

¹Katedra Chemii i Biochemii Klinicznej Akademii Medycznej im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu²Katedra i Klinika Nadciśnienia Tętniczego, Chorób Naczyń i Chorób Wewnętrznych Akademii Medycznej im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Wpływ trzydziestodniowego podawania amlodipiny na osoczowe stężenie endoteliny-1 (ET-1) u chorych z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym

Effect of one-month therapy of amlodipine on plasma endothelin-1 concentration in hypertensive patients

Summary

Background Contemporary treatment of hypertension comprises also drugs affecting endothelium, increasing synthesis of vasorelaxating agents and decreasing synthesis of vasoconstrictory substances. One of these substances is endothelin-1 (ET-1). Literature shows us variability of calcium antagonists (A-Ca²⁺) influence on ET-1 concentration. Synthesis of ET-1 depends on many physical and chemical factors which may be influenced by A-Ca²⁺ administration. Particularly important are adrenergic system and RAA system. The aim of this study was to assess the influence of amlodipine on plasma ET-1 and aldosterone concentrations in patients with essential hypertension.

Material and methods Investigation involved 11 patients with essential hypertension (SBP — Me 152,5 ± 6,8 mm Hg, DBP — Me 95,0 ± 3,44 mm Hg) without any additional diseases that might have influenced plasma ET-1 concentration.

In each patient were assessed: a) SBP and DBP; b) plasma ET-1 concentration (radioimmunoassay); c) plasma aldosterone concentration (radioimmunoassay); before (I measurement) and after 30 days (II measurement) of amlodipine administration (5 mg/d).

Results One-month therapy of 5 mg of amlodipine/day causes: 1. significant decrease of SBP (Me ± S: I meas.: 152,5 ± 6,8 mm Hg vs. II meas.: 130,0 ± 8,3 mm Hg, p <

< 0.007); 2. significant decrease of DPP (Me ± S: I meas.: 95,0 ± 3,44 mm Hg vs. II meas.: 80,8 ± 5,74 mm Hg, p < < 0.0003); 3. non-significant decrease of ET-1 concentration (Me ± S: I meas.: 110,5 ± 34,9 pg/ml vs. II meas.: 99,7 ± 21,2 pg/ml, p = 0.53); 4. non significant changes of aldosterone concentration (Me ± S: I meas.: 169,8 ± ± 114,1 pg/ml vs. II meas.: 162,1 ± 72,7 pg/ml, p = 0.18).

Conclusion In our investigation the administration of amlodipine 5 mg/d. not influencing RAA system (no changes in aldosterone concentration) leads to non-significant decrease of ET-1 concentration. However, small number of patients and clear trend to decrease ET-1 concentration seems to require continuation of investigation.

key words: endothelin-1, amlodipine, essential hypertension

Arterial Hypertension 2005, vol. 9, no 3, pages 202–207.

Wstęp

Po przejściowym spadku popularności antagonistów wapnia (A-Ca²⁺) w terapii nadciśnienia tętniczego, wynikającym z niekorzystnego wpływu leków krótkodziałających na serce, ponownie obserwuje się wzrost zainteresowania stosowaniem długodziałających A-Ca²⁺ u chorych z nadciśnieniem tętniczym. W zakończonym w ubiegłym roku badaniu *A Coronary disease Trial Investigating Outcome with Nifedipi-*

Adres do korespondencji: dr med. Hanna Kara-Perz
ul. Dąbrowskiego 79/601, 60-529 Poznań
tel.: (061) 854-68-50, faks: (061) 854-68-57

 Copyright © 2005 Via Medica, ISSN 1428-5851

ne GITS (ACTION) [1] wykazano, że długodziałające A-Ca²⁺ są bezpieczne u chorych z niedokrwieniem serca i zmniejszają liczbę zabiegów naprawczych na tętnicach wieńcowych. Efektywność poszczególnych preparatów A-Ca²⁺ wiąże się między innymi z selektywnością naczyniową, wpływem na kurczliwość mięśnia sercowego, oddziaływaniem na funkcję nerek, układ krzepnięcia oraz szeroko rozumianymi następstwami metabolicznymi działania leków — w tym związanymi z wpływem na śródbłonek naczyniowy. W nowoczesnej farmakoterapii nadciśnienia tętniczego stosuje się między innymi leki działające na śródbłonek naczyniowy, nasilające syntezę związków wazorelaksacyjnych i zmniejszające produkcję substancji kurczących naczynia krwionośne.

