

<sup>1</sup>Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Zaburzeń Metabolicznych i Nadciśnienia Tętniczego Akademii Medycznej w Poznaniu  
<sup>2</sup>Klinika Kardiologii Akademii Medycznej w Poznaniu

# Wpływ krótko- i długotrwałej terapii trandolaprilem na ciśnienie tętnicze i stężenie endoteliny-1 u młodych osób z nadciśnieniem tętniczym

## The effect of short and long-term trandolapril treatment on blood pressure and endothelin-1 plasma concentration in young, hypertensive patients

### Summary

**Background** Endothelin is the strongest endogenic substance causing vasoconstriction.

**Materials and methods** The aim of the study was an assessment of the influence of a given angiotensin converting enzyme inhibitor therapy on blood pressure and endothelin-1 concentration in young population with mild to moderate hