

**T.C.
GAZİ ÜNİVERSTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**KARDİYAK SENDROM X'Lİ HASTALARDA NEBİVOLOL
TEDAVİSİNİN ENDOTEL DİSFONKSİYONU VE EGZERSİZİN
İNDÜKLEDİĞİ İSKEMİ ÜZERİNE ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Nihat ŞEN

**TEZ DANIŞMANI
Doç.Dr. Mustafa CEMRİ**

ANKARA-2007

TEŞEKKÜR

Öğrenciliğim ve uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan ve bana tıp etğini öğreten saygıdeğer hocalarım, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyeleri Sayın Prof. Dr. Atiye Çengel'e, Sayın Prof. Dr. Rıdvan Yalçın'a, Sayın Prof. Dr. Bülent Boyacı'ya, Sayın Prof. Dr. Adnan Abacı'ya, Sayın Doç. Dr. Mustafa Cemri'ye, Sayın Doç. Dr. Timur Timurkaynak'a, Sayın Doç. Dr. Murat Özdemir'e, Kardiyoloji Anabilim Dalı emekli öğretim üyeleri, Sayın Prof. Dr. Halis Dörtlemez, Sayın Prof. Dr. Övsev Dörtlemez, Sayın Prof. Dr. Deniz Demirkan'a, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum Kardiyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyeleri Sayın Uzm. Dr. Sedat Türkoğlu, Sayın Uzm. Dr. Yusuf Tavil, Sayın Uzm. Dr. Gülten Taçoy'a, tüm asistan arkadaşlarıma, biyokimyasal çalışmaların yapılmasında geçen emeklerinden dolayı Gülhane Askeri Tıp Akademisi Acil Tıp Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Sayın Doç. Dr. Erdiñ ÇAKIR ve Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi Sayın Dr. Hüsamettin Erdamar'a teşekkür ederim.

Dr. Nihat ŞEN

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No:</u>
1.GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
3. GEREÇ VE YÖNTEM... ..	21
4. BULGULAR	28
5. TARTIŞMA ve SONUÇ	35
ÖZET	41
SUMMARY	42
KAYNAKLAR.....	44

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Anjiyografik olarak normal koroner arterleri olan ya da minimal koroner arter hastalığı olan hastalardaki göğüs ağrısının sebepleri, bu yaygın klinik problemin tanındığı dört dekadır tartışılmaktadır. 1967’de, göğüs ağrılarına rağmen, normal koroner anjiyografisi olan ve bunların çoğunda iskemik görünümlü egzersiz EKG bulguları olan 2 hasta grubu bildirilmiştir (1). 1973’de Kemp ‘syndrome x’ terimini tanıttı ve bu hastalardaki etiyolojisi kesin aydınlatılamayan göğüs ağrısını tarifledi (2). Kardiyak sendrom X (KSX); 1) özellikle eforla olan tipik stabil angina, 2) Myokardiyal iskemi veya mikrovasküler disfonksiyonun uygun tanı yöntemleriyle gösterilmesi, 3) Epikardiyal koroner arterlerin normal veya normale yakın olması, 4) Spesifik kardiyak hastalığın olmaması şeklinde tanımlanmaktadır (3).

Kardiyak Sendrom X’li hastalarda myokardiyal iskemi ve göğüs ağrısı endotel disfonksiyon ve bunun neden olduğu koroner akım rezervinin bozulması ile açıklanabilir. Son yapılan çalışmalar KSX’li hastaların önemli bir kısmında endotelyal nitrik oksit (NOx) üretiminin endojen kaynaklı NO sentaz inhibitörleri tarafından inhibe edildiğini göstermiştir (4-6).

Son yıllarda yapılan bir çalışmada ise KSX’li hastalarda plazma asimetrik dimetil arjinin (ADMA) seviyesinin arttığı gösterilmiştir. Artan ADMA düzeyi NOx’nun öncü molekülü olan L-arjinin’den NOx sentezleyen NO sentaz enzimini yarışmalı olarak inhibe etmektedir. Böylece bu hastalarda NOx’nun kullanılabilirliği azalmaktadır (7).

Kardiyak Sendrom X’li hastaların tedavisinde beta-blokerler kullanılabilir. Fakat bu ajanların etkinliği ile ilgili veriler küçük çalışmalardan elde edilmiş olup metoprolol ve atenolol kullanılmıştır. KSX hastalarında kullanılan bu ajanlar anginal semptomları azaltmış, egzersiz stres testi (EST) sırasında iskemik elektrokardiyogram (EKG) değişikliğini geciktirmiş ve diyastolik doluş parametrelerini düzeltmiştir (8) fakat endotel disfonksiyonu üzerine etkileri bulunmamaktadır. Nebivolol ise endotel kaynaklı NO_x üzerinden etki ederek vazodilatasyon yapan yeni geliştirilmiş, yüksek oranda seçici β_1 – adrenerjik reseptör blokeridir (9-13). Önceden yapılan çalışmalarda rapor edildiğine göre nebivolol NO sentaz inhibisyonunu ortadan kaldırarak insan önkol damar yatağında vazodilatasyon yapmaktadır (12).

Bu bilgiler ışığında çalışmamızın iki amacı vardır. İlki; endotel disfonksiyonu olduğu artmış plazma ADMA düzeyi ile gösterilmiş bir grup KSX hastasında nebivolol tedavisinin koroner mikrovasküler anormallik üzerine yararlı etkisinin olup olmadığı, ikincisi ise; yine nebivolol tedavisinin metoprolol’e kıyasla egzersizin uyardığı iskemi üzerine etkisini incelemektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.KARDİYAK SENDROM X

Klinik olarak koroner arter hastalığı düşünülen ve efor testi pozitif saptanan hastaların %10-30'unda koroner anjiyografi normal bulunmakta ve epikardiyal arterlerde vasospasm tespit edilmemektedir (14).

1958 yılında selektif koroner anjiyografinin klinik uygulamaya girmesinden sonra iskemik kalp hastalıkları teşhis ve tedavisinde yeni bir dönem başlamış oldu. Koroner arterleri anjiyografik olarak normal yada çok hafif derecede hasta bulunan kişilerde göğüs ağrısının nedenleri üzerine yapılan tartışmalar klinikde sık karşılaşılan bir sorundur. Tipik göğüs ağrısı ve pozitif efor testi olduğu halde bazı hastalarda koroner darlık yada spasm tespit edilemiyordu. İlk kez 1967 yılında, Likof ve ark. (1) ile Kemp ve ark. (2) koroner anjiyografileri normal olduğu halde göğüs ağrısı bulunan, egzersize elektrokardiyografi yanıtı iskemik görünen hastalardan oluşan seriler bildirmişleridir. 1973 yılında Kemp (15) sözkonusu hastalardaki göğüs ağrısı etyolojisinin belirsizliğini vurgulamak için 'Sendrom X' terimini kullanmıştır.

Cannon ve ark., 1988 yılında bu hastaların koroner damarlarının metabolik ve farmakolojik uyaranlara yetersiz vasodilator yanıt verdiğini, vasokonstriktör uyaranlara ise daha hassas olduğunu bu nedenle mikrovasküler yatakta anormallik olduğunu tespit etti ve 'Mikrovasküler angina' adını verdi (16).

Kardiyak Sendrom X'in tanımı şu kriterleri içermektedir. 1) angina ve angina benzeri göğüs ağrısının olması, 2) egzersiz stres testi esnasında ST segment depresyonu olması, 3) koroner anjiyografide normal koroner arterlerin saptanması, 4) diğer kardiyak hastalıkların ve sistemik hastalıkların (hipertansiyon,diabetes mellitus.. gibi) olmaması (3).

2.1.1. PATOGENEZ

Birçok çalışmada KSX'li hastalarda koroner mikrovasküler anormallik saptanmıştır. Diğer yandan çoğu hastada, kardiyak ağrının anormal algılanması klinik sendromun oluşmasında önemli rol oynamaktadır.

2.1.1.1. Mikrovasküler Anormallik

Bazı çalışmalar da küçük damar hastalığının histolojik bulguları araştırıldı. Suziki ve ark., 19 KSX hastasının 18'de (%93), buna karşın 10 kontrol hastasının sadece %1'de (%10), küçük intramiyokardiyal damarlarda, büyük ölçüde medial kalınlaşmaya bağlı orta yada ağır arteriyoskleroz bildirmişlerdir (17). Buna ek olarak, kapiller endotelinde şişme ile birlikte küçük arter ve arteriyollerde perivasküler fibrosis saptanmıştır. Normal kalplerdeki büyük farklılıklar gözönüne alındığında, bu sonuçları yorumlarken dikkatli olmak gerekmektedir (18).

Koroner mikrodolaşımin değerlendirilmesinde en önemli problem küçük koroner damarların yapısı ve fonksiyonunun direk olarak çalışlamamasıdır. KSX'li hastalarda koroner mikrovasküler anormallik iki yolla gösterilebilir;

- 1) vasoaktif uyaranlara karşı koroner kan akımı ve/veya koroner damar direncinin cevabının değerlendirilmesi,
- 2) miyokardiyal iskeminin mevcudiyetinin direk olarak gösterilmesinin hedeflenmesi.

2.1.1.1.a. Vasoaktif uyaranlara karşı koroner mikrovasküler yatağın cevabının değerlendirilmesi:

Kardiyak sendrom X'li hastalarda koroner mikrovasküler fonksiyonun değerlendirilmesi için hem vasodilatör hem de vasokonstriktör uyaranlar kullanılabilir. Hatta vasodilatör fonksiyonun değerlendirilmesi endotel bağımlı ve bağımsız olarak yapılabilir.

A. Endotel Bağımsız Vasodilatasyon

Opherk ve ark. (argon wash-out metodu ile) anginal ve normal koronerli hastalarda asemptomatik kontrol grubu ile karşılaştırıldığında intravenöz dipiridamol infüzyonu sonrası koroner kan akımındaki artmanın daha az olduğunu gösterdi (19). Cannon ve ark. (termofilasyon metodu ile), hem ergonovin (0.15 mg, intravenöz) verilmeden önce, hem de ergonovin sonrası atriyal pacing sırasında anginal ve normal koroner arterli hastaların önemli bir kısmında koroner kan akımında bozulma tespit etti (20). Bazı hastalarda da koroner vazospazm olmaksızın istirahat kan akımında ergonovin verilmesiyle azalma

izlendi. O zamandan beri yapılan çalışmalar ile, farklı uyaranlar (dipiridamol, adenoazin, papaverin gibi) ve farklı metodlar (termofilüsyon, intrakoroner doppler, pozitron emisyon tomografi, kardiyak magnetic rezonans gibi) kullanılarak KSX'li hastalarda endotel bağımsız koroner mikrovasküler dilatasyonun azaldığı gösterilmiştir (3).

Bottcher ve ark., kontrol grubuna kıyasla 25 tane KSX'li kadın hastada dipiridamol'e cevap olarak koroner kan akımındaki artışın azaldığını PET ile göstermişlerdir (21).

B. Endotel Bağımlı Vasodilatasyon

Endotel bağımlı koroner mikrovasküler fonksiyonun değerlendirilmesinde esas olarak endotel hücrelerinden nitrik oksit salınımına neden olarak vazodilatasyon etkisi gösteren asetil kolin'e koroner kan akımının cevabı değerlendirilmektedir. Motz ve ark. 23 tane KSX'li hastada yaptıkları çalışmada, gaz-kromatografik yöntemi ile intrakoroner asetil kolin ve intravenöz dipiridamol'e koroner kan akımı cevabını değerlendirmişler, KSX'li hastalarda endotel fonksiyonunun bozulduğunu destekleyen ilk bulguları ortaya koymuşlardır (22).

Devam eden çalışmalarda, Egashira ve ark., sol koroner artere artan dozlarda verilen asetil kolin'in, kontrol grubuna göre KSX'li hastalarda doz bağımlı olarak koroner kan akımını artırdığını göstermişlerdir (23).

Bu sonuçlar ışığında asetil kolin'in sadece endotel bağımlı vasodilatör değil aynı zamanda düz kas hücrelerinde muskarinik reseptörleri direk uyararak vasokonstriksiyona sebep olduğu söylenebilir. Böylece en azından bazı hastalarda hem endotel bağımlı

vazodilatasyonun azalması hem de düz kas hücrelerindeki artmış vazokonstriksiyon patolojiden sorumlu olabilir.

C. Artmış Vazokonstriktör Cevap

Kardiyak sendrom X'li hastaların patogeneğinde vazokonstriktör uyaranlara karşı küçük koroner damarların artmış cevabının önemli rol oynadığı yapılan çeşitli çalışmalarla desteklenmiştir. Cannon ve ark. bildirdiğine göre atriyal pacing esnasında 0.15 mg ergonovin eklenmesi, sadece atriyal pacing yapılan gruba göre göğüs ağrısını uyarmakta ve koroner kan akımındaki artışı azaltmaktadır (24). Üstelik bazı KSX'li hastalarda intrakoroner düşük doz asetil kolin verilmesi koroner kan akımını azaltmaktadır (22). Bu sonuç en azından bazı hastalarda artmış vazokonstriktör cevabın anormal vasomotor cevaba katkıda bulunduğunu göstermektedir.