Jedną z substancji produkowanych w głównej mierze w obrębie śródbłonka naczyniowego jest endotelina-1 (ET-1). Z uwagi na wyraźne działanie wazokonstrykcyjne i mitogenne tego peptydu przypisuje się mu istotną rolę w wywoływaniu nadciśnienia tętniczego.

W badaniach prowadzonych w ostatnich latach wyjaśniono patogenetyczne podstawy tłumaczące wpływ A-Ca²⁺ na ET-1.

Działanie to zależy od powiązania receptorów ET z kanałami wapniowymi typu L, zależnymi od potencjału. Antagoniści wapnia hamują wpływ angiotensyny II i ET-1 na mięśnie gładkie naczyń poprzez redukcję napływu jonów wapnia i nasilenie wazodylatacyjnego działania tlenu azotu [2–4].

W wielu pracach badawczych oceniano wpływ A-Ca²⁺ na stężenie ET-1 u zwierząt doświadczalnych i ludzi.

Feron i wsp. [5] wykazali, że lacidipina hamuje ekspresję genu ET-1 u szczurów z nadciśnieniem tętniczym. Fakt ten znalazł również potwierdzenie w badaniu, które przeprowadzili Krenek i wsp. [6], w jakim 6-tygodniowa terapia lacidipiną (w dawce 1 mg/kg/d.) zastosowana u szczurów z nadciśnieniem tętniczym podatnych na udar mózgu zapobiegała nadmiernej ekspresji genu prepro-ET-1. W innym badaniu [7] w następstwie stosowania nitrendipiny zaobserwowano obniżenie stężenia ET-1 w hodowli komórek mięśni gładkich naczyń szczurów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym. Bardzo interesujących danych dostarczyły badania Kobayashi i wsp. [8], w których wynikiem 5-tygodniowej terapii benidipiną, zastosowanej u szczurów z nadciśnieniem tętniczym sodowrażliwym w dawce niewpływającej na ciśnienie tętnicze (1 mg/kg/d.), było zahamowanie przerostu i przebudowy lewej komory, zmniejszenie ekspresji prepro-ET-1, receptorów ET typu A i czynnika wzrostu β_1 (TGF- β_1 , *transforming growth factor* β_1) w lewej komorze.

Jednak w innych pracach badawczych nie wykazano obniżenia stężenia ET-1 jako następstwa działania A-Ca²⁺. Mitchel i wsp. [9] nie stwierdzili wpływu nifedipiny (2–20 $\mu\text{g/ml}$) i werapamilu (0,22–22,0 μM) na syntezę ET-1 w hodowli ludzkich komórek śródbłonka. W innym badaniu [10] osoczowe stężenie ET-1 u osób przebywających na dużych wysokościach nie zmieniło się po jednorazowym, doustnym podaniu 20 mg nifedipiny. Także badania Hishikawy i wsp. [11] nie potwierdziły korzystnego wpływu terapii wstępnej nifedipiną na wywoływany ciśnieniem śródściennym wzrost stężenia ET-1 w hodowli ludzkich komórek śródbłonka. Kaasjager i wsp. [12] oceniali następstwa dożylnego podania nifedipiny zdrowym ochotnikom, u których godzinę przed podaniem leku zastosowano infuzję ET-1. Mimo wyraźnego wpływu nifedipiny na nerkowy efekt działania tego peptydu, czyli normalizację współczynnika filtracji kłębuszkowej, nie wykazano zmiany stężenia ET-1.

Analizując przegląd bieżącego piśmiennictwa, nie można jednak pominąć doniesień o korzystnym oddziaływaniu leków z grupy A-Ca²⁺ na stężenie ET-1 u ludzi.

Trzytygodniowa monoterapia normodipiną (5 mg/d.) u kobiet w ciąży z nadciśnieniem tętniczym umożliwiła uzyskanie normalizacji ciśnienia tętniczego, zaobserwowano także istotny spadek stężenia ET-1, ET-2 oraz wzrost wydalania metabolitów tlenu azotu w moczu [13]. Skuteczność A-Ca²⁺ w przywracaniu prawidłowego funkcjonowania śródbłonka naczyniowego w nadciśnieniu tętniczym Yang i wsp. potwierdzili w swoich badaniach [14], w których w następstwie stosowania pranidipiny (długodziałającej pochodnej dihydropirydydy) zaobserwowano wyraźne obniżenie stężenia ET-1 oraz wzrost stężenia NO i cGMP w hodowli ludzkich komórek śródbłonka naczyniowego.

Celem pracy było określenie wpływu amlodipiny na osoczowe stężenie endoteliny-1 (ET-1) oraz stężenie aldosteronu (Ald) w surowicy chorych z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym.

