi. Haftalık takiplerde hastaların fizik muayeneleri ve vital bulguları takip edildi.

Bütün hastalara 5 mg oral nebivolol (günde bir defa/sabah) üzere verildi. Hastalar nebivolol dışında antihipertansif ilaç kullanmadılar. Ayrıca tansiyon regülasyonunu bozan ilaçlar da tedavi rejimlerine eklenmedi. Bütün hastalara hayat tarzı değişiklikleri, tuz kısıtlaması ve egzersiz önerilerek haftalık ziyaretlerde takip edildi.

Ekokardiyografik inceleme 2.5 mHz transdüserli "Vingmed System Five" cihazı ile yapıldı. M-mod ekokardiyografi ile Amerikan Ekokardiyografi Cemiyetinin (18) önerilerine göre parasternal uzun eksende mitral kapak distalinden ölçümler yapıldı. Pik transmitral akım hızlarını kaydetmek için diyastolde mitral kapak uçlarının arasından 1-2 milimetrelık örnekleme aralığı ile Pulse-wave Doppler ölçümleri yapıldı. İzovolumetrik relaksasyon zamanı (IVRT) "continuous wave" (CW) Doppler ile aynı anda mitral ve aortik akımların kaydedilmesi ile elde edildi. Bütün ekokardiyografik ölçümler aynı kardiyolog tarafından yapıldı.

Diyastolik fonksiyonları değerlendirmek için şu parametreler kullanıldı:

- Pik E (maksimal erken diyastolik doluş) hızı
- Pik A (atriyal kontraksiyona bağlı maksimum akım) hızı
- E/A oranı
- E dalgası deselerasyon zamanı (DT)
- IVRT

Çalışmaya toplam 25 hasta alındı. Ancak 3 hasta tedaviye uyum gösteremedi. İki hasta ise 6 haftalık tedavi sonrası kontrollerine gelmediğinden çalışma dışı bırakıldı. Hastaların 6 haftalık nebivolol tedavisi öncesi ve sonrası verileri SPSS 10.0 programında Wilcoxon testi ile karşılaştırıldı ve p<0.05 değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Yirmi hastaya ait demografik özellikler Tablo 1'de görülmektedir. Hastaların tedavi öncesi ve sonrası sol ventrikül diyastolik fonksiyonlarıyla ilgili parametreler (mitral kapak pik E dalga hızı,

Tablo 1. Hastaların demografik özellikleri (n=20)

Yaş (yıl)	49 ± 10 (30-70)
Boy (cm)	164 ± 10 (150-180)
Kilo (kg)	74 ± 10 (55-90)
Erkek/Kadın	12/8

E dalgası deselerasyon zamanı, pik E/A oranı, Pik A dalga hızı, IVRT) karşılaştırıldı (Tablo 2).

Altı haftalık nebivolol tedavisi ile mitral kapak pik E dalga hızının tedavi öncesine göre anlamlı olarak değişmediği (p>0.05); ancak mitral kapak pik A dalga hızının tedavi sonrası tedavi öncesine göre anlamlı olarak azaldığı (p<0.05); pik E/A oranının anlamlı olarak arttığı (p<0.05); IVRT ve E dalgası deselerasyon zamanlarında ise anlamlı bir azalmanın olduğu gözlemlendi (p<0.05).

Hastaların nebivolol tedavisi öncesi ve sonrası istirahat arteriyel kan basıncı değerleri ve kalp atım sayıları Tablo 3'te gösterilmiştir. Sistolik ve diyastolik kan basıncı değerlerinin ve kalp atım sayılarının tedavi sonrasında anlamlı olarak düştüğü gözlemlendi (p<0.05).

Tartışma

Nebivolol vazodilatasyon özelliğine sahip yeni bir tip selektif β-1 bloke edici ajandır (19). Nebivolol kalbin dolum mekanizmaları ve sol ventrikülün sistolik fonksiyonları üzerinde olumlu etkilere sahiptir. Sağlıklı gönüllüler üzerinde yapılan çalışmalarda nebivololün diğer beta-blokerlere göre daha avantajlı olduğu gösterilmiştir (7,20). Esansiyel hipertansiyonda yaygın bir erken bulgu sol ventrikülün diyastolik fonksiyonlarındaki bozulmadır. Bu durum sol ventrikül hipertrofisinden önce gelişen ve muhtemelen bozulmuş diyastolik dolumun neden olduğu oda sertleşmesindeki artıştan kaynaklanmaktadır (21).

