University of Mosul

College of Pharmacy

Effect of Nebivolol versus Propranolol on Isolated Bovine Coronary Tone and Lipid Peroxidation: Role of NO and K^+ Channel

A thesis

Submitted to the Council of the

College of Pharmacy / University of Mosul

As a partial Fulfillment of the Requirements for the Degree of Master of Science in Pharmacy

By

Enas Azhar Saleh Mustafa Alhafith

(B.Sc. Pharmacy 2010)

Supervised By

Asst. Prof. Hani Mhedi Mohammed Saleh Almukhtar

Ph.D. in Pharmacology

1446 A.H. **2024 A.D.**

Abstract

Background: Beta-blockers are the most used antihypertensive agents due to their blood pressure-lowering effect alongside decreasing heart rate. Nebivolol seems to provide typical antihypertensive alongside vasorelaxant effects.

Aim of the study: The present study aimed to elucidate the differential impacts of Nebivolol versus Propranolol on bovine coronary tone with a specific focus on the involvement of nitric oxide and potassium K^+ channels. Using an in vitro model of isolated bovine coronary arteries vascular reactivity was assessed through tension measurement in response to Nebivolol. The present study also aimed to define the effect of Nebivolol versus Metoprolol on NO level in hypertensive patients in comparison to metoprolol. The effect of Nebivolol on lipid peroxidation was also determined.

Materials and methods: The in vitro experimental animal part has been studied using isolated tissue baths and the impact of Nebivolol versus Propranolol on bovine coronary artery segments' contractility was assessed. The contractions were induced by potassium and then Nebivolol was added to check vasorelaxant effects. The tissue was kept in freshly prepared Krebs solution. The human part is an in vivo case-control clinical study. For human study, the demographic parameters: including age, sex, weight, and duration of diseases were recorded for. Blood samples were collected, and serum separated for analysis of lipid profile, glucose, Nitric oxide (NO), and malondialdehyde (MDA) via colorimetric assay.

Results: In a dose-dependent way, Nebivolol similarly induced relaxation in the coronary artery segments of the isolated bovine segments precontracted by KCl (70mM) and U46619. However, adding methylene blue (30μM) prevented this action. The metabolic parameters of the studied group

have shown non-significant differences regarding serum glucose, total cholesterol, triglyceride, high-density lipoprotein, low-density lipoprotein, and very low-density lipoprotein in Nebivolol versus Metoprolol. The analysis of serum concentration of malondialdehyde showed a significantly higher malondialdehyde in the Metoprolol group compared to Nebivolol. The analysis of serum concentration of nitric oxide showed a significantly lower nitric oxide in the Metoprolol group compared to Nebivolol.

Conclusion: Nebivolol positively improved lipid peroxidation and nitric oxide production compared to control or Metoprolol. The results also showed that both NO, but not K+ channel, is the mechanism via which Nebivolol causes coronary artery relaxation. These results highlight the necessity of taking this pathway into account when extrapolating the effects of Nebivolol to clinical settings.

.

جامعة الموصل
كلية الصيدلة

تأثير النبيفولول بالمقارنة مع بروبرانولول على ارتخاء الشريان التاجي البقري المعزولة: دور اوكسيد النتريك وقنوات البوتاسيوم

رسالة مقدمة الى مجلس

كلية الصيدلة / جامعة الموصل

كجزء من متطلبات الحصول على شهادة الماجستير في الصيدلة

من قبل الطالبة

ايناس ازهر صالح مصطفى الحافظ

(بكالوريوس صيدلة 2010)

بإشراف

الأستاذ المساعد الدكتور هاني مهيدي محمد صالح المختار
دكتوراه في علم الادوية

2024 م **1446 هـ**

خلاصة

الخلفية: حاصرات بيتا هي أكثر العوامل الخافضة للضغط استخداما بسبب تأثيرها في خفض ضغط الدم إلى جانب انخفاض معدل ضربات القلب. يبدو أن نبيفولول يوفر خافضات ضغط الدم النموذجية جنبا إلى جنب مع تأثيرات استرخاء الأوعية.

الهدف من الدراسة: تهدف الدراسة الحالية إلى توضيح التأثيرات التفاضلية لنبيفولول مقابل بروبرانولول على تقلص وانبساط الشريان التاجي البقري مع التركيز بشكل خاص على مشاركة أكسيد النيتريك وقنوات البوتاسيوم. باستخدام نموذج في المختبر للتفاعل الوعائي للشرايين التاجية المعزولة في الأبقار ، تم تقييمه من خلال قياس التوتر استجابة للنبيفولول. تهدف الدراسة الحالية أيضا إلى تحديد تأثير النبيفولول على مستوى أكسيد النيتريك في مرضى ارتفاع ضغط الدم مقارنة بالميتوبرولول. كما تم تحديد تأثير ألنبيفولول على بيروكسيد الدهون مقارنة بالميتوبرولول.

المواد والطرق: تمت دراسة الجزء الحيواني التجريبي في المختبر باستخدام حمامات الأنسجة المعزولة وتم تقييم تأثير النبيفولول مقابل البروبرانولول على انقباض قطع الشريان التاجي البقري. تم تحفيز الانقباضات بواسطة البوتاسيوم ثم تمت إضافة النبيفولول للتحقق من تأثيرات استرخاء الأوعية. تم حفظ الأنسجة في محلول كريبس الطازج. الجزء البشري هو دراسة سريرية لمرضى الضغط بالمقارنة مع مجموعة السيطرة. بالنسبة للدراسة البشرية ، تم تسجيل المعلمات الديموغرافية: بما في ذلك العمر والجنس والوزن ومدة المرض. تم جمع عينات الدم ، وفصل المصل لتحليل الدهون، والجلوكوز ، وأكسيد النيتريك، ومالوندالديهيد عبر الفحص اللوني.

النتائج: بطريقة تعتمد على الجرعة، تسبب النبيفولول في الاسترخاء في قطع الشريان التاجي المعزولة من الأبقار. ومع ذلك ، فإن إضافة الميثيلين الأزرق منع هذا الإجراء. أظهرت المعلمات الأيضية للمجموعة المدروسة اختلافات غير ذات دلالة إحصائية فيما يتعلق بجلوكوز المصل،

والكوليسترول الكلي ، والدهون الثلاثية ، والبروتين الدهني عالي الكثافة ، والبروتين الدهني منخفض الكثافة ، والبروتين الدهني منخفض الكثافة للغاية في مجموعة الميتوبرولول مقارنة بالنبيفولول. أظهر تحليل تركيز مصل المالونداليهيد ارتفاع ملحوظ في مجموعة ميتوبرولول مقارنة بالنبيفولول. أظهر تحليل تركيز أكسيد النيتريك في مصل الدم انخفاضا ملحوظا في أكسيد النيتريك في مجموعة الميتوبرولول مقارنة بالنبيفولول.

الاستنتاج: النبيفولول حسن بشكل إيجابي بيروكسيد الدهون وإنتاج أكسيد النيتريك مقارنة مع السيطرة أو ميتوبرولول. أظهرت النتائج أيضا أن كلا من أكسيد النيتريك ، ولكن ليس قناة البوتاسيوم ، هو الآلية التي يتسبب من خلالها النبيفولول في استرخاء الشريان التاجي. تسلط هذه النتائج الضوء على ضرورة أخذ هذا المسار في الاعتبار عند استقراء آثار النبيفولول على المعلمات السريرية.