Özafagusun asit ile uyarılması, hiperventilasyon ve mental stress sonrasında KSX'li hastalarda koroner kan akımının azalması, koroner mikrovasküler vazokonstriksiyonu işaret etmektedir (25).

D. Koroner Mikrovasküler Anormalliğin İndirek Bulguları

Kardiyak sendrom X'li hastalarda yapılan bazı çalışmalarda, egzersiz, asetil kolin ve ergonovin gibi çeşitli uyaranlara karşı, epikariyal koroner arterlerde azalmış endotel bağımlı vazodilatasyon veya artmış vazokonstriksiyon saptanmıştır (26). Diğer bazı çalışmalarda ise perifer dolaşımdaki rezistan veya kondüktan arterlerin vasküler fonksiyonlarında anormallik saptanmıştır (27). Bu sonuçlar KSX'li hastalarda koroner mikrovasküler anormalliği destekleyen indirek bulgulardır ve en azından bazı KSX'li

hastalarda koroner mikrovasküler anormalliğin izole olmadığına diğer damarlarında etkilendiğini gösterebilir.

2.1.1.1.b. Miyokardiyal iskeminin değerlendirilmesi:

Kardiyak sendrom X'li hastalarda miyokardiyal iskeminin gösterilmesinde esas yöntem efor testi esnasında ST segment depresyonu olmasıdır. Ayrıca atriyal pacing, iskemiye uyaran ilaçlar veya EKG - Holter monitörizasyonu sırasında ST segment depresyonu saptanmasında iskemi bulgusu olarak yorumlanabilir. Üstelik miyokardiyal perfüzyon sintigrafisinde geri dönüşümlü perfüzyon defekti saptanmasında iskemi göstergesidir (28).

Kardiyak sendrom X'li hastalarda stresin uyardığı miyokardiyal iskeminin metabolik kanıtı olarak, miyokardiyal laktat üretimi, koroner sinus oksijen desatürasyonu ve koroner sinus pH'sının azalması sayılabilir (3).

Kardiyak sendrom X'de sol ventrikülün kontraktıl fonksiyonunu değerlendirmek için değişik teknikler kullanılmıştır. Henein ve ark. miyokardiyal perfüzyon imajlarıyla KSX'li hastaların %70'de, kontrol grubunun ise yalnızca %5'de istirahatde sağ ve sol ventriküllerin uzun eksen boyutlarında farklılık bulmuşlardır (29). Cannon ve ark., 33 KSX'li hastayla yaptıkları çalışmada egzersize yanıt olarak 26 hastada (%78) ejeksiyon fraksiyonda azalma olduğunu ve bu 26 hastanın 12'sinde (%36) sol ventrikül segment hareketlerinde disfonksiyon geliştiğini, disfonksiyon gelişen hastalarda da laktat üretiminin anlamlı olarak daha fazla olduğunu bildirmişlerdir (20).

2.1.1.1.c. Mikrovasküler Anormalliğin Mekanizması

Kardiyak sendrom X'li hastalarda koroner mikrovasküler anormalliğin potansiyel sebepleri vardır. Geleneksel kardiyovasküler risk faktörlerinin (hipertansiyon ve diabetes mellitus dahil), koroner mikrovasküler anormalliğe özellikle endotel bağımlı vasodilatasyonun bozulmasına katkıda bulunduğu bildirilmiştir. Ayrıca insülin direnci (30), kadınlarda östrojen eksikliği (31) ve C-reaktif protein yüksekliğinde (32,33) kardiyak sendrom X'li hastalarda endotel disfonksiyonuna katkıda bulunduğu bildirilmiştir.

Kardiyak sendrom X'li hastalarda endotel disfonksiyonu sık olarak bildirilmektedir. Asetil kolin, atriyal pacing ve diğer endotel aracılı vasodilatör uyarılara karşı koroner kan akımının azalması endotel disfonksiyonunu desteklemektedir. Bozulmuş nitrik oksit salınımı ve/veya aktivasyonunun burada önemli rol oynadığı düşünülmektedir. KSX'li hastalarda atriyal pacing sonrası koroner dolaşımda cGMP (NO'nun hücre içi mesajını ileten molekül)'nin azaldığı gösterilmemesine rağmen, nitrat / nitrit konsantrasyonunun sistemik dolaşımda azalması NO üretiminin bu hastalarda azaldığını göstermektedir (7). KSX'de asimetrik dimetil arginin sentezinin artmasının, endotel hücrelerinde L- arjinin'den NO sentezini inhibe ettiği gösterilmiştir (7). Sadece bozulmuş vasodilatasyon değil, aynı zamanda uygunsuz vasokonstiksiyonda endotel disfonksiyonu desteklemektedir. Gerçekte yapılan bir çalışmada KSX'li hastalarda, kontrol grubuna göre kıyasla vasokonstriktör endotelin-1 düzeyinin dolaşımda arttığı gösterilmiştir. Üstelik atriyal pacinge cevap olarak koroner dolaşımda ET-1 düzeyinin arttığıda gösterilmiştir (34).

2.1.1.2. Kardiyak Ağrının Algılanmasında Anormallik

Olası ağrı mekanizması olarak birçok hipotez ileri sürülmüştür. Artmış düz kas reaktivitesine bağlı vasokonstriktör uyarana karşı anormal yanıtta ET-1 ve nöropeptit-Y gibi ajanların sebep olduğu, lokal renin-anjiotensin sisteminde etkili olduğu, intrakoronar asetil kolin infüzyonuna endotel genişletici faktör ve NO yanıtında bozukluk olduğu öne sürülmüştür (35-40). Ancak bunlar diğer çalışmalar tarafından doğrulanmamıştır (41-43).

Kardiyak sendrom X'li hastalarda sağlıklı gönüllülere göre ağrı eşiğinin düşük olduğu ileri sürülmüştür. Lagerqvist ve ark. yaptığı bir çalışmada KSX'li 8 hastaya intravenöz bolus enjeksiyonlarla adenoazin verilmiş ve tipik ağrının ortaya çıktığı görülmüştür (44). Ağrı, doğrulanmış koroner arter hasatlığı olan 9 hastada ve 16 sağlıklı kontrolde de ortaya çıkmış, ancak koroner anjiogramları normal olan hastalarda ağrının başladığı minimum doz ve tolere edilebilen maksimum doz adenoazin dozu, diğer gruplarınkinden anlamlı olarak düşük bulunmuştur.

Uyarı eşiklerindeki düşüş, adenoazin dışındaki başka ajanlarla da gösterilmiştir. Katater manuplasyonu, sağ atriya normal salin enjeksiyonu, sağ atriya ve sağ ventriküle istirahatdaki kalp hızının yalnızca 5 vuru üzerinde pacing uygulaması yada koroner arterlere tek bir bolus kontrast madde enjeksiyonu sendrom X'li hastalarda genellikle ağrı ortaya çıkarmaktadır, ancak kontrol grubunda nadiren ağrıyla karşılaşmaktadır (45,46). Benzer şekilde Richter ve ark. ve daha yakınlarda Bradley ve arkadaşları özafagusa yerleştirdikleri balonları şişirdiklerinde, hastalardaki uyarı eşiklerinin kontrollerden daha düşük olduğunu bildirmişlerdir (47,48).

Sendrom X’li hastalarda otonom kontrol anormallikleride bildirilmiştir. Bu durum koroner kan akımını etkileyebilir, miyokardın oksijen istemini artırabilir dolayısı ile iskemi ve göğüs ağrısına sebep olabilir. Buna bağlı olarak istirahatde, maksimal egzersizde ve 24 saatlik ambulatuvar monitörizasyonda kalp hızlarının arttığıda gösterilmiştir (49).

2.1.2. TANI

- tipik stabil angina (özellikle eforla artan),
- uygun tanısal testlerle miyokardiyal iskemi ve/veya koroner mikrovasküler disfonksiyonun gösterilmesi*
- koroner anjiografide normal veya normale yakın (damar duvar düzensizliği veya < %20 hafif darlık) koroner arterlerin tespit edilmesi,
- herhangi bir spesifik kardiyak (variant angina, kardiyomyopati, kapak hastalığı) veya sistemik haslağın (hipertansiyon, diabetes mellitus) olmaması.

* Tanısal testler şunları içermektedir:1) spontan veya eforla uyarılan tipik göğüs ağrısı esnasında tanısal ST segment depresyonunun olması, 2) miyokardiyal perfüzyon sintigrafisinde geri dönüşümlü perfüzyon defekti saptanması, 3) kardiyak magnetik rezonans, pozitron emisyon tomografi ve doppler ultrason gibi ileri tekniklerle stresle ilişkili koroner kan akımındaki anormalliğin gösterilmesi 4) geçiçi miyokardiyal iskeminin metabolik kanıtları (50).

Ayrıca anginası olup normal koroner arter saptanan hastalarda (özellikle istirahat anginası olanlarda) intrakoroner ergonovin verilerek koroner arter spasmı dışlanmalıdır.

2.1.3. PROGNOZ

Yapılan çalışmalarda KSX'li hastaların uzun süreli klinik takip sonuçları mükemmeldir ve önemli akut koroner olay (kardiyak ölüm, akut myokard enfaktüsü gibi) yoktur (51).

Fakat son yıllarda yapılan bir çalışmada özellikle endotel disfonksiyonu olan kardiyak sendrom X'li hastalarda kardiyak olay sıklığının arttığı gösterilmiştir (52). Fakat bu çalışmadaki hasta popülasyonu sol ventrikül disfonksiyonu ve/veya kritik olmayan koroner arter darlığı olan hastaları da içerdiği için sonuçları tartışmalıdır.

2.1.4. TEDAVİ

Kardiyak sendrom X'li hastalarda prognoz mükemmel olduğu için tedavinin birincil amacı semptom kontrolüdür. Bu sendromun patofizyolojisi ile uyumlu olarak tedavi girişimlerinin amacı ya koroner mikrovasküler anormalliği düzeltmek ya da kardiyak ağrı algılanmasını azaltmaktır. Ne yazık ki kardiyak sendrom X'li hastalarda tedavi ile ilgili yapılan çalışmaların büyük çoğunluğu küçük ve kontrolsüz çalışmalardır. Bu yüzden uygulanan tedavilerin gerçek yararını anlamak zordur.

Geleneksel antiiskemik ilaçlar tedavide ilk tercihtir. Ancak bu ilaçlar semptomların baskılanmasında yeterli başarıya ulaşamadıkları için alternatif tedavi seçenekleri gündeme gelmiştir.

2.1.4.1. Anti iskemik ilaçlar

2.1.4.1.a. β - blokerler

Bazı çalışmalarda β -blokerlerin semptomları, efor testi ve Holter monitorizasyonu sırasındaki ST segment depresyonunu düzelttiği rapor edilmiştir. Küçük, randomize ve kontrollü bir çalışmada, amlodipin veya isosorbid-5-mononitrat'a kıyasla, atenolol'un anginal semptomları hafif azalttığı bildirilmiştir (53). Bugiardini ve arkadaşları sendrom X'li 16 hastada verapamil ve propranolol'un etkisini karşılaştırdılar. Hastalara birer hafta propranolol 120 mg/gün, verapamil 320 mg/gün ve plasebo kullandılar. Her 3 ilaç grubunda da tedavi peryodunun son 48 saatinde Holter kaydı alındı. ST depresyonu ile saptanan 24 saatlik ortalama iskemik episod sayısı plasebo ile karşılaştırıldığında propranolol tedavisi sonrasında anlamlı olarak azaldı. Verapamil tedavisi sonrası anlamlı fark bulunmadı. İskemik atakların çoğu kalp hızında artış ile birlikte oluştu. Bu bulgular koroner akım rezervinin azaldığı sendrom X'li hastalarda iskeminin sempatik aktivitenin artışına bağlı olarak artmış miyokardiyal oksijen ihtiyacı ile başladığını düşündürdü (54).

Kardiyak sendrom X'li hastaların tedavisinde (özellikle sempatik tonusun arttığı hastalarda) β -blokerler ilk tercih olarak önerilmektedir (3).

2.1.4.1.b. Nitratlar

Dilaltı nitratlar kardiyak sendrom X'li hastalarda angina atağı sırasında kullanılabilir. Fakat vakaların sadece % 50'de etkilidir (51). Uzun etkili nitratlar sadece küçük çalışmalar ile değerlendirilmiş, semptomlara etkisi olmadığı bildirilmiştir. Sonuçta kontraendikasyonu olmayan KSX'li hastalarda göğüs ağrısı esnasında dilaltı nitrat kullanımı önerilebilir (3).