Sol ventrikül diyastolik disfonksiyonları ile ilgili klinik parametreler ventrikül relaksasyonu, miyokardiyal kompliyans ve oda kompliyansıdır. Öte yandan ventrikülün elastik rekoili ve perikardiyal sıkıştırıcı etki de önemlidir. Doppler ekokardiyografi noninvaziv olarak sol ventrikülün diyastolik fonksiyonlarını değerlendirebilir.

Çalışmamızda 6 haftalık tedavi öncesi ve sonrası diyastolik fonksiyonlar değerlendirildiğinde, nebivololün A dalga amplitüdünde, IVRT'de ve DT'da azalmaya neden olduğu, E dalga amplitüdünde ise anlamlı değişikliğe neden olmadığı gösterilmiştir.

Tablo 2. Nebivolol tedavisi öncesi ve sonrası sol ventrikülün erken dönem diyastolik fonksiyonlarının karşılaştırılması

	Tedavi Öncesi (n=20)	Tedavi Sonrası (n=20)	P*
MK pik E hızı (cm/sn)	0.75±0.30	0.76±0.14	>0.05
MK pik A hızı (cm/sn)	0.72±0.26	0.62±0.21	<0.05
E/A oranı	1.11±0.49	1.34±0.21	<0.05
IVRT (msn)	93.7±17.9	86.3±15.4	<0.05
DT (msn)	180.0±25.4	166.9±36.3	<0.05

A: Atriyal kontraksiyon, DT: E Dalgası deselerasyon zamanı, E: Erken dolum, IVRT: İzovolumik gevşeme zamanı, MK: Mitral kapak
Sonaçlar ortalama ± SD olarak verilmiştir.
*Wilcoxon testi.

Tablo 3. Hastaların tedavi öncesi ve sonrası kan basınçları ve kalp atım hızları

	Tedavi Öncesi (n=20)	Tedavi Sonrası (n=20)	P*
Kalp atım hızı (vuru/dk)	76 ± 12	62 ± 11	<0.05
Sistolik Kan Basıncı (mmHg)	148.8 ± 8.2	126.6 ± 15.6	<0.05
Diyastolik Kan Basıncı (mmHg)	91.1 ± 7.5	76.3 ± 10.8	<0.05

Sonaçlar ortalama ± SD olarak verilmiştir.
*Wilcoxon testi.

Kamp ve ark. (22) yaptıkları atenolol ile karşılaştırmalı, çift kör, randomize prospektif bir çalışmada hafif-orta derecede hipertansiyonu olan hastaların diyastolik fonksiyonları değerlendirilmişler. Bu çalışmada 2 haftalık nebivolol tedavisi deselerasyon zamanını kısaltırken, atenolol uzatmıştır. Nebivolol alan grupta diyastolik fonksiyonlardaki düzelmeye erken doluş (pik E) dalgasının amplitüdünün artışı ile izah edilebilmiştir. Ancak atenolol grubunda ise atriyal kontraksiyon hızında (pik A) azalma bulunmuştur. Nebivololün diyastolik parametrelerde yol açtığı değişiklik vazodilatasyon özelliğine ve diyastolik fonksiyonlardaki düzelmeye bağlanmıştır. Bizim çalışmamızda ise nebivololün pik E hızlarında istatistiksel olarak anlamlı değişikliğe neden olmadığını, pik A hızlarını, IVRT ve DT'yi azalttığını tespit ettik.

Geç diyastolik doluş kalp ritmi, atriyal kontraktıl fonksiyon, ventriküler diyastol sonu basıncı, atriyal kontraksiyon zamanı (PR mesafesi) ve sol ventrikülün diyastolik fonksiyonlarından etkilenir.