Materiał i metody

Badaniami objęto 11 pacjentów z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym, bez chorób współistniejących mogących wpływać na stężenie ET-1 w osoczu (jak cukrzyca, dławica piersiowa, choroby nerek upośledzające ich funkcję oraz choroby układowe) (tab. I).

Badanie dotyczyło grupy 5 kobiet i 6 mężczyzn z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym w stopniu I według zaleceń Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia

Tabela I. Charakterystyka grupy badanej
Table I. Clinical characteristics of the studied group

Badany parametr	Wartość
Płeć (K/M)	5/6
Wiek (lata)	58,8
Glukoza [mmol/l]	5,62 ± 0,44
Kreatynina [μmol/l]	80,68 ± 18,65
Mocznik [mmol/l]	6,46 ± 0,44
K ⁺ [mmol/l]	4,38 ± 0,15
Cholesterol [mmol/l]	5,46 ± 1,47
Cholesterol frakcji LDL [mmol/l]	3,17 ± 1,28
ET (osocze) [pg/ml]	110,5 ± 34,9
Aldosteron (surowica) [pg/ml]	169,8 ± 114,1

Tętniczego z 2003 r. (mediana SBP wynosiła 152,5 ± ± 6,80 mm Hg, mediana DBP — 95,00 ± 3,44 mm Hg). W badaniu dna oka stopień I/II^o stwierdzono u 7 osób, natomiast stopień II^o u 4 osób. Średnia wieku w analizowanej grupie wynosiła 58,8 roku.

U wszystkich badanych oceniano:

- a) ciśnienie tętnicze skurczowe i rozkurczowe (SBP, *systolic blood pressure*, DBP, *diastolic blood pressure*);
- b) stężenie ET-1 w osoczu (metodą radioimmunologiczną);
- c) stężenie aldosteronu (Ald) w surowicy (metodą radioimmunologiczną)

przed podaniem amlodipiny w dawce 5 mg/d. (badanie I) i po 30 dniach jej stosowania (badanie II).

Krew na oznaczenie stężenia ET-1 i Ald pobrano w spoczynku, w pozycji leżącej (po minimum 2-godzinnym odpoczynku). Stężenie ET-1 oznaczano przy użyciu metody radioimmunologicznej (zestaw firmy DRG, Stany Zjednoczone). Stężenie Ald oceniano metodą radioimmunologiczną za pomocą zestawu Coat-A-Count firmy Diagnostic Products Corporation, Stany Zjednoczone.

Badanie uzyskało zgodę Komisji Bioetycznej przy Akademii Medycznej im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu.

Wyniki

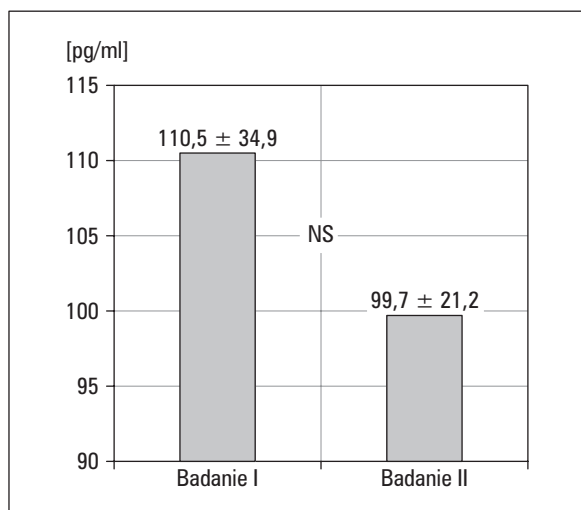
Następstwami miesięcznego stosowania 5 mg amlodipiny były:

— istotne obniżenie SBP (Me ± S [mediana ± ± odchylenie przeciętne] bad. I: 152,5 ± 6,80 mm Hg vs. bad. II: 130,0 ± 8,30 mm Hg, p < 0,007);

— istotne obniżenie DBP (Me ± S bad. I: 95,0 ± ± 3,44 mm Hg vs. bad. II: 80,8 ± 5,74 mm Hg, p < 0,0003);