2.1.4.1.c. Kalsiyum Kanal Blokerleri

Kalsiyum kanal blokerleri koroner ve sistemik dolaşımda potent vazodilatör etkiye sahiptir. Cannon ve ark., sendrom X'li hastalarda verapamil ve nifedipin'in anti-anginal ve anti-iskemik etkisini araştırdılar. 30 hastaya 1 ay boyunca 240 mg/gün verapamil veya 30 mg/gün nifedipin verildi. İlaç fazı sonrasında bisiklet ergometrede egzersiz süresi plaseboya göre anlamlı olarak uzun idi. İlaç fazında hastaların %36'da, plasebo fazında %73'de egzersiz anında göğüs ağrısı oldu. Koroner arterlerde potent arteriyel vazodilatör etkisinden dolayı kalsiyum kanal blokerlerinin bu hastalarda olumlu etki gösterdiği bildirildi. Kalsiyum kanal blokerleri hastalarda günlük göğüs ağrısı sayısını ve nitrit kullanımını anlamlı olarak azalttı, egzersiz süresinde uzama olduğu görüldü (55).

Bugiardini ve arkadaşları sendrom X'li 16 hastada verapamil ve propranolol'un etkisini karşılaştırdılar. Hastalara birer hafta propranolol 120 mg/gün, verapamil 320 mg/gün ve plasebo kullandılar. Her 3 ilaç grubunda da tedavi periyodunun son 48 saatinde Holter kaydı alındı. ST depresyonu ile saptanan 24 saatlik ortalama iskemik episod sayısı plasebo ile karşılaştırıldığında propranolol tedavisi sonrasında anlamlı olarak azaldı. Verapamil

tedavisi sonrası anlamlı fark bulunmadı. Kalsiyum kanal blokerleri teorik olarak yararlı olması gerekirken 16 hastanın 15’de iskemik atak sayısını anlamlı olarak azaltmadı. Verapamil’in etkisiz gözükmemesinin sebebinin belki vaka sayısının az olmasına bağlı olabileceği düşünüldü (54).

2.1.4.2. Alternatif Tedaviler

2.1.4.2.a. Ksantin Deriveleri

Aminofilin’in hem efor testi sonuçlarına hem de semptomlara olumlu etkisi olduğu gösterilmiştir. Yararlı etkilerini hem adenosin reseptör blokajı (kardiyak ağrının algılanmasında adenosin etkili) hem de antiiskemik etki yoluyla gösterdikleri düşünülmektedir (56,57).

2.1.4.2.b. Kronik visseral ağrı inhibitörleri

İmipramin visseral dokulardan ağrı transferini inhibe edip sendrom X’li hastalarda anginal atak sayısını azaltabilirler (58).

2.1.4.2.c. Östrojen

Epidemiyolojik çalışmalarda KSX'li hastaların çoğunlukla menopo  sonrası kadınlardan oluştuğu, böylece patogene de östrojen eksikliğinin önemli olabileceği bildirilmiştir. Ayrıca östrojen endotel bağımlı vasodilatasyonda önemli rol oynamaktadır. Randomize, plasebo kontrollü bir çalışmada, 17   östradiol ile post-menopoz KSX'li kadınlarda anginal episod sayısının azaldığı fakat egzersiz testinde dü elme olmadığı bildirilmiştir (59).

2.1.4.2.d. ACE inhibitörleri

KSX'li hastalarda koroner mikrovasküler anormalliğin patogeneğinde renin-angiotensin sistemin rol oynadığı düşünülerek ACE inhibitörlerinin kullanılması önerilmiştir. Küçük kontrollü çalışmalarda semptomlara ve efor testi sonuçlarına olumlu etkisi olduğu bildirilmiştir (60). Ek olarak yakında yapılan bir çalışmada enalapril'in NO üretimini artırarak KSX'li hastalarda olumlu etki ettiği gösterilmiştir (7).

2.1.4.2.e. Statinler

Statinlerin oksidatif stresi azaltarak endotel fonksiyonunu dü elttikleri ve böylece anginal semptomlara ve egzersiz toleransına olumlu etki ettikleri bildirilmiştir (61).

2.1.5. KARDİYAK SENDROM X'DE AYIRICI TANI

Göğüs ağrısı nedeniyle koroner anjiyografi yapılan hastaların yaklaşık %10'da koroner arterler normal saptanır (62). Bunların bir kısmında çeşitli provakatif testlerle koroner arter spazmı indüklenebilir. Bir kısmında sendrom X'li hastalardır. Vazospastik angina'da efor testiyle her zaman ST segment değişikliği ortaya çıkmaz. Hastaların 1/3'de ST segment elevasyonu, 1/3'de ST segment depresyonu görülürken, kalan 1/3'de ST segment değişikliği saptanamaz (63). Bu nedenle KSX'i ayırt edebilmek için çeşitli provakatif testler kullanılmaktadır.

Ergonovin Testi: Provakatif testlerin en kullanışlısı ve duyarlı olanıdır. Ergonovin ve metilergonovin gibi ergot alkaloidleri, hem alfa adrenerjik hem de serotonerjik reseptörleri uyararak düz kaslar üzerinde direk konstriktif etki gösterir (64). 0.05 mg'dan 0.40 mg'a kadar artan dozlarda verilerek koroner arter spazmını uyaran sensitif ve spesifik bir test olarak kullanılır (65). Gerçek pozitiflik oranı %93-99, yanlış pozitiflik oranı ise %0-5 olarak saptanmıştır (66). Düşük dozlarda ve yakın gözlem altında verildiğinde emniyetli olan ergonovin bazen uzamış koroner vasokonstriksiyon nedeniyle miyokard enfarktüsüne neden olabilir. Bu nedenle ergonovin koroner anjiyografide normal yada normale yakın koroner damarlar saptanan kişilere çok düşük dozdan başlayıp kademeli olarak artırılarak verilmelidir.

Hiperventilasyon Testi: Hiperventilasyon hem normal hem de koroner arter hastalıklı kişilerde arteriyel rezistansı artırır, kan akımı ve venöz oksijen saturasyonunu azaltır. Bu değişiklikler ve koroner spazmın uyarılması hidrojen iyonlarının konsantrasyonundaki ve parsiyel karbondioksit basıncındaki azalmaya bağlıdır (67).

Hiperventilasyonun vazospastik angina'da atakları uyardığı gösterilmiştir (68,69). Günde en az bir angina atağı olan kişilere uygulandığında, ergonovin'le kıyaslandığında sensitivitesi %95 olarak saptanmıştır (70).

Asetil Kolin Testi: Vazospastik angina'lı hastalarda parasempatik transmitter olan asetil kolin'in intrakoroner enjeksiyonunun ağır koroner spazma yol açtığı gösterilmiştir (71). Koroner spazm indüksiyonu için sensitivitesi %90, spesifitesi %99 olarak bulunmuştur (72).

2.2. ENDOTEL

Günümüzde endotel hücrelerinin kan veya damar düz kası arasında yarı geçirgen bir bariyer olmaktan başka, aktif bir metabolik ve endokrin organ sistemi oldukları ayrıca antikoagülan, antitrombotik yüzey oluşturdıkları kabul edilir. Endotel hücrelerinin bütünlüğünü ve kanın akışkanlığını sağlamak için birçok aktif madde sentezlenmektedir. Bunlar düz kas hücrelerinin çoğalmasını kontrol eden heperan sülfat ve büyüme faktörleri; hücre dışı matriks yapının komponentleri olan kollojen, elastin, fibrinopektin ve glikozaminler; faktör 7 antijeni von Willibrand faktörü ve plazminojen aktivatörü gibi koagülasyonda etkili maddeler; prostasiklin, nitrik oksit gibi vasodilatasyon ve endotelin gibi vazokonstriksiyon yapan maddelerdir.

Kardiyak sendrom X'li hastalarda endotel disfonksiyonu sık olarak bildirilmektedir. Asetil kolin, atriyal pacing ve diğer endotel aracılı vasodilator uyaranlara karşı koroner kan akımının azalması endotel disfonksiyonunu desteklemektedir. Bozulmuş nitrik oksit

salınımı ve/veya aktivasyonunun burada önemli rol oynadığı düşünülmektedir. KSX'li hastalarda atriyal pacing sonrası koroner dolaşımda cGMP (NO'nun hücre içi mesajını ileten molekül)'nin azaldığı gösterilmemesine rağmen, nitrat / nitrit konsantrasyonunun sistemik dolaşımda azalması NO üretiminin bu hastalarda azaldığını göstermektedir (7). KSX'de ADMA sentezinin arttığı ve endotel hücrelerinde L- arjinin'den NO sentezinin inhibe ettiği gösterilmiştir (7).

2.3. NEBİVOLOL

Nebivolol üçüncü jenerasyon β -bloker olarak adlandırılan bir moleküldür. Yüksek oranda kardiyak seçiciliği vardır. L-arginin / nitrik oksit yolu üzerinden etkili olup vazodilatasyon yapan bir β -bloker'dir (9,10). Bu etki hem sağlıklı hem de hipertansif kişilerde gösterilmiştir (12,13). Vasodilatasyon etkisi olmayan klasik β -bloker'den farklı olarak (örneğin metoprolol süksinat) nitrik oksit üretimini artırmaktadır ve bu yolla vazodilatasyon etkisi ortaya çıkmaktadır.

Önceden yapılan çalışmalarda nebivolol'ün, NO sentezini artırarak insan önkol damar yatağında vazodilatasyon yaptığı bildirilmiştir (11). Bir başka çalışmada ise nebivolol'ün normotansif ve hipertansif kişilerde ön kol kan akımını artırdığı ve bu etkinin nitrik oksit sentaz enziminin yarışmalı inhibitörü olan N^G monoetil L-arginin (L-NMMA yani NO inhibitörü) tarafından bloke edildiği gösterilmiştir (73).

Yarılanma ömrü yaklaşık 10 saat olan nebivolol, karaciğerde hidroksilasyonla metabolize olmaktadır (74,75). Yüksek oranda lipofilik olmasına rağmen yağ dokularında dağılımının oldukça sınırlı olduğu gösterilmiştir (74).

Selektif bir β_1 adrenerjik reseptör blokeri olmasının vasodilatasyon oluşumuna katkısı yoktur (12). Ayrıca intrinsek semptomimetik aktivite özelliği bulunmamakla birlikte alfa blokajıda yapmadığı ortaya konuldu (76,77). Nebivolol'ün oluşturduğu vazodilatasyonun etki mekanizmasının sadece L-arjinin / NO yolu ile olduğu ispat edildi (12,78).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Hasta Seçimi: Çalışmaya kardiyak sendrom X tanı kriterlerine uyan ardışık 38 hasta dahil edildi. KSX tanısı konurken; tipik angina, efor testinde en az 1mm ST segment depresyonu ve hiperventilasyon testi ile koroner arter spazmının dışlandığı normal koroner artere sahip olma koşulları arandı.

Dışlama kriterleri: Hipertansiyon, diabetes mellitus ve kollajen doku hastalığı gibi sistemik hastalıkları olanlar, önemli aritmi, sol dal bloğu, sol ventrikül hipertrofisi, kalp kapak hastalığı, geçirilmiş akut koroner sendrom, kardiyomyopati, konjestif kalp yetmezliği hikayesi olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Ayrıca göğüs ağrısı kardiyak dışı nedenlere bağlı olan (kas-iskelet sistemi veya özafagusa bağlı nedenler gibi) hastalarda çalışmadan dışlandı.

Çalışma Planı: Çalışma tek kör, randomize ve metoprolol süksinat kontrollü olarak planlandı. Bazı hastalar çalışmaya dahil edilmeden önce anti-anginal tedavi kullanıyordu. Bu hastaların kullandığı ilaçlar kesilip en az 2 hafta sonra çalışmaya dahil edildi (bu dönemde sadece göğüs ağrısı esnasında dilaltı nitrat kullanımına izin verildi). Bu 2 haftalık dönemden sonra kardiyak sendrom X tanı kriterlerini karşılayan hastalara randomize bir şekilde ya nebivolol 5 mg / gün yada metoprolol süksinat 50 mg / gün başlandı. Tedaviye 12 hafta devam edildi. Bu tedavi sırasında diğer tüm kardiyak ilaçlar (göğüs ağrısı sırasında dilaltı nitrat kullanımı haricinde) kesildi.

Hastalar 4 haftada bir kontrole çağrıldı. Her kontrolde hastalara göğüs ağrısı ve ilaç yan etkisi olup olmadığı soruldu. Ayrıca rutin olarak fizik muayene, kan basıncı ölçümü, elektrokardiyogram ve ilaca uyum değerlendirildi. Angina sıklığı, hem istirahat hem de efor sırasında değerlendirilerek Kanada Kalp Cemiyetinin angina sınıflamasına göre değerlendirildi (79). Angina olmaması 0, istirahatde bile olan ciddi angina ise 4 olarak sınıflandırıldı. Tedavi öncesi ve sonrası her hastaya egzersiz stres testi yapıldı ayrıca 10 ml venöz kan alındı.