Mitral kapak A dalgası geç diyastolik transmitral gradiyenti ile belirlenir. Sol ventrikül relaksasyonu bozulunca, erken diyastoldeki azalmış doluş sol ventrikül basıncında daha az artışa neden olduğundan atriyum düşük basınçlı kompliant ventriküle karşı kontraksiyon yapar. Pik A dalgası hızı artar; A dalgasının süresi uzar (genellikle 125 msn.den fazla) ve A dalgası hız-zaman intervalı (VTI) büyür. Normal sağlıklı bireylerde atriyal kontraksiyon ventrikül doluşunun %20'sini oluşturur. Ancak hipertansiyonda atriyumun sol ventrikül doluşuna katkısı, artmış sol ventrikül sertleşmesi ve azalmış kompliyans yüzünden artar. Atriyal kontraksiyonla sol atriyal basınç sol ventrikül basıncını geçerek mitral kapağın açılmasına neden olur.

Bilindiği gibi sol ventrikül kompliyansı ventrikül çapı, şekli ve miyokardın karakteristiklerinden etkilenir. Ayrıca perikard, sağ kalp hacimleri ve plevral basıncının da etkisi vardır. Bizim çalışmamızda ilaç sonrası pik A dalga hızlarında elde edilen azalma nebivololün sol ventrikül kompliyansı ve sertleşmesinde yol açtığı düzelmeye açıklanabilir (23, 24).

Fouad ve ark.nın yaptığı (25) çift-kör başka bir çalışmada da nebivolol ile diğer beta-blokerlerin hemodinamikleri karşılaştırılmıştır. Yararlı etkiler sadece nebivolol grubunda görüldü. Nebivolol tedavi süresi boyunca erken geçişli pik doluş hızları, veya sol ventriküler pik doluş hızları (atım hacmine göre normalleştirilmiş) plaseboyla karşılaştırıldığında iyileşme gösterdi. Buna karşın atenolol tedavisi süresince, sol ventriküler ve diyastolik çap artarken pik doluş hızları azaldı ya da değişmeden kaldı. Bu çalışmada nebivololün sol ventrikülün erken pik doluşunu ve sol ventrikül pik doluş hacmini düzelttiği gösterilmiştir. Atenolol grubunda ise E dalga pik doluş hızının azaldığı ya da değişmeden kaldığı gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda ise nebivololün pik E hızlarında anlamlı değişiklik yapmadığını, pik A dalga hızında tedavi sonrası anlamlı azalmaya neden olduğunu bulduk.

Sol ventrikül diyastolik fonksiyonlarının değerlendirilmesinde en önemli parametrelerden biri de E/A oranıdır (23,24). Bu çalışmada erken dönemde nebivololün E/A oranını düzelttiğini (pik A dalga hızlarında azalmaya neden olarak) bulduk. Yine nebivolol diyastolik fonksiyonların değerlendirilmesinde önemli olan IVRT ve DT zamanında da anlamlı düzelmeye neden olmuştur.

Sonuç olarak çalışmamızda, nebivololün antihipertansif dozlarda erken dönemde sol ventrikülün diyastolik fonksiyonları düzelttiğini, diyastolik fonksiyonlardaki iyileşmenin pik A dalgası amplitüdünde azalma, IVRT ve DT'da azalma ile karakterize olduğunu gösterdik.