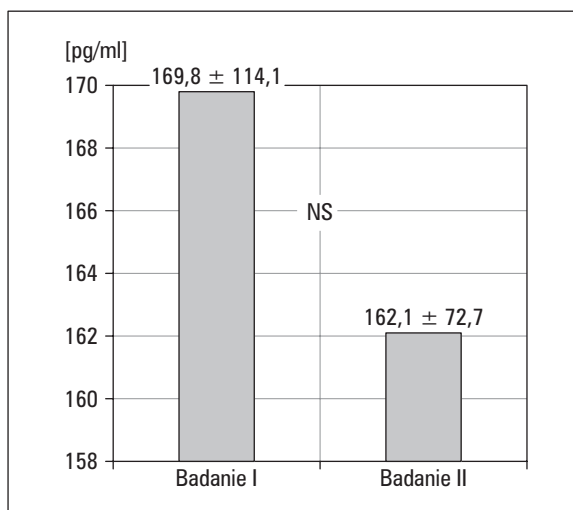
— nieznamienisty spadek stężenia ET-1 (Me ± S bad. I: 110,5 ± 34,9 vs. bad. II: 99,7 ± 21,2 pg/ml, p = 0,53) (ryc. 1);

— brak istotnych statystycznie zmian stężenia Ald (Me ± S bad. I: 169,8 ± 114,1 vs. bad. II: 162,1 ± ± 72,7 pg/ml, p = 0,18) (ryc. 2).



Rycina 1. Stężenie endoteliny-1 w osoczu chorych z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym przed (bad. I) i po (bad. II) 30-dniowej terapii 5 mg amlodipiny na dobę

Figure 1. Endothelin-1 concentrations in essential hypertensives before (bad. I) and after (bad. II) 30-day treatment with amlodipine 5 mg/d.



Rycina 2. Stężenie aldosteronu w surowicy chorych z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym przed (bad. I) i po (bad. II) 30-dniowej terapii 5 mg amlodipiny na dobę

Figure 2. Aldosterone concentrations in essential hypertensives before (bad. I) and after (bad. II) 30-day treatment with amlodipine 5 mg/d.

Dyskusja

Korzystny wpływ $A-Ca^{2+}$ na następstwa działania ET-1 potwierdzono w wielu pracach badawczych. Stwierdzono, że leki z tej grupy są skuteczne w zapobieganiu skurczowi naczyń po ET-1 zarówno u ludzi, jak i u zwierząt.

Kiowski i wsp. [15] wykazali, że efektem dożylnego podania ET-1 zdrowym ochotnikom w dawkach większych niż 0,5 ng/min jest spadek przepływu naczyniowego, natomiast mniejsze dawki ET-1 powodują rozszerzenie łożyska naczyniowego. Zastosowanie $A-Ca^{2+}$ z grupy dihydropirydyn — nifedipiny w dawce 6 $\mu\text{g}/\text{min}$ — i z grupy fenyloalkilaminy — werapamilu w dawce 80 $\mu\text{g}/\text{min}$ — powoduje wyraźny wzrost przepływu naczyniowego ($p < 0,05$). Natomiast podanie wymienionych leków łącznie z małymi dawkami ET-1 nasila efekt wazodylatacyjny peptydu. Rabelink i wsp. [16] oceniali następstwa podania ET-1 oraz wpływ terapii wstępnej nifedipiną z wtórną infuzją peptydu u zdrowych ochotników. Niewielki (ok. 2-krotny) wzrost stężenia ET-1 nie wpływał na krążenie nerkowe i systemowe, powodował natomiast wyraźną retencję jonów sodu. Następstwami około 3-krotnie podwyższonego, w stosunku do wartości wyjściowych, stężenia peptydu były: nieznaczny wzrost ciśnienia tętniczego, obniżenie przepływu osocza przez nerki i współczynnika filtracji kłębuszkowej, wzrost frakcji filtracyjnej oraz oporu naczyń nerkowych. Podobnie jak w wypadku stosowania mniejszych dawek peptydu, stwierdzono wyraźną retencję jonów sodu. Terapia wstępna nifedipiną w dawce niewpływającej na ciśnienie tętnicze (0,01 mg/kg/h) ograniczała skurcz naczyń nerkowych oraz antynatriuretyczne działanie ET-1. Terapia $A-Ca^{2+}$ znalazła powszechne zastosowanie w praktyce klinicznej u biorców po przeszczepieniu narządów w trakcie stosowania cyklosporyny. W sytuacjach tych korzystne właściwości $A-Ca^{2+}$ mogą się wiązać z obniżeniem stężenia i hamowaniem efektów działania ET-1, której synteza nasilana jest przez cyklosporynę. Teorię tę potwierdzono między innymi w badaniach Weira [17] oraz Brooksa i wsp. [18].