Egzersiz Stres Testi (EST): Tüm hastalara randomizasyon öncesi ve 12. haftada standart olarak modifiye Bruce protokolü ile egzersiz stres testi yapıldı. İstirahatte, pik egzersiz sırasında ve istirahat fazının sonunda kan basıncı, kalp hızı ve 12 lead EKG kayıtları alındı. EKG ve ST segment depresyonu bilgisayar yardımı ile değerlendirildi (Marquette-Case treadmill system, General Electric, Milwaukee, USA). J noktasından 60-80 ms sonra, en az 2 derivasyonda ve en az 1 mm horizontal veya downsloping ST segment çökmesi pozitif EST olarak yorumlandı. Yaşa göre hedeflenen kalp hızına ulaşınca veya semptom gelişince EST sonlandırıldı. Efor sırasında gelişen semptomlar ve maksimum efor kapasitesi kaydedildi. Nebivolol ve metoprolol gruplarında tedavi öncesi ve sonrası yapılan EST'lerinde toplam egzersiz süresi ve EST'de 1 mm ST segment depresyonu gelişene kadar geçen süre hesaplanarak 2 grup arasında kıyaslandı.

Koroner anjiyografi: Koroner anjiyografi femoral arter kullanılarak Judkins tekniği ile nitrogliserin, adenozin ve kalsiyum kanal blokeri kullanılmadan yapıldı. Anjiogramlar DICOM digital medya (Dicom-viewer; MedCom GmbH; Darmstadt; Germany) cihazı kullanılarak 25 kare / saniye hızında kaydedildi ve hastaların klinik bilgilerinden haberi

olmayan 2 kardiyolog tarafından değerlendirildi. Koroner anjiyografide normal koroner arter tanısı; epikardiyal koroner arterlerde duvar düzensizliği ve lokal veya diffüz daralma olup olmamasına göre kondu. Koroner arter vazospasmi koroner anjiyografi sırasında tüm hastalara hiperventilasyon testi (hastaların 5 dakika boyunca hızlı ve derin nefes alması istendi) yapılarak dışlandı.

Biyokimyasal analizler: Randomizasyon öncesi ve 12. haftanın sonunda her hastanın önkol yüzeyel venlerinden girilerek 10-15 ml kan alındı. Kan örnekleri hemen 2000 rpm, 10 dakika santrifüj edilerek serumları ayrıldı. Total kolesterol, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol ve trigliserid düzeyleri Abbott Aeroset® otoanalizör hazır ticari kitler kullanılarak tespit edildi.

Serumda NO_2^- ve NO_3^- Tayini:

Prensip: Serumda nitrat ve nitrit düzeyi Griess reaksiyonu temeline dayanan diazotizasyon metodu ile ölçülür (80).

NO_2^- ve NO_3^- Tayininde Kullanılan Reaktifler ve Cihazlar:

- Vanadyum III Chloride (VaCl_3) : 80 mg VaCl_3 + 10 ml 1 M HCl
- Griess Solüsyonu : sülfanilamide + NEDD
- Sülfanilamid : 1 gr sülfanilamid + %5 lik 50 ml HCl de
- NEDD (N-(1-Naphythyl) ethylenediamine dihidrochloride) : %0,1'lik olacak şekilde, 50 mg NEDD + 50 ml deiyonize suda
- Standartlar

NO₃⁻ Tayininde Standart Solüsyonların Hazırlanması: 85 mg NaNO₃ tartılıp üzerine 10 ml deiyonize su eklenerek 100 mM'lık stok NaNO₃ hazırlandı. 100 mM NaNO₃ standart stok solüsyondan 10 mM, 1 mM, 100 µM, 50 µM, 25 µM, 10 µM, 5 µM, 1 µM nitrat standartları hazırlandı.

NO₂⁻ Tayininde Standart Solüsyonların Hazırlanması: 69 mg NaNO₂ tartılıp üzerine 10 ml deiyonize su eklendi ve 100 mM'lık stok NaNO₂ hazırlandı. 100 mM NaNO₂ standart solüsyondan alınarak 10 mM, 1 mM, 100 µM, 50 µM, 25 µM, 10 µM, 5 µM, 1 µM nitrit standartları hazırlandı.

Deneyin Yapılışı : Serum örneklerini deproteinize etmek için 1 birim Serum + 2 birim etil alkol eklenir ve +4 °C de 30 dk beklenir. Vortexlenir ve 14 000 rpm de 5 dk santrifüj edilir. Plazma örneklerinin deproteinizasyon ve çöktürme işlemlerinden sonra elde edilen üst fazlardan nitrit tayini için 100 µl alınarak her bir örnekten çift tekrar olacak biçimde 96 çukurlu ELISA plağına yerleştirildi. Aynı hacimde nitrit standart solüsyonları da ayrı çukurlara yerleştirildi. Standart solüsyonlar ve numunelerin üzerine 100 µl Griess solüsyonu (0,5 birim sülfanilamid + 0,5 birim NEDD karışımı) konur. 37 °C etüvde 30 dk bekletilir. 540-550 nm dalga boyunda okunur.

Nitrat ölçümü için diğer bir ELISA plağına standart solüsyonları ve numuneler her birinden çift tekrar olacak biçimde 96 çukurlu ELISA plağına 100 µl konur. Üzerine VaCl₃ yine 100 µl konur. Daha sonra 100 µl Griess solüsyonu (0,5 birim sülfanilamid + 0,5birim NEDD karışımı) eklenir. 37 °C etüvde 30 dk bekletilir. 540-550 nm dalga boyunda ELİSA okuyucusunda okunur. ELISA okuyucusu tarafından standart solüsyonlara karşılık gelen absorbanların oluşturduğu doğrusal regresyon grafiklerine göre numunelerimiz

değerlendirilmektedir. Her iki değer nitrit ve nitrat için hazırlanmış standartlara göre hesaplanır. NO_x (nitrat standartıyla okunan) değerinden nitrit değeri çıkarılarak nitrat değeri bulunur.

Elde edilen absorbans değerleri standart grafikleri yardımı ile konsantrasyonları hesaplanır ve sonuçlar 1/3 dilüsyondan ötürü 3 ile çarpılır.

Birim : $\mu\text{mol/Lt}$.

Serum L-arjinin ve ADMA Seviyesi Ölçümü:

Prensip: ADMA ve arjinin ölçümü Chen ve arkadaşlarının tarif ettiği metoda göre (81), HPLC (high pressure/performance liquid chromatography: yüksek basınçlı/performanslı sıvı kromatografi) cihazı kullanılarak yapılmıştır. Kısaca, 1 ml seruma, 20 mg 5-sülfosalisilik asit (5-SSA) eklenip karıştırıldı ve karışım buz üzerinde 10 dakika inkübe edildi. 2000 g'de 10 dakika santrifüj ederek, karışım deproteinize edildi. 0.2 μm çapındaki filtreden süzülen süpernatandan 10 μl alınıp ve 100 μl türevlendirme solüsyonu (0.5 ml metanol ve 2 ml 0.4 M borat tamponu (pH=10) içinde 10 mg O-fitaldehit çözülür ve üzerine 30 μl 2-merkaptotanol eklenerek hazırlanır) ile karıştırılarak ve HPLC cihazına enjekte edildi.

HPLC Sisteminin Özellikleri:

HPLC sisteminin özellikleri Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo I. ADMA çalışması için HPLC sistemine ait çalışma koşulları ve sistem parametreleri

Çalışma Koşulu	Sistem Parametreleri
HPLC Modeli	HEWLETT PACKARD 1100
Dedektör	Flöresan dedektör
Mobil Faz	50 mM sodyum asetat Methanol Tetrahidrofur (A, 82:17:1; B, 22:77:1) (pH=6.8)
Analitik Kolon	150x4 mm I.D. Nova-pak C18 Kolon (partikül çapı: 5 µm) (Waters, Millipore, Milford, MA, USA)
Dalga boyu	Ex: 338 nm; Em: 425nm
Akım Hızı	1.0 ml/dak
CV	<%7
Tespit etme sınırı	0.1 µM

İstatistiksel Analiz

Sonuçlar ortalama $\pm$ standart sapma ve yüzdelik değerler olarak hesaplandı. Değişkenlerin homojen dağılıp dağılmadığını belirlemek için Kolmogorov–Smirnov ve Levene testlerini kullandık. Gruplar arasındaki istatistiksel farkın önemi ki-kare, Mann–

Whitney U and independent sample t-test'leri ile değerlendirildi. Tedavi ncesi ve sonrası devamlı değişkenlerin kıyaslanması paired-samples T test ile yapıldı. İstatistiksel hesaplamalar ve grafiklerin çiziminde, istatistik paket programı SPSS (Statistical Package for the Social Sciences Program, for windows 10,0) ile Microsoft Excel (for windows XP) programları kullanıldı. $P < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 38 KSX hastası, 19 hasta nebivolol grubu ve yine 19 hasta metoprolol grubu olmak üzere randomize edildi ancak çalışmayı 34 hasta tamamlayabildi. 4 hasta çeşitli nedenlerden dolayı çalışmadan çıkarıldı. 3 hasta (2 hasta metoprolol grubu ve 1 hasta nebivolol grubu) çalışmanın 8. haftasında tedaviye uyumsuz oldukları için çalışmadan çıkarıldı. Nebivolol grubunda ise 1 hasta semptomatik bradikardi geliştiği için çalışmadan çıkarıldı. Randomizasyon öncesi 34 KSX hastası tamamen sağlıklı 7 kişiden oluşan kontrol grubu ile kıyaslandığında temel özellikleri arasında fark yoktu. Ayrıca Tablo II’de gösterildiği gibi nebivolol ve metoprolol gruplarının temel özellikleri arasında da fark yoktu.

Egzersiz Stres Testi sonuçları Tablo III’de verildi. Toplam egzersiz süresi ve 1 mm ST segment depresyonu gelişme zamanı randomizasyon öncesi iki grupta benzerdi. 12. haftanın sonunda hem toplam egzersiz süresi (574 ± 160 s vs 525 ± 151 s; $p=0.004$) hem de 1 mm ST segment depresyonu gelişme zamanı (431 ± 122 s vs 380 ± 144 s; $p=0.008$) nebivolol grubunda istatistiksel olarak anlamlı biçimde uzadı. Metoprolol grubunda da uzamakla beraber istatistiksel olarak önemli saptanmadı.

Nebivolol grubunda Kanada Kalp Cemiyeti sınıflamasına göre angina sınıfı hastaların %70’de (12 hasta) en az 1 sınıf düzeldi. %30 hastada (5 hasta) ise anjina sınıfı ya aynı kaldı yada daha kötüleşti. Metoprolol grubunda ise %41 (7 hasta) hastanın anjina skoru en az 1 sınıf düzeldirken %59 (11 hasta) hastanın ise aynı kaldı veya kötüleşti.

Tablo II. Temel karakteristik özellikler

	Nebivolol grubu	Metoprolol grubu	p değeri
Hasta sayısı	17	17	
Yaş (yıl)	47.2 ± 7.3	49.5 ± 7.3	önemsiz
Cinsiyet (kadın/erkek)	9/9	10/8	önemsiz
VKİ, kg/m ²	25 ± 3	26 ± 4	önemsiz
Ailede KAH hikayesi	6 (%35)	5 (%29)	önemsiz
Sigara içme	4 (%23)	4 (%23)	önemsiz
Diyastolik KB (mmhg)	73 ± 3	74 ± 4	önemsiz
Sistolik KB (mmhg)	114 ± 9	112 ± 8	önemsiz
Bel / kalça oranı (cm)	0.84 ± 0.11	0.86 ± 0.12	önemsiz
Menopoz sonrası, n (%)	4 (%23)	5 (%29)	önemsiz
HRT kullanımı, n (%)	2 (%12)	2 (%12)	önemsiz
Aspirin kullanımı, n (%)	8 (%47)	6 (%35)	önemsiz
Statin kullanımı, n (%)	6 (%35)	5 (%29)	önemsiz
BB kullanımı, n (%)	3	3	önemsiz
Nitrat kullanımı, n (%)	2	1	önemsiz
KKB kullanımı, n (%)	1	2	önemsiz

VKİ, vücut kitle indeksi; KAH, coronary arter disease; KB, kan basıncı;

HRT, hormon replasman tedavisi; BB, beta-bloker; KKB, kalsiyum kanal blokeri.