Kaynaklar

1. Pauwels PJ, Gommeren W, Van Lommen G, Janssen PAJ, Leysen JE. The receptor binding profile of the new antihypertensive agent nebivolol and its stereoisomers compared with various beta-adrenergic bloklers. *Mol Pharmacol* 1988; 34: 843-51.
2. Van de Water A, Janssens W, Van Nueten J, Xhonneux R, De Cree L. Pharmacological and hemodynamic profile of nebivolol, a chemically novel, potent and selective, b1- adrenergic antagonist. *J Cardiovasc Pharmacol* 1988; 2: 552-63.
3. Janssens WJ, Van de Water A, Xhonneux R, Reneman RS, Van Nueten JM, Janssen P. A. Nebivolol is devoid of intrinsic sympathomimetic activity. *Eur J Pharmacol* 1989; 159: 89-95.
4. Bowman AJ, Chen CPL-H, Ford GA. Nitric oxide mediated venodilator effects of nebivolol. *Br J Clin Pharmacol* 1994; 38: 199-204.
5. Cockoft JR, Chowienczyk PJ, Brett AE, et al. Nebivolol vasodilates human forearm vasculature; evidence for an L-arginine/NO-dependent mechanism. *J Pharmacol Exp Ther* 1995; 274: 1067-71.
6. Dawes M, Brett SE, Chowienczyk PJ, Mant TG, Ritter JM. The vasodilator action of nebivolol in forearm vasculature of subjects with hypertension. *Br J Clin Pharmacol* 1999; 48: 460-3.
7. Stoleru L, Wijns W, van Eyll C, Bouvy T, van Nueten L, Pouleur H. Effects of D-nebivolol and L-nebivolol on left ventricular systolic and diastolic function; comparison with D-L- nebivolol and atenolol. *J Cardiovasc Pharmacol* 1993; 2: 183-90.
8. Rousseau MF, Chapelle F, Van Eyll C, et al. Medium-term effects of b-blockade on left ventricular mechanism; a double-blind, placebo-controlled comparison of nebivolol and atenolol in patients with ischemic left ventricular dysfunction. *J Card Failure* 1996; 21: 15-23.
9. Van de Water A, Janssens W, Van Neuten J, et al. Pharmacological and hemodynamic profile of nebivolol, a chemically novel, potent, and selective beta 1-adrenergic antagonist. *J Cardiovasc Pharmacol* 1988; 11: 552-63.
10. De Cree J, Geukens H, Verhaegen H. Non-invasive cardiac hemodynamics of nebivolol. An overview. *Drug Invest* 1991; 3: 40-50.
11. Goldstein M, Vincent JL, De Smet JM, et al. Administration of nebivolol after coronary artery bypass in patients with altered left ventricular function. *J Cardiovasc Pharmacol* 1993; 22: 253-8.
12. Wisenbaugh T, Katz I, Davis J, et al. Long-term (3-month) effects of a new beta-blocker (nebivolol) on cardiac performance in dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21: 1094-100.
13. Himmelman A, Hedner T, Lundgren B, Snoeck E. Haemodynamic effects and pharmacokinetics of oral D- and L-nebivolol in hypertensive patients. *Eur J Pharmacol* 1996; 51: 259-64.
14. Blanketjin PJ. Nebivolol. An acute and long-term study in essential hypertension. *Drug Invest* 1991; 3(Suppl): 152-4.
15. Brune S, Schmidt T, Tebbe U, Kreuzer H. Hemodynamic effects of nebivolol at rest and on exertion in patients with heart failure. *Angiology* 1990; 41: 696-701.
16. Van Moredo T. Verapamil and nebivolol improve carotid artery distensibility in hypertensive patients. *J Hypertens* 1989; 7 (suppl 6): 262-3.
17. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. National Heart, Lung and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003; 21; 289: 2560-72.

18. Schiller NB, Sbah PM, Crawford M, et al. Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. American Society of Echocardiography Committee on Standards, Subcommittee on Quantitation of Two-Dimensional Echocardiograms. *J Am Soc Echocardiogr* 1989; 2: 358-67.
19. Briwius K, Brundkirchen, Block B, Menhorn U, Schwinger RHG. Nebivolol, bucindolol, metoprolol, and carvedilol are devoid of intrinsic sympathomimetic activity in human myocardium. *Br J Pharmacol* 2001; 133: 1330-58.
20. De Cree J. Comparative cardiac haemodynamics of bisoprolol, celiprolol, carvedilol, and nebivolol in normal volunteers. *Int J Clin Pharmacol Res* 1992; 12: 159-63.
21. Inouye I. Abnormal left ventricular filling: an early finding in mild moderate systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1984; 53: 120-6.
22. Kamp O, Sieswerda GT, Visserb 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: 344-8.
23. McNeely YW, Goa KL. Nebivolol in the management of essential hypertension. A review. *Drugs* 1999; 57: 633-51.
24. Jennigs G, Esler M, Dart A. Effects of nebivolol on haemodynamics, cardiac dimension and function, cardiovascular reflexes and biochemical measures of sympathetic activity in normal human subjects. *Drug Invest* 1991; 3: 51-9.
25. Fouad E, Ouyang SP. Evaluation of left ventricular function assessed with Doppler echocardiography and radionuclide ventriculography after chronic treatment with nebivolol and atenolol. *JRF clinical research Report on NEB-USA-1994*.