Również w badaniach na zwierzętach potwierdzono skuteczność $A-Ca^{2+}$ w przywracaniu prawidłowego przepływu naczyniowego po podaniu ET. Fretschner i wsp. [19] wykazali, że nifedipina hamuje skurcz naczyń nerkowych po lokalnym podaniu ET-1 szczurom. W innym badaniu [20] porównywano następstwa działania cilnidipiny (1–10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ *iv.*), nifedipiny i nikardipiny u szczurów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym poddanych infuzji ET-1. Mimo że po zastosowaniu wymienionych leków uzyskano identyczny spadek ciśnienia tętniczego, tylko cilnidipina poprawiała zaburzone infuzją ET-1 wykładniki funkcji nerek

(wzrost współczynnika filtracji kłębuszkowej, przepływu krwi przez nerki i objętości moczu).

Interesującym zagadnieniem jest również wpływ ET-1 na mięsień sercowy. Wykazano, że większe dawki peptydu poprzez skurcz naczyń wieńcowych powodują powstanie lub powiększenie obszaru niedokrwienia mięśnia sercowego; są również przyczyną osłabienia siły skurczu miokardium oraz zwiększają wrażliwość układu bodźcoprzewodzącego na czynniki arytmogenne. Nayler i wsp. wykazali zwiększoną wrażliwość niedokrwionego mięśnia sercowego na ET-1, co wiązano ze wzrostem liczby receptorów dla ET. Jednocześnie stwierdzono, że długotrwała (30-tygodniowa) terapia amlodipiną w dawkach 5 lub 10 mg/kg/d. ogranicza obszar niedokrwienia u szczurów z nadciśnieniem tętniczym podatnych na udar mózgu (*stroke-prone hypertensive rats*) proporcjonalnie do zmniejszenia liczby receptorów dla ET [21–23]. W badaniach Watta i wsp. nisoldipina zmniejszała wrażliwość niedokrwionego mięśnia sercowego na wazokonstrykcyjne działanie ET-1. Zjawisko to nie zależy jednak od mechanizmu zależnego od receptorów, ponieważ liczba receptorów peptydu nie różniła się przed terapią nisoldypiną i po niej [24]. Również wyniki badań, które przeprowadzili Harada i wsp. [25], Zhao i wsp. [26] i Hirata i wsp. [27], potwierdziły korzystny wpływ $A-Ca^{2+}$ na następstwa działania ET-1 na serce. Diltiazem (100–300 $\mu\text{g}/\text{kg}$) zmniejszył częstość zaburzeń rytmu serca (głównie migotania komór) i zredukował obszar niedokrwienia mięśnia sercowego u szczurów poddanych infuzji ET-1 [25, 26]. Pośrednim wynikiem zastosowania leku było również obniżenie śmiertelności [25].

Wobec przedstawionych danych o korzystnym wpływie $A-Ca^{2+}$ na następstwa działania ET-1, efektywność leków z tej grupy w obniżaniu stężenia ET-1 wydaje się gorzej udokumentowana. Opisane we wstępie wybrane pozycje piśmiennictwa donoszą bowiem o zróżnicowanym wpływie $A-Ca^{2+}$ na stężenie ET-1.

Wyjaśnienie tego faktu jest trudne. Synteza ET-1 zależy od wielu czynników fizycznych i chemicznych, które mogą się zmieniać pod wpływem $A-Ca^{2+}$. Wśród nich szczególnie istotną rolę przypisuje się układowi adrenergicznemu i układowi renina-angiotensyna-aldosteronu. Leki z grupy $A-Ca^{2+}$ oddziałują na te układy w zróżnicowany sposób, co warunkowane jest przynależnością leku do danej podgrupy/generacji (pochodne dihydropirydynowe I–III generacji, niedihydropirydynowe pochodne $A-Ca^{2+}$), czasem działania (krótko- i długodziałające) oraz dawką leku.

W badaniach przeprowadzonych w ostatnich latach wiele miejsca poświęcono wpływowi amlodipiny — pochodnej dihydropirydyny III generacji — na stężenie ET-1. Wykazano między innymi, że następstwem 2-tygodniowej terapii amlodipiną (w dawce 0,07 mg/d.) jest