Tablo III. Egzersiz stres testi sonuçları

	Nebivolol (n=17)		Metoprolol (n=17)	
	önce	sonra	önce	sonra
Basal değerler				
Kalp hızı (atım/dk)	75 ± 13	69 ± 11	77 ± 12	71 ± 12
SKB (mm Hg)	138 ± 22	133 ± 20	135 ± 19	130 ± 19
DKB (mm Hg)	77 ± 11	75 ± 10	78 ± 9	75 ± 10
HBÜ (hız * SKB)	10,350 ± 3,82	9,177 ± 2,85*	10,395 ± 2,98	9,230 ± 2,87*
1-mm ST depresyonu geliştiği zaman				
Kalp hızı (atım/dk)	139 ± 27	126 ± 25*	138 ± 26	133 ± 25
SKB (mm Hg)	168 ± 19	166 ± 20	165 ± 18	167 ± 18
DKB (mm Hg)	78 ± 12	80 ± 11	83 ± 13	81 ± 12
Egzersiz süresi(s)	380 ± 144	431 ± 122*	384 ± 155	392 ± 129
HBÜ (hız * SKB)	23,352 ± 4,23	20,916 ± 3,55*	22,770 ± 3,98	22,211 ± 3,54
Maksimum egzersiz sırasında				
Kalp hızı (atım/dk)	148 ± 25	135 ± 23	151 ± 22	144 ± 23
SKB (mm Hg)	169 ± 22	170 ± 21	164 ± 19	165 ± 22
DKB (mm Hg)	81 ± 13	82 ± 11	80 ± 13	78 ± 14
HBÜ (hız * SKB)	25,012 ± 5,87*	22,950 ± 5,24*	24,764 ± 5,22	23,760 ± 5,12
Toplam egzersiz süresi (s)	524 ± 155	577 ± 161*	532 ± 149	540 ± 153

SKB, sistolik kan basıncı; DKB, diyastolik kan basıncı; HBÜ, hız-basınç ürünü.

*p < 0.05

Tedavi öncesinde KSX hastaları ile sağlıklı kontrol grubu kıyaslandığında, sendrom X hastalarında plazma NOx ve L-arjinin düzeylerinin azaldığı, ADMA düzeyinin ise arttığı tespit edildi (Tablo IV).

Tablo IV. KSX ve sağlıklı kontrol grubunda plazma NOx, L-arginin ve ADMA düzeylerinin kıyaslanması

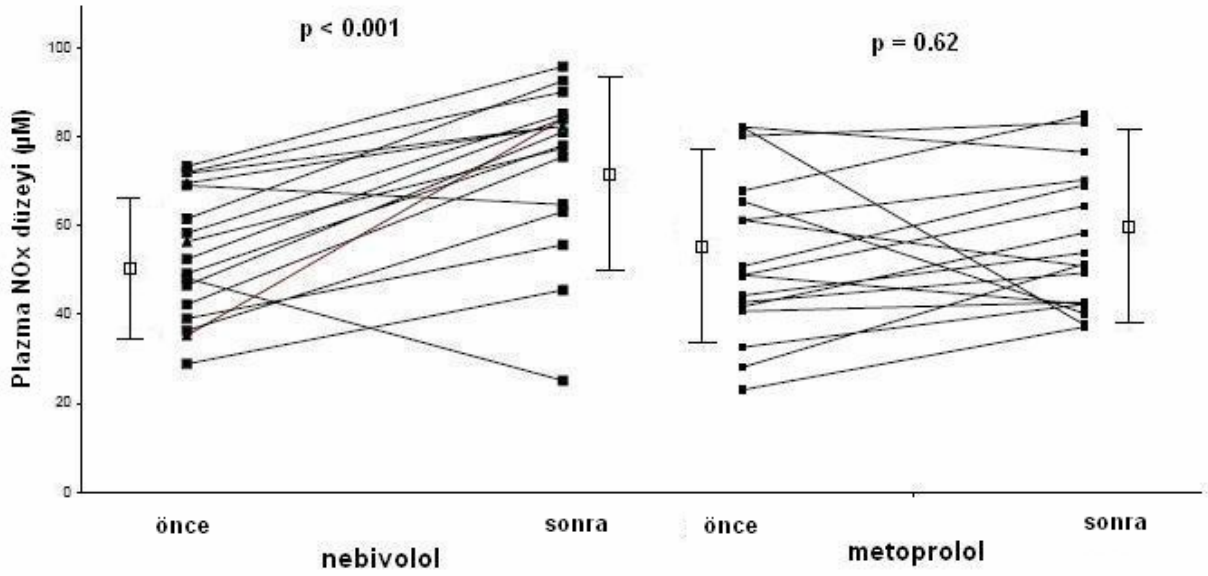
	Kardiyak sendrom X (n=34)	Kontrol grubu (n=7)	p değeri
Plazma NOx düzeyi (μM)	53.45 $\pm$ 12.2	68.66 $\pm$ 8.1	< 0.01
Plazma L-arjinin düzeyi (μM)	22.51 $\pm$ 3.29	28.20 $\pm$ 2.43	< 0.01
Plazma ADMA düzeyi(μM)	1.92 $\pm$ 0.88	1.29 $\pm$ 0.2	< 0.01

Randomizasyon öncesi nebivolol ve metoprolol gruplarının plazma NOX, ADMA ve L-arjinin düzeyleri arasında önemli bir fark yoktu. Tablo V’de görüldüğü gibi 12 haftalık tedavi sonrası nebivolol grubunda plazma NOx ve L-arjinin düzeyleri artarken ADMA düzeyi ise azaldı. Metoprolol grubunda ise istatistiksel olarak önemli bir değişikli olmadı (Şekil 1-3).

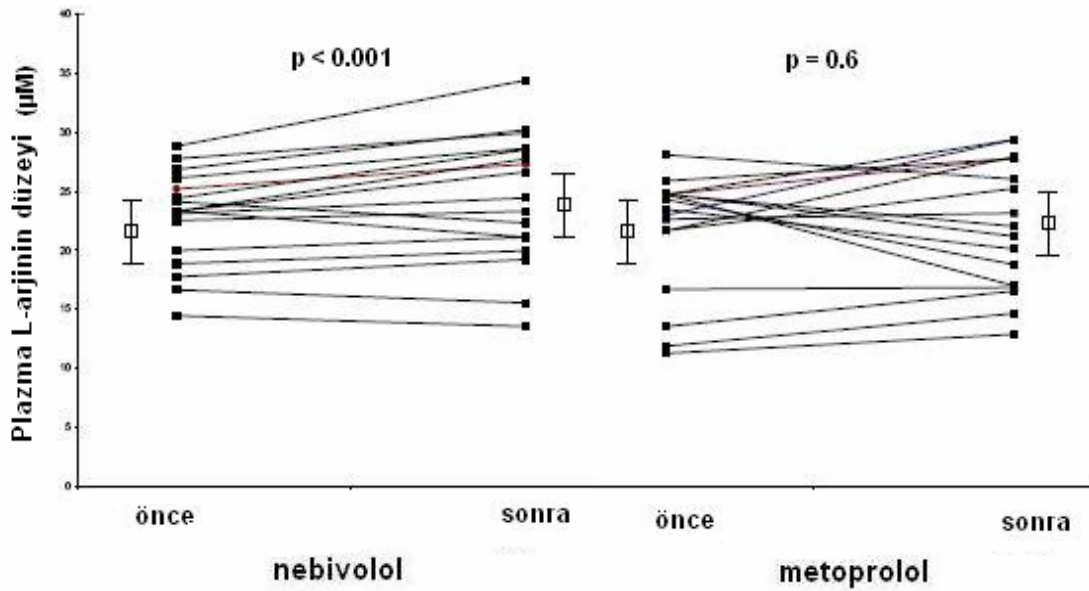
Tablo V. Nebivolol ve metoprolol tedavi grubunda plazma NOx, L-arginin ve ADMA düzeyleri.

	Nebivolol (n=17)		Metoprolol (n=17)	
	önce	sonra	önce	sonra
Plazma NOx düzeyi (µM)	51.6 ± 14.4	70.2 ± 19.5*	55.3 ± 19.6	57.7 ± 15.3
Plazma L-arjinin düzeyi (µM)	22.75 ± 4.0	24.36 ± 5.5*	22.28 ± 3.5	22.65 ± 3.7
Plazma ADMA düzeyi(µM)	1.93 ± 0.89	1.15 ± 0.51*	1.89 ± 0.7	1.84 ± 0.65

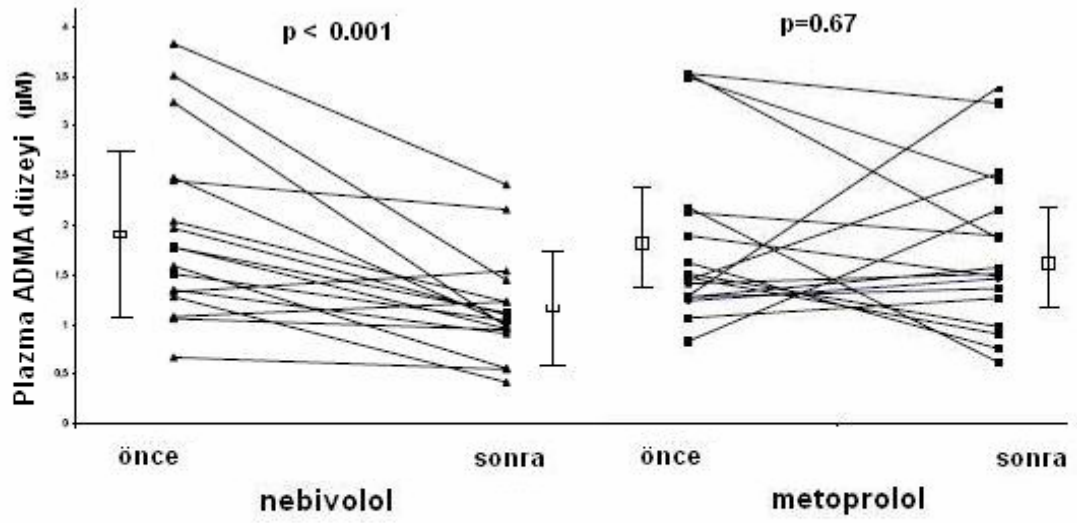
* p< 0.01 nebivolol tedavisi öncesine kıyasla;



Şekil 1. KSK hastalarında 12 haftalık nebivolol veya metoprolol tedavisinin plazma NOx düzeyine etkisi. Nebivolol verilen grupta plazma NOx düzeyin önemli oranda artarken metoprolol verilen grupta ise önemli bir değişiklik saptanmadı.



Şekil 2. KSK hastalarında 12 haftalık nebivolol veya metoprolol tedavisinin plazma L-arginin düzeyine etkisi. Nebivolol verilen grupta plazma L-arginin düzeyin önemli oranda artarken metoprolol verilen grupta ise önemli bir değişiklik saptanmadı.



Şekil 3. KSX hastalarında 12 haftalık nebivolol veya metoprolol tedavisinin plazma ADMA düzeyine etkisi. Nebivolol verilen grupta plazma ADMA düzeyin önemli oranda azalırken metoprolol verilen grupta ise önemli bir değişiklik saptanmadı.

5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Bu çalışmanın ana bulguları şunlardır. 1) 12 haftalık nebivolol tedavisi sonrasında KSX'li hastalarda egzersiz süresi uzamış ve egzersizin indüklediği miyokardiyal iskemi ve angina atakları azalmış, ancak bu etkiler metoprolol ile görülmemiştir. 2) nebivolol grubunda serum ADMA seviyesi azalmış, serum NOx ve L-arjinin düzeyi artmış, metoprolol grubunda da benzer etkiler görülmekle beraber istatistiksel olarak önemli bulunmadı. Bu sonuçlar göstermektedir ki; nebivolol tedavisi hem serum ADMA seviyesini azaltarak hem de serum L-arjinin düzeyini artırarak, sistemik endotel fonksiyonunu ve NOx üretimini düzeltiyor olabilir. Bu mekanizma ile KSX hastalarında nebivolol tedavisi koroner mikrovasküler disfonksiyonu ve egzersizin uyardığı miyokardiyal iskemiye düzeltebilir.

Kardiyak Sendrom X'in patofizyolojisi yeterince aydınlatılamamakla beraber iki tane önemli anormallik tanımlanmıştır. 1) koroner mikrovasküler disfonksiyon 2) kardiyak ağrının anormal algılanması (82,83). KSX'li hastalarda endotel disfonksiyonu sık olarak rapor edilmektedir. Egzersiz, adenozin, dipiridamol ve atriyal pacing gibi uyarılara koroner kan akımının artma ve koroner direncin azalma kapasitesinde bozulma vardır. Ayrıca küçük koroner arterlerde vasokonstriktör ajanlara aşırı, intrakoroner papaverine ise azalmış cevap vardır. Bu bozulmuş dengeden NOx salınımı ve/veya aktivitesinin azalmış olması sorumlu tutulmaktadır. Endotel hücrelerinde L-arjinin'den NOx sentezini sağlayan NO sentaz enzimi ADMA tarafından yarışmalı olarak inhibe edilmektedir. KSX'li hastalarda ADMA

sentezinin arttığı, bununda NOx aktivitesini bozduğu yakında yapılan çalışmalar ile gösterilmiştir (7).

Son yapılan çalışmalar KSX'li hastalardaki göğüs ağrısının patofizyolojisinde koroner endotel disfonksiyonun rol oynadığını göstermiştir. KSX'li hastalarda endotel disfonksiyonun olması kardiyovasküler olay riskini artırmaktadır. KSX'li hastalarda kullanılan geleneksel tedaviler endotel disfonksiyonuna etki etmemektedir. Endotel disfonksiyonunu düzelten tedaviler örneğin statinler (84) ve anjiotensin konverting enzim inhibitörleri (7) bu hastalarda kullanılmıştır ve endotel disfonksiyonu ve egzersiz süresi üzerine olumlu etkileri olmuştur.

İlk yapılan çalışmalar ışığında KSX hastalarının prognozunun mükemmel olduğu vurgulanmıştır. Ancak bu çalışmalara alınan hastaların klinik özellikleri, takip süreleri ve sonuçları farklı olduğu için genellemek doğru olmayacaktır. Ayrıca KSX hastalarının anginal yakınmaları yüzünden yaşam kaliteleri iyi değildir. Üstelik yakında yapılan çalışmalarda gösterildiği gibi KSX'li hastalarda endotel disfonksiyonun olması kardiyovasküler olay riskini artırmaktadır. Örneğin Bugiardini ve ark. yaptığı çalışmada miyokard perfüzyon sintigrafisinde perfüzyon defekti saptanan, normal koroner artere sahip kadınlardan endotel disfonksiyonu tespit edilenlerin göreceli olarak prognozları kötü bulunmuştur (85). Mayo klinikde yapılan bir çalışmada ise koroner anjiogarfide hafif koroner arter hastalığı saptanan hastalardan şiddetli endotel disfonksiyonu tespit edilenler 28 ay kadar takip edildiğinde kardiyak olay (myokard enfarktüsü, revaskülarizasyon, kardiyak ölüm) daha yüksek sıklıkla bulunmuştur (86). KSX hastalarında kullanılan geleneksel ilaçlar (beta-blokerler, nitratlar, kalsiyum kanal blokerleri, trisklikler gibi) potansiyel

olarak ağrının algılanmasını değiştirerek etki etmektedir. Oysa sendrom X hastalarında daha etkili tedavilere ihtiyaç vardır.

Son çalışmalarda kardiyak sendrom X hastalarının tedavisinde spesifik olarak endotel disfonksiyonunu düzelten ilaçlar denenmiştir. Küçük fakat plasebo kontrollü iyi planlanmış 40 tane KSX hastasını içeren bir çalışmada kolesterol düzeyinden bağımsız olarak pravastatin verilen grupta plasebo grubuna göre, endotel disfonksiyonu düzelmiş, EST sırasında 1 mm ST depresyonu gelişme süresi uzamış olarak bulunmuştur (84). Chen ve ark., yaptığı çalışmada ise 8 haftalık enalapril tedavisi ile koroner akım rezervi ve egzersiz süresinin düzeldiği bulunmuştur (7). Mikrovasküler disfonksiyon olan küçük bir hipertansif hasta grubunda yapılan çalışmada ise oral verilen L-arjinin'in göğüs ağrısını, yaşam kalitesini ve kan basıncını düzelttiği bulunmuştur (87).

Nebivolol yeni geliştirilen (3. jenerasyon), yüksek selektiviteye sahip β_1 -bokerdir. Etkisini L-arjinin / NOx yolu üzerinden vazodilatasyon yaparak göstermektedir (11-13). Geleneksel beta blokerlerden farklı olarak nebivolol sistemik damar direncini azaltmak yolu ile de kan basıncını düşürmektedir (9,88). Üstelik nebivolol'un negatif inotrop etkisi de yoktur.

Nitrik Oksit salınımı hücre içi iki farklı mekanizma ile uyarılmaktadır. Bunlardan birincisi endotelial NOx sentaz enziminin ya Ca^{2+} – kalmodulin kompleksi ile ilişkisi neticesinde ya da kalsiyumdan bağımsız olarak kinaz Akt / PKB yoluyla fosforile olmasıyla gerçekleşmektedir. Önceki çalışmalar ile nebivolol'un endotel hücrelerinde NOx üretimini kalsiyum bağımlı mekanizmalarla artırdığı rapor edilmiştir (78). Diğer yandan bazı çalışmalar ise nebivolol'un uyardığı vazodilatasyonun kalsiyumdan bağımsız olduğunu

rapor etmiştir (89). Üstelik bir çalışmada nebivolol'un kendisinin direk olarak NOx üretimini artırmadığı, karaciğerde oluşan metabolitlerinin β_2 -adrenerjik receptörler vasıtasıyla NOx üretimini artırdığı bulunmuştur (90). Bu görüşlere zıt olarak bazı çalışmalarda hem nebivolol hem de 4-keto metabolitlerinin oksidan ürünlerin yıkımını uyarmak yoluyla indirek olarak NOx üretimini artırdıkları rapor edilmiştir (91).

Çeşitli deneysel çalışmalarda endotel kaynaklı NOx'nun nebivolol'un uyardığı vazodilatasyonda önemli rol oynadığını göstermiştir. Nebivolol, NO inhibitörlerini ortadan kaldırarak endotel bağımlı vazodilatasyonu uyarmaktadır (92,93).

Hayvan çalışmalarındaki gözlemler insanlar üzerinde yapılan çalışmalar ile teyit edilmiştir. Yapılan bir çalışmada normotansif ve hipertansif bireylerde nebivolol'un önkol kan akımını artırdığı ve bu etkinin NG monometil- L-arginin (L-NMMA, yani NO inhibitörü) ile antagonize edildiği gösterilmiştir (94). Üstelik nebivolol esansiyel hipertansiyonu olan hastalarda basal ve uyarılmış endotelial NOx salınımını artırmaktadır (95). Koroner arter hastalığı olmayan hipertansif hastalarda 4 haftalık nebivolol tedavisi koroner akım rezervini önemli oranda artırmaktadır (96).

L-arjinin / NOx yolunun yarışmalı inhibisyon yoluyla ADMA tarafından inhibe edilmesi endotel disfonksiyonun oluşmasına katkıda bulunmaktadır (97). Ateroskleroz için risk faktörü olan hiperkolesteromi (98), hipertansiyon (99), diabetes mellitus (100) ve insülin direnci (101) gibi çeşitli durumlarda serum ADMA düzeyinin yükseldiği gözlenmiştir. Ek olarak Chen ve ark. yaptığı çalışmada KSK'li hastalarda plazma ADMA düzeyinin arttığı, plazma NOx ve L-arjinin düzeyinin ise azaldığı tespit edilmiştir (7). Böger ve ark. yaptığı çalışmaya göre hiperkolesteromik tavşanlarda, endotelial oksidatif

stresi ve monosit adezyonunu artırmak yoluyla ADMA aterojenik molekül gibi davranmaktadır. Bu tavşanlara L-arjinin eklenmesi ile bu etkinin geri çevrildiği tespit edilmiştir (102). Bu kanıtlar desteklemektedir ki artmış ADMA düzeyleri oksidatif stresin artması ile ilişkilidir. Oksidatif stresin artması ise endotel disfonksiyonun gelişmesinde ve NOx'nun kullanılabilirliğini azalmasında etkilidir.

Çalışmamızın birtakım kısıtlılıkları mevcuttur. 1) en önemli kısıtlılığımız endotel disfonksiyonunu belirlemede koroner akım rezervi veya brakyal arter akım dilatasyonu gibi altın standart yöntemleri değil de plazma belirteçleri olan NOx, ADMA ve L-arjinin'i kullanmamızdır. Ancak yapılan çalışmalarda bu plazma belirteçlerinin koroner akım rezervi ve brakyal arter akım dilatasyonu ile uyumlu bulunmuştur (103,104). 2) KSX hastalarında koroner arter spazmını dışlamak için yapılan testlerden ergonovin testi hiperventilasyon testinden daha üstündür. Biz ise çalışmamızda ergonovin'in devamlı, şiddetli ve ağırlı koroner spazm riski nedeniyle hiperventilasyon testini kullandık. 3) çalışma popülasyonumuzun göreceli olarak küçük, kardiyovasküler risk faktörleri yönünden ise oldukça homojen bir grup olması. 4) Son kısıtlılığımız ise plasebo preparatlarının zor temin edilmesi yüzünden plasebo grubunun olmaması. Bu yüzden de nebivolol grubunu endotel fonksiyonuna etkisi olmadığını düşündüğümüz metoprolol ile kıyasladık.

Sonuç olarak KSX'li hastalarda 12 haftalık nebivolol tedavisi ile plazma ADMA düzeyi azalmakta, plazma NOx, L-arjinin düzeyi ise artmaktadır. Bu sonuç nebivolol tedavisi ile KSX hastalarında endotel disfonksiyonun düzeldiğini gösterebilir. Ek olarak nebivolol tedavisi ile sendrom X hastalarında egzersiz süresi artmış, anginal ataklar ise azalmış olarak bulundu. Bu etkiler metoprolol ile gösterilemedi. Endotel disfonksiyonu olan

KSX hastalarında bazı çalışmalarda kardiyak olay sıklığının arttığı gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda nebivolol tedavisi sendrom X hastalarında endotel fonksiyonunun düzeltilmiştir. Bu yüzden özellikle endotel disfonksiyonu gösterilmiş olan KSX'li hastalarda nebivolol tedavisi kullanılabilir.

ÖZET

Kardiyak Sendrom X’li hastaların özellikleri; özellikle eforla olan angina, egzersiz stres testi esnasında ST segment depresyonu olması ve herhangi bir kardiyak veya sistemik hastalığın yokluğunda normal koroner arter saptanmasıdır. KSX tedavisinde kullanılan geleneksel ilaçlar daha çok ağrının algılanma düzeyinde etki göstererek fayda sağlamaktadır. Nebivolol ise endotel kaynaklı nitrik oksit üzerinden etki ederek vazodilatasyon yapan β_1 -adrenerjik reseptör blokeridir. Çalışmamızda nebivolol tedavisinin KSX hastalarında endotel disfonksiyonu ve egzersizin indüklediği iskemi üzerine etkisini araştırdık. Çalışmaya 38 hasta dahil edildi. Çeşitli nedenlerden dolayı 4 hasta çalışmadan çıkarıldı. 34 hasta nebivolol (n=17) ve metoprolol (n=17) randomize edildi. Tedavi öncesi ve sonrası egzersiz stress testi yapıldı, ayrıca kan alınarak biyokimyasal analizleri yapıldı. 34 KSX hastası 7 kişiden oluşan sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, kontrol grubuna göre kıyasla KSX’li hastalarda plazma NOx ve L-arjinin düzeyi azalmış, plazma ADMA düzeyi ise artmış olarak bulundu. Randomizasyon öncesi nebivolol ve metoprolol gruplarının plazma NOx, L-arjinin ve ADMA düzeyleri arasında fark yoktu. 12 hafta süren tedavi sonrası nebivolol grubunda plazma NOx ve L-arjinin düzeyi artmış, ADMA düzeyi ise azalmış olarak saptandı. Ayrıca nebivolol grubunda toplam egzersiz süresi ve egzersiz sırasında 1 mm ST depresyonu gelişme zamanı uzadı. Sonuç olarak biz KSX hastalarda kanda endotel fonksiyonunu gösteren belirteçlerin (plazma NOx, L-arjinin, ADMA) bozulduğunu göstermiş olduk. Nebivolol tedavisi bu belirteçleri düzeltmekte ve egzersiz süresini uzatmaktadır. Yapılacak çalışmalarla KSX’in tedavisinde nebivolol’ün uzun süreli sonuçları incelenmelidir.