istotna redukcja *big*-ET-1 (prekursora ET-1) u zwierząt doświadczalnych z zastoinową niewydolnością układu sercowo-naczyniowego [28]. Lek ten niestety nie okazał się równie skuteczny w obniżaniu stężenia ET-1 u ludzi. W badaniu Salomon i wsp. [29] 30-dniowa terapia amlodipiną w dawce 5–10 mg/d. stosowana u pacjentów z zastoinową niewydolnością układu sercowo-naczyniowego (w stadium II i III wg WHO) powodowała obniżenie stężenia TNF- α i IL-6, nie wpływając jednak na stężenie neuropeptydu Y i ET-1. W innym badaniu [30] porównywano wpływ 6-tygodniowej terapii amlodipiną lub losartanem na stężenia substancji uczestniczących w reakcji odrzucenia przeszczepu (TGF- β_1 i ET-1) w grupie osób po przeszczepieniu nerek. Wyraźną redukcję stężenia TGF- β_1 i ET-1 uzyskano tylko w grupie, w której stosowano losartan, natomiast amlodipina nie wpłynęła na stężenie TGF- β_1 , a nawet istotnie podwyższyła stężenie ET-1. Te przeciwstawne następstwa stosowania leków z dwóch różnych grup wiązano z odmiennym wpływem A-Ca²⁺ i antagonistów receptora angiotensyny II na stężenie angiotensyny II, substancji stymulującej syntezę zarówno ET-1, jak i TGF- β_1 . Wysokie dawki dihydropirydynowych pochodnych A-Ca²⁺ poprzez aktywację układu renina-angiotensyna-aldosteron i układu współczulnego nasilają ekspresję genu *prepro*-ET-1 (prekursora ET-1). Fakt ten może wyjaśniać rozbieżności obserwowane w wielu badaniach nad wpływem A-Ca²⁺ na stężenie ET-1.

Powyższa teoria znalazła potwierdzenie w bardzo interesującym doświadczeniu, które przeprowadzili Krenk i wsp. [31], gdzie oceniano wpływ krótkotrwałej (5-dniowej) i długotrwałej (5-tygodniowej) terapii małymi (5 mg/d.) lub dużymi (20 mg/d.) dawkami amlodipiny na ekspresję genu ET-1 u szczurów z prawidłowymi wartościami ciśnienia tętniczego. Wyraźne nasilenie ekspresji wyżej wspomnianego genu zaobserwowano w grupach, w których stosowano duże dawki leku, natomiast 5-dniowa i 5-tygodniowa terapia 5 mg amlodipiny nie wpływała na ekspresję genu ET-1.

Dotychczas nie badano wpływu amlodipiny na osoczowe stężenie ET-1 u chorych z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym. Z uwagi na fakt, że duża dawka amlodipiny poprzez spadek ciśnienia tętniczego może pobudzać aktywność reninową osocza, z wtórnym wzrostem stężenia ET-1, autorzy zaplanowali badanie z użyciem stosunkowo małej dawki leku (5 mg/d.). Umożliwiło to ocenę bezpośredniego wpływu amlodipiny na czynność śródbłonka naczyniowego z pominięciem układu renina-angiotensyna-aldosteron. W badaniu autorów miesięczna terapia amlodipiną zastosowana u chorych z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym prowadziła do nieistotnego spadku stężenia ET-1. Wydaje się jednak, iż z uwagi na

małą liczebność badanej grupy oraz wyraźną tendencję w kierunku obniżenia stężenia ET-1, jednoznaczna ocena wymagałaby dalszej kontynuacji badań.

Streszczenie

Wstęp W nowoczesnej farmakoterapii nadciśnienia tętniczego stosuje się między innymi leki działające na śródbłonek naczyniowy, nasilające syntezę związków wazorelaksacyjnych i zmniejszające produkcję substancji kurczących naczynia krwionośne. Jedną z takich substancji, produkowanych przede wszystkim w obrębie śródbłonka naczyniowego, jest endotelina-1 (ET-1). W piśmiennictwie można znaleźć informacje o różnicowanym wpływie antagonistów wapnia (A-Ca²⁺) na stężenie ET-1. Synteza ET-1 zależy bowiem od wielu czynników fizycznych i chemicznych, które mogą się zmieniać pod wpływem A-Ca²⁺. Wśród nich szczególnie istotną rolę przypisuje się układowi adrenergicznemu i układowi renina-angiotensyna-aldosteron.

Celem pracy było określenie wpływu amlodipiny (A-Ca²⁺, pochodnej dihydropirydyny III generacji) na osoczowe stężenie ET-1 oraz stężenie aldosteronu (Ald) w surowicy chorych z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym.

Materiał i metody Badaniem objęto 11 chorych z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym (mediana ciśnienia tętniczego skurczowego [SBP] wynosiła 152,5 ± 6,80 mm Hg, mediana ciśnienia tętniczego rozkurczowego [DBP] — 95,00 ± 3,44 mm Hg) bez chorób współistniejących mogących wpływać na stężenie ET-1 w osoczu.

U wszystkich badanych oceniano: a) SBP, DBP; b) stężenie ET-1 w osoczu (metodą radioimmunologiczną); c) stężenie Ald w surowicy (metodą radioimmunologiczną) przed (badanie I) podawaniem amlodipiny w dawce 5 mg/d. i po 30 dniach jego trwania (badanie II).

Wyniki Miesięczne podawanie 5 mg amlodipiny powoduje: 1. istotne obniżenie SBP (Me ± S [mediana ± ± odchylenie przeciętne] bad. I: 152,5 ± 6,80 mm Hg *vs.* bad. II: 130,0 ± 8,30 mm Hg, $p < 0,007$); 2. istotne obniżenie DBP (Me ± S bad. I: 95,0 ± 3,44 mm Hg *vs.* bad. II: 80,8 ± 5,74 mm Hg, $p < 0,0003$); 3. nieznamienne spadek stężenia ET-1 (Me ± S bad. I: 110,5 ± 34,9 *vs.* bad. II: 99,7 ± 21,2 pg/ml, $p = 0,53$); 4. brak istotnych statystycznie zmian stężenia Ald (Me ± S bad. I: 169,8 ± 114,1 *vs.* bad. II: 162,1 ± ± 72,7 pg/ml, $p = 0,18$).

Wnioski W badaniu autorów zastosowanie amlodipiny w dawce 5 mg/d., niewpływającej na układ renina-angiotensyna-aldosteron (brak zmiany stężenia aldo-

steronu), prowadziło do nieistotnego spadku stężenia ET-1. Wydaje się jednak, iż z uwagi na małą liczebność grupy badanej oraz wyraźną tendencję w kierunku obniżenia stężenia ET-1 jednoznaczna ocena wymagałaby dalszej kontynuacji badań.

słowa kluczowe: endotelina-1, amlodipina,

pierwotne nadciśnienie tętnicze

Nadciśnienie Tętnicze 2005, tom 9, nr 3, strony 202–207.