SUMMARY

Normal-appearing coronary arteries are found in 10–30% of patients who undergo coronary angiography because of angina. The clinical entity is called cardiac syndrome X, in which patients present with angina-like pain on effort, ST segment depression on an exercise stress test and normal coronary arteries at angiography, in the absence of any other cardiac diseases or systemic diseases (e.g. hypertension, diabetes) known to influence vascular function. The cause of myocardial ischemia and chest pain in patients with cardiac syndrome X has been explained by mechanisms including impaired coronary flow reserve due to endothelial dysfunction. Nitrates, beta-blockers, calcium channel blockers, and tricyclics are conventionally have been used in treatment of CSX due to potentially alter pain perception. Nebivolol is a highly selective β_1 -adrenergic receptor antagonist that also possesses vasodilator properties that are attributed to endothelium derived NO. Our study sought to determine whether nebivolol effects coronary endothelial function and exercise induced ischemia in patients with cardiac syndrome X. After a 2-weeks washout period, 38 patients with syndrome X were randomized to receive either nebivolol 5 mg one daily ($n = 19$) or metoprolol ($n = 19$) in a single-blind design for 12 weeks. Four patients were withdrawn from the study for several different reasons. All patients underwent standard exercise stress test using the modified Bruce protocol on two occasions: before randomization and at the end of 12 week. From each subjects, a fasting blood sample was obtained from the antecubital fossa vein in the morning hours before randomization and at the end of 12 week. Before drug treatment, plasma level of NOx and L-arginine were lower than patients with syndrome-X compared to the control's. Nevertheless, plasma ADMA level was increased in the patient group. Also, the levels of plasma NOx, ADMA, and L-

arginine were comparable between two treatment groups before treatment. After 12 weeks of drug therapy, the patients taking nebivolol had increased levels of plasma NO_x, plasma L-arginine and decreased levels of plasma ADMA compared to those of the patients taking metoprolol. At the end of 12 weeks, the patients who received nebivolol, both exercise duration to 1-mm ST depression and total exercise duration increased significantly after treatment. Although such parameters were slightly increased in metoprolol recipients, this difference did not reach statistical significance. We have found that the circulating endothelial function parameters (plasma ADMA, L-arginine, NO_x levels) were impaired in patients with CSX. Taking with nebivolol treatment, these parameters were ameliorated with better exercise stress test parameters when compared to metoprolol treatment. Last but not least, we believe that further studies are needed to evaluate the effects of nebivolol treatment on long-term clinical outcomes in patients with CSX.

8. KAYNAKLAR

1. Likoff W, Segal BL, Kasparian H: paradox of normal selective coronary arteriograms in patients considered to have unmistakable coronary heart disease. *N Engl J Med* 276:1063-1066, 1967
2. Kemp HG, Elliott WC, Gorlin R: The anginal syndrome with normal coronary arteriography. *Trans assoc Am Phy* 80: 59-70, 1967
3. Crea F, Lanza GA. Angina pectoris and normal coronary arteries. *Heart* 90:457-463, 2004
4. Maseri A, Crea F, Kaski JC, Crake T. Mechanisms of angina pectoris in syndrome X. *J Am Coll Cardiol* 17:499–506, 1991
5. Egashira K, Inou T, Hirooka Y, Yamada A, Urabe Y, Takeshita A. Evidence of impaired endothelium-dependent coronary vasodilatation in patients with angina pectoris and normal coronary angiograms. *N Engl J Med* 328:1659–1664, 1993
6. Setoguchi S, Mohri M, Shimokawa H, Takeshita A. Tetrahydrobiopterin improves endothelial dysfunction in coronary microcirculation in patients without epicardial coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 38:493–498, 2001
7. Chen JW, Hsu NW, Wu TC, et al. Long-term angiotensin-converting enzyme inhibition reduces plasma asymmetric dimethylarginine and improves endothelial nitric oxide bioavailability and coronary microvascular function in patients with syndrome X. *Am J Cardiol* 90:974–82, 2002

8. Fragasso G, Chierchia SL, Pizzetti G, Rossetti E, Carlino M, Gerosa S, Carandente O, Fedele A, Cattaneo N. Impaired left ventricular filling dynamics in patients with angina and angiographically normal coronary arteries: effect of beta adrenergic blockade. *Heart*. 1997; 77 (1):32-39.
9. Van de Water A, Janssens W, Van Nuten J, Xhonneux R, De Cree J, Verhaegen H, Reneman RS, Janssen PA. Pharmacological and hemodynamic profile of nebivolol, a chemically novel, potent, and selective beta-1-adrenergic antagonist. *Cardiovasc Pharmacol* 11:552–563, 1988
10. Van Neuten L, Taylor FR, Robertson JL. Nebivolol versus atenolol and placebo in essential hypertension: a double-blind randomized trial. *J Hum Hypertens* 12:135–140, 1998
11. Ignarro LJ, Byrns RE, Trinh K, Sisodia M, Buga GM. Nebivolol: a selective beta(1)adrenergic receptor antagonist relaxes vascular smooth muscle by nitric oxide- and cyclic GMP dependent mechanisms. *Nitric Oxide* 7:75–82, 2002.
12. Cockcroft JR, Chowienyk PJ, Brett SE, Mant TG, Dumin C, Dynn F, et al. Nebivolol vasodilates human forearm vasculature: evidence for an Larginine / NO dependent mechanism. *J Pharmacol Exp Ther* 274:1067–1071, 1995.
13. Dawes M, Brett SE, Chowienyk PJ, Mant TG, Ritter JM. The vasodilator action of nebivolol in forearm vasculature of subjects with essential hypertension. *Br J Clin Pharmacol* 48:460–463, 1999
14. Cannon RO. Pathophysiological dilemma of syndrome X. *Circulation* 85:883-892, 1992

15. Kemp HG Jr, Vokoanas PS, Cohn PF, Gorlin R. The anginal syndrome associated with normal coronary arteriograms. Report of a six year experience. *Am J Med* 54:735–742, 1973
16. Cannon RO, Epstein SE: Mikrovasküler angina as a cause of chest pain with angiographically normal coronary arteries. *Am j cardiol* 61:1338-1343, 1988
17. Suziki H, Takeyema Y, Koba S, Suwa Y, Katagiri T: Small vessel pathology and coronary hemodynamics in patients with microvascular angina. *Int J cardiol* 43:139-150, 1994
18. Henderson A: Syndrome X. *Cardiovasc Focus* 30;1-3, 1992
19. Opherk D, Zebe H, Weihe E, Mall G, Durr C, Gravert B, Mehmehl HC, Schwarz F, Kubler W. Reduced coronary dilator capacity and ultrastructural changes of the myocardium in patients with angina pectoris but normal coronary arteriograms. *Circulation* 63:817-25, 1981
20. Cannon RO, Bonow RO, Bacharach SL, Gren MV, Rosing DR: Left ventricular dysfunction in patients with angina pectoris, normal epicardial coronary arteries, and abnormal vasodilator reserve. *Circulation* 71:218-226, 1985
21. Böttcher M, Bøtker HE, Sonne H, Nielsen TT, Czernin J. Endothelium-dependent and -independent perfusion reserve and the effect of L-arginine on myocardial perfusion in patients with syndrome X. *Circulation* 99:1795-801, 1999
22. Motz W, Vogt M, Rabenau O, Scheler S, Luckhoff A, Strauer BE. Evidence of endothelial dysfunction in coronary resistance vessels in patients with angina pectoris and normal coronary angiograms. *Am J Cardiol* 68:996-1003, 1991

23. Egashira K, Inou T, Hirooka Y, Yamada A, Urabe Y, Takeshita A. Evidence of impaired endothelium-dependent coronary vasodilation in patients with angina pectoris and normal coronary angiograms. *N Engl J Med* 328:1659-64, 1993
24. Cannon RO, Watson RM, Rosing DR, Epstein SE. Angina caused by reduced vasodilator reserve of the small coronary arteries. *J Am Coll Cardiol.* 1:1359-73,1983
25. Chauhan A, Mullins PA, Taylor G, Petch MC, Schofield PM. Effect of hyperventilation and mental stress on coronary blood flow in syndrome X. *Br Heart J* 69:516-24, 1993
26. Bugiardini R, Pozzati A, Ottani F, Morgagni GL, Puddu P. Vasotonic angina: a spectrum of ischemic syndromes involving functional abnormalities of the epicardial and microvascular coronary circulation. *J Am Coll Cardiol* 22:417-25,1993
27. Sax FL, Cannon RO 3rd, Hanson C, Epstein SE. Impaired forearm vasodilator reserve in patients with microvascular angina. Evidence of a generalized disorder of vascular function? *N Engl J Med.* 317:1366-70, 1987
28. Tweddel AC, Martin W, Hutton I: Thallium scan in syndrome X. *Br Heart J* 68:48-50, 1992
29. Henein MY, Rosano GMC, Underwood R, Poole Wilson PA, Gibson D: Relations between resting ventricular long axis function the electrocardiogram and myocardial perfusion imaging syndrome X. *Br Heart J* 71:541-547, 1994
30. Bøtker HE, Møller N, Ovesen P, Mengel A, Schmitz O, Orskov H, Bagger JP. Insulin resistance in microvascular angina (syndrome X) *Lancet* 342:136-40, 1993
31. Rosano GM, Collins P, Kaski JC, Lindsay DC, Sarrel PM, Poole-Wilson PA. Syndrome X in women is associated with oestrogen deficiency. *Eur Heart J* 16:610-4,1995

32. Lanza GA, Sestito A, Cammarota G, Grillo RL, Vecile E, Cianci R, Speziale D, Dobrina A, Maseri A, Crea F. Assessment of systemic inflammation and infective pathogen burden in patients with cardiac syndrome X. *Am J Cardiol* 94:40-4, 2004
33. Cosin-Sales J, Pizzi C, Brown S, Kaski JC. C-reactive protein, clinical presentation, and ischemic activity in patients with chest pain and normal coronary angiograms. *J Am Coll Cardiol* 41:1468-74, 2003
34. Lanza GA, Lüscher TF, Pasceri V, Shaw SG, Buffon A, Montenero AS, Crea F, Maseri A. Effects of atrial pacing on arterial and coronary sinus endothelin-1 levels in syndrome X. *Am J Cardiol* 84:1187-91, 1999
35. Kaski JC, Rosano GM, Clarke J, Dayies GJ: Role of neuropeptide Y in pathogenesis of syndrome X.(Abstract) *Eur Heart J* 13:103, 1992
36. Cox ID, Salamone O, Brown SJ, Hann C, Kaski JC. Serum endothelin -1 levels and pain perception in patients with cardiac syndrome X and healthy controls. *Am J Cardiol* 80:637-640, 1997
37. Cardillo C, Kilcoyne CM, Cannon RO, Panza JA: Interactions between nitric oxide and endothelin in the regulation of vascular tone of human resistance vessels in vivo. *Hypertension*; 35:1237-1241, 2000
38. Rosano GMC, Sarrel PM, Poole-Wilson PA, Collins P: Symptomatic response to 17 β -estradiol in women with syndrome X. *Am J Col Cardiol* 6A:312-323, 1994
39. Quyyumi AA, Cannon RO, Panza JA, diYotati JG, Epstein SE: Endothelial dysfunction in patients with chest pain normal coronary arteries. *Circulation* 86:1864-1871, 1992;
40. Egashira K, Inou T, Hiroka Y, Yamada A, Urape Y: Evidence of impaired endothelium-dependent coronary vasodilation in patients with angina pectoris and normal coronary angiograms. *N Engl J Med* 1993; 328:1650-1664

41. Holdright D, Clarke D, Lindsay D: Endothelium dependent vasodilatör response are not impaired in syndrome X.(Abstract) J Am Coll Cardiol 1992;19:153
42. Newby DE, Flint LL, Fox KA, Boon NA, Webb DJ. Reduced responsiveness to endothelin-1 in peripheral resistance vessels of patients with syndrome X. J Am Coll Cardiol 31: 1585-90, 1998
43. Lanza GA, Manzoli A, Bia E, Crea F, Maseri A: Deficient NO production does not play a role syndrom X.(Abstract) Eur Heart J 14:98, 1993
44. Lagerqvist B, Sylven C, Waldenstrom A. Lower threshold for adenosine-induced chest pain in patients with angina and normal coronary angiograms. Br Heart J 68:282–285, 1992
45. Shapiro LM, Crake T, Poole-Wilson PA. Is altered cardiac sensation responsible for chest pain in patients with normal coronary arteries? Clinical observations during cardiac catheterization. BMJ 296:170–171, 1988
46. Cannon RO, Cattau EL, Yakshe PN: Coronary flow reserve oesophageal motility, and chest pain in patients with angiographically normal coronary arteries. Am J Med 88:217-222, 1990
47. Richter JE, Barish CF, Castell DO: Abnormal sensory perception in patients with oesophageal chest pain. Gastroenterolgy 91:845-846, 1986
48. Bradley LA; Richter JE, Scarinci IC, Haile JM, Schan CA: Psychosocial and Psychophysical assesments of patients with unexplained chest pain. Am J Med 92:65-73, 1992
49. Galassi AR, Kaski JC, Crea F, et al. Heart rate response during exercise testing and ambulatory ECG monitoring in patients with syndrome X. Am Heart J 122:458–63, 1991

50. Lanza GA. Cardiac syndrome X: A critical overview and future perspectives *Heart* 93(2):159-166, 2007
51. Kaski JC, Rosano GMC, Collins P, Nihoyannopoulos P, Maseri A, Poole-Wilson PA. Cardiac syndrome X: clinical characteristics and left ventricular function. Long-term follow-up study. *J Am Coll Cardiol* 25:807-14, 1995
52. Halcox JP, Schenke WH, Zalos G, Mincemoyer R, Prasad A, Waclawiw MA, Nour KR, Quyyumi AA. Prognostic value of coronary vascular endothelial dysfunction. *Circulation*. 106:653-8, 2002
53. Fragasso G, Chierchia SL, Pizzetti G, et al. Impaired left ventricular filling dynamics in patients with angina and angiographically normal coronary arteries: effect of beta adrenergic blockade. *Heart*. 77(1):32-39, 1997
54. Bugiardini R, Borghi A, Biagetti L, Puddu P. Comparison of verapamil versus propranolol therapy in syndrome X. *Am J Cardiol*. 63(5): 286-290, 1989
55. Cannon R, Watson RM, Rosing DR, Epstein SE. Efficacy of calcium channel blocker therapy for angina pectoris resulting from small-vessel coronary artery disease and abnormal vasodilator reserve. *Am J Cardiol* 56: 242–6, 1985
56. Elliott PM, Krzyzowska-Dickinson K,Calvino R, Hann C, Kaski JC. Effect of oral aminophylline in patients with angina and normal coronary arteriograms (cardiac syndrome X). *Heart* 77:523–526, 1997
57. Yoshio H, Shimizu M, Kita Y, Ino H, Kaku B, Taki J, Takeda R. Effects of short-term aminophylline administration on cardiac functional reserve in patients with syndrome X. *J Am Coll Cardiol*. 25:1547–1551, 1995

58. Cannon RO, Quyyumi AA, Mincemoyer R, Stine AM, Gracely RH, Smith WB, Geraci MF, Black BC, Uhde TW, Waclawiw MA, Maher K, Benjamin SB. Imipramine in patients with chest pain despite normal coronary angiograms. *N Engl J Med.* 330:1411–1417, 1994
59. Rosano GM, Peters NS, Lefroy D, Lindsay DC, Sarrel PM, Collins P, Poole-Wilson PA. 17 B-estradiol therapy lessens angina in postmenopausal women with syndrome X. *J Am Coll Cardiol* 28: 1500–5, 1996
60. Kaski JC, Rosano G, Gavrielides S, Chen L. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibition on exercise-induced angina and ST segment depression in patients with microvascular angina. *J Am Coll Cardiol* 23: 652–7, 1994
61. Pizzi C, Manfrini O, Fontana F, Bugiardini R. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase in cardiac syndrome X. Role of superoxide dismutase activity. *Circulation* 109:53–8, 2004
62. Severi S, Davies G, Maseri A: Long term prognosis of variant angina with medical treatment. *Am J Cardiol* 46:226-232, 1980
63. Wters DD, SzlachcicJ, Bourassa MG: Exercise testing in patients with variant angina: results, correlation with clinical and angiographic features and prognostic significance. *Circulation*; 64:684-688, 1981
64. Yokohoma M, Akita H, Hirata KI: Supersensitivity of isolated coronary artery to ergonovine in patients with variant angina. *Am J Med* 89:507, 1990
65. Winniford MD, Johnson SM; Mauritsen DR, Hillid LD. Ergonovine provocation to assess efficacy of long term therapy with calcium antagonists in Prinzmetal's variant angina. *Am J Cardiol* 51:684, 1983

66. Heupler FA, Jr, Proudfit WL, Razavi M: Ergonovine maleate provocative test for coronary arterial spasm. *Am J Cardiol.* 41:631-640, 1978
67. Rowe GG, Castillo CA, Crumpton CW: Effects of hyperventilation on systemic and coronary hemodynamic. *Am Heart J* 63:67-77, 1962
68. Irie T, Imaizumi T, Matuguchi T: Increased fibrinopeptide A during anginal attacks in patient with variant angina. *J Am Coll Cardiol* 14:589, 1989
69. Miyagi H, Yasue H, Okumura K: Effects of magnesium on anginal attacks induced by hyperventilation in patients with variant angina. *Circulation* 79:597, 1989
70. Previtali M, Ardissino D, Barberis P: Hyperventilation and ergonovine test in Prinzmetal's variant angina pectoris in men. *Am J Cardiol* 63 :17, 1989
71. Okumura K, Yasue H, Horio Y, Nakamura N: Multivessel coronary spasm in patient with variant angina: a study with intracoronary injection of acetylcholin. *Circulation* 77 :532-542, 1988
72. Okumura K, Yasue H, Matsuyama K, Horio Y: Sensitivity and specificity of intracoronary injection of acetylcholin for the induction of coronary artery spasm. *J Am Coll Cardiol* 12: 883, 1988
73. Taddei S, Virdis A, Ghiadoni L, Sudano I, Salvetti A. Effects of antihypertensive drugs on endothelial dysfunction: clinical implications. *Drugs* 62: 265–84, 2002
74. Cheymol G, Woestenborghs R, Snoeck E, Lanucci R, Le Moing JP, Naditch L, Levrion JC; Poirier JM. Pharmacokinetic study and cardiovascular monitoring of nebivolol in normal and obese subjects. *Eur J Clin Pharmacol*: 51(6):493-87, 1997.

75. Van Bortel LM, de Hoon JN; Kool MJ, Wijnen JA, Vertommen CI, Van Nueten LG: Pharmacological properties of nebivolol in man. *Eur J Clin Pharmacol.* 51(5):379-84. 1997
76. Janssens WJ, van de Water A, Xhonneux R, Reneman RS, VanNueten JM, Janssen PA: Nebivolol is devoid of intrinsec sympathomimetic activity. *Eur J Pharmacol.* 2: 159(1):89-95,1989
77. Kakoki M, Hirata Y, Hayakawa H, Nishimatsu H, Suzuki Y, Nagata D, Suzuki E, Kikuchi K, Nagano T, Omata M: Effects of vasodilatory beta-adrenoceptor antagonists on endothelium derived nitric oxide release in rat kidney. *Hypertension.* 33(1Pt 2):467-471,1999.
78. Parenti A, Filippi S, Amerini S, Granger HJ, Fazzini A, Ledda F. Inositol phosphate metabolism and nitric oxide synthase activity in endothelial cell are involved in the vasorelaxant activity nebivolol. *J Pharmacol Exp Ther.* 292(2):698-703, 2000
79. Campeau L. The Canadian Cardiovascular Society grading of angina pectoris revisited 30 years later. *Can J Cardiol* 18:371–9, 2002
80. Miranda, K. M., Espey, M. G., and Wink, D. A. A rapid, simple spectrophotometric method for simultaneous detection of nitrate and nitrite. *Nitric Oxide* 5: 62-71, 2001
81. Chen BM, Xia LW, Zhao RQ. Determination of NG ,NG –dimethylarginine in human plasma by high-performance liquid chromatography. *J Chromatogr B* 2:467-471,1997
82. Panting JR, Gatehouse PD, Yang GZ. Abnormal subendocardial perfusion in cardiac syndrome X detected by cardiovascular magnetic resonance imaging. *N Engl J Med* 346:1948–1953, 2002
83. Rosen SD, Paulesu E, Wise RJ, Camici PG. Central neural contribution to the perception of chest pain in cardiac syndrome X. *Heart* 87: 513–519, 2002

84. Kayikcioglu M, Payzin S, Yavuzgil O, Kultursay H, Can LH, Soydan I. Benefits of statin treatment in cardiac syndrome-X. *Eur Heart J.* 24(22):1999-2005, 2003
85. Bugiardini R, Manfrini O, Pizzi C, Fontana F, Morgagni G. Endothelial function predicts future development of coronary artery disease: a study of women with chest pain and normal coronary angiograms. *Circulation.* 109:2518-2523, 2004
86. Suwaidi JA, Hamasaki S, Higano ST, Nishimura RA, Holmes DR Jr, Lerman A. Long-term follow-up of patients with mild coronary artery disease and endothelial dysfunction. *Circulation.* 101(9):948-954, 2000
87. Pallosi A, Fragasso G, Piatti P, Monti LD, Setola E, Valsecchi G, Galluccio E, Chierchia SL, Margonato A.. Effect of oral L-arginine on blood pressure and symptoms and endothelial function in patients with systemic hypertension, positive exercise tests, and normal coronary arteries. *Am J Cardiol.* 93(7):933-935, 2004
88. Van de Water, R. Xhonneux, R.S. Reneman, P.A. Janssen, Cardiovascular effects of nebivolol and its enantiomers—a comparison with those of atenolol, *Eur. J. Pharmacol.* 156 95–103, 1988
89. Gosgnach W, Boixel C, Nevo N, Poiraud T, Michel JB: Nebivolol induces calcium-independent signaling in endothelial cells by a possible beta-adrenergic pathway. *J Cardiovasc Pharmacol* 38: 191–199, 2001
90. Broeders MA, Doevendans PA, Bekkers BC, Bronsaer R, van Gorsel E, Heemskerk JW, Egbrink MG, van Breda E, Reneman RS, van Der Zee M: Nebivolol: a third-generation beta-blocker that augments vascular nitric oxide release: endothelial beta(2)-adrenergic receptor-mediated nitric oxide production. *Circulation* 102:677–684, 2000

91. Cominacini L, Fratta Pasini A, Garbin U, Nava C, Davoli A, Criscuoli M, Crea A, Sawamura T, Lo Cascio V: Nebivolol and its 4-keto derivative increase nitric oxide in endothelial cells by reducing its oxidative inactivation. *J Am Coll Cardiol* 42:1838–1844, 2003
92. Ritter JM. Nebivolol: endothelium-mediated vasodilating effect. *J Cardiovasc Pharmacol* 38 (Suppl 3): S13–6, 2001
93. Cosentino F, Bonetti S, Rehorik R, Eto M, Werner-Felmayer G, Volpe M, et al. Nitric-oxide-mediated relaxations in saltinduced hypertension: effect of chronic beta1-selective receptor blockade. *J Hypertens* 20: 421–8, 2002
94. Taddei S, Virdis A, Ghiadoni L, Sudano I, Salvetti A. Effects of antihypertensive drugs on endothelial dysfunction: clinical implications. *Drugs* 62:265–284, 2002
95. Tzemos N, Lim PO, MacDonald TM. Nebivolol reverses endothelial dysfunction in essential hypertension: a randomized, double-blind, crossover study. *Circulation* 104: 511–4, 2001
96. Galderisi M, Cicala S, D’Errico A, Divitiis O and Simone G. Nebivolol improves coronary flow reserve in hypertensive patients without coronary heart disease. *Journal of hypertension* 22:2201-2208, 2004
97. Leiper J, Vallance P. Biological significance of endogenous methylarginines that inhibit nitric oxide synthases. *Cardiovasc Res* 43:542–548, 1999
98. Boger RH, Bode-Boger SM, Szuba A, Tsao PS, Chan JR, Tangphao O, Blaschke TF, Cooke JP. Asymmetric dimethylarginine (ADMA): a novel risk factor for endothelial dysfunction: its role in hypercholesterolemia. *Circulation* 98:1842–1847, 1998

99. Surdacki A, Nowichi M, Sandmann J, Tsikas D, Böger RH, Bode-Böger SM, Kruszelnicka-Kwiatkowska O, Kokot F, Dubiel JS, Frolich JC. Reduced urinary excretion of nitric oxide metabolites and increased plasma levels of asymmetric dimethylarginine in men with essential hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 33:652–658, 1999
100. Abbasi F, Asagmi T, Cooke JP, Lamendala C, McLaughlin T, Reaven GM, Stühlinger MC, Tsao PS. Plasma concentrations of asymmetric dimethylarginine are increased in patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 88: 1201–1203, 2001
101. Stühlinger MC, Abbasi F, Chu JW, Lamendola C, McLaughlin TL, Cooke JP, Reaven GM, Tsao PS. Relationship between insulin resistance and an endogenous nitric oxide synthase inhibitor. *JAMA* 287:1420–1426, 2002
102. Böger RH, Bode-Böger SM, Mügge A, Kienke S, Brandes R, Dwenger A, Frohlich JC. Supplementation of hypercholesterolemic rabbits with L-arginine reduces the vascular release of superoxide anions and restores NO production. *Atherosclerosis* 117:273–284, 1995
103. Lu TM, Ding YA, Leu HS, Yin WH, Sheu WHS, Chu KM, Effect of Rosuvastatin on Plasma Levels of Asymmetric Dimethylarginine in Patients With Hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 94:157–161, 2004
104. Walker HA, McGing E, Fisher I, Boger RH, Bode-Boger SM, Jackson G, Ritter JM, Chowienczyk PJ. Endothelium-dependent vasodilation is independent of the plasma L-arginine/ADMA ratio in men with stable angina: lack of effect of oral L-arginine on endothelial function, oxidative stress and exercise performance. *J Am Coll Cardiol*. 38:499-505, 2001