Piśmiennictwo

1. Poole-Wilson P.A., Lubsen J., Kirwan B.A. i wsp. Effect of long-acting nifedipine on mortality and cardiovascular morbidity in patients with stable angina requiring treatment (ACTION trial): randomized controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 817–818.
2. Ruschitzka F.T., Noll G., Luscher T.F. Combination of ACE inhibitors and calcium antagonists: a logical approach. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1998; 31 (supl. 2): 5–16.
3. Lusher T.F. Vascular protection: current possibilities and future perspectives. *Int. J. Clin. Pract.* 2001; 117 (supl.): 3–6.
4. Ruschitzka F.T., Corti R., Noll G., Luscher T.F. A rationale for treatment of endothelial dysfunction in hypertension. *J. Hypertens.* 1999; 17 (supl.): 25–35.
5. Feron O., Salomone S., Godfraind T. Blood pressure-independent inhibition by lacidipine of endothelin-1-related cardiac hypertrophy in salt-loaded, stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1995; 26: 459–461.
6. Krenek P., Salomone S., Kyselovic J., Wibo M., Morel N., Godfraind T. Lacidipine prevents endothelial dysfunction in salt-loaded stroke-prone hypertensive rats. *Hypertension* 2001; 37: 1124–1128.
7. Knorr A., Kazda S., Neuser D., Stasch J.P., Seuter F. Long-term protective effects of nitrendipine in experimental hypertension. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1991; 18 (supl. 5): 1–4.
8. Kobayashi N., Nakano S., Mori Y., Kobayashi T., Tsubokou Y., Matsuoka H. Benidipine inhibits expression of ET-1 and TGF-beta 1 in Dahl salt-sensitive hypertensive rats. *Hypertens. Res.* 2001; 24: 241–250.
9. Mitchel M.D., Branch D.W., Lamarche S., Dudley D.J. The regulation of endothelin production in human umbilical vein endothelial cells: unique inhibitory action of calcium ionophores. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1992; 75: 665–668.
10. Goerre S., Wenk M., Bartsch P. i wsp. Endothelin-1 in pulmonary hypertension associated with high-altitude exposure. *Circulation* 1995; 91: 359–364.
11. Hishikawa K., Nakaki T., Marumo T., Suzuki H., Kato R., Saruta T. Pressure enhances endothelin-1 release from cultured human endothelial cells. *Hypertension* 1995; 25: 449–452.
12. Kaasjager K.A., van Rijn H.J., Koomans H.A., Rabelink T.J. Interactions of nifedipine with the renovascular effects of endothelin in humans. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1995; 275: 306–311.
13. Davidovich I.M., Bloshchinskaja I.A., Petrichko T.A. Gestational arterial hypertension. Mechanism of formation. Treatment with normodipin. *Ter. Arkh.* 2003; 75: 50–54.
14. Yang J., Fukuo K., Morimoto S., Niinobu T., Suhara T., Ogi-hara T. Pranidipine enhances the action of nitric oxide released from endothelial cells. *Hypertension* 2000; 35: 82–85.
15. Kiowski W., Linder L., Erne P. Vascular effects of endothelin-1 in humans and influence of calcium channel blockade. *J. Hypertens.* 1994; 12: 21–26.
16. Rabelink T.J., Kaasjager K.A., Boer P., Stroes E.G., Braam B., Koomans H.A. Effects of endothelin-1 on renal function in humans: implications for physiology and pathophysiology. *Kidney Int.* 1994; 46: 376–381.
17. Weir M.R. Therapeutic benefits of calcium channel blockers in cyclosporine-treated organ transplant recipients: blood pressure control and immunosuppression. *Am. J. Med.* 1991; 90 (supl. 5A): 32–36.
18. Brooks D.P., Ohlstein E.H., Contino L.C., Storer B., Pullen M., Caltabiano M. Effect of nifedipine on cyclosporine A-induced nephrotoxicity, urinary endothelin excretion and renal endothelin receptor number. *Eur. J. Pharmacol.* 1991; 194: 115–117.
19. Fretschner M., Endlich K., Gulbins E., Lang R.E., Schlottmann K., Steinhausen M. Effects of endothelin on the renal microcirculation of the split hydronephrotic rat kidney. *Ren. Physiol. Biochem.* 1991; 14: 112–127.
20. Dozen M., Watanabe K., Hosono M., Hayashi Y. Effect of cilnidipine on renal function in SHR and endothelin-induced renal dysfunction. *Nippon. Yakurigaku. Zasshi.* 1996; 107: 79–89.
21. Nayler W.G., Liu J.J., Panagiotopoulos S. Nifedipine and experimental cardioprotection. *Cardiovasc. Drugs. Ther.* 1990; 4 (supl. 5): 879–885.
22. Nayler W.G., Ou R.C., Gu X.H., Casley D.J. Effect of amlodipine pretreatment on ischaemia-reperfusion-induced increase in cardiac endothelin-1 binding site density. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1992; 20: 416–420.
23. Nayler W.G. End-organ involvement and calcium antagonist therapy: animal studies. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1994; 24 (supl. A): 12–17.
24. Watts J.A., Chapat S., Johnson D.E., Janis R.A. Effects of nisoldipine upon vasoconstrictor responses and binding of endothelin-1 in ischemic and reperfused rats hearts. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1992; 19: 929–936.
25. Harada K., Miwa A., Kaneta S., Izawa T., Fukushima H., Ogawa N. Effects of nicorandil, diltiazem on the changes in the electrocardiogram caused by endothelin-1 in anaesthetized rats. *Br. J. Pharmacol.* 1993; 109: 679–684.
26. Zhao X., Fu W.J., Yuan W.J., Hou G.X., Chen J.G., Xia J.H., Zhu H.N. Influence of endothelin-1 on ventricular fibrillation threshold in acute myocardial ischemic rats. *Chung. Kuo. Yao. Li. Hsueh. Pao.* 1994; 15: 363–366.
27. Hirata K., Matsuda Y., Akita H., Yokoyama M., Fukuzaki H. Myocardial ischaemia induced by endothelin in the intact rabbits: angiographic analysis. *Cardiovasc. Res.* 1990; 24: 879–883.
28. Lovric-Bencic M., Sikiric P., Hanzevacki J.S. i wsp. Doxorubicine-congestive heart failure-increased big endothelin-1 plasma concentration: reversal by amlodipine, losartan and gastric pentadecapeptide BCP157 in rat and mouse. *J. Pharmacol. Sci.* 2004; 95: 19–26.
29. Salomon P., Halawa B., Karolko B. Wpływ amlodypiny na stężenie wybranych cytokin u chorych na przewlekłą niewydolność krążenia. *Pol. Arch. Med. Wew.* 2003; 109: 149–155.
30. Inigo P., Campistol J.M., Lario S. i wsp. Effects of losartan and amlodipine on intrarenal hemodynamics and TGF-beta(1) plasma level in a crossover trial in renal transplant recipients. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2001; 12: 822–827.
31. Krenek P., Morel N., Kyselovic J., Wibo M. Amlodipine at high dose increases preproendothelin-1 expression in the ventricles and aorta of normotensive rats. *J. Hypertens.* 2004; 22: 827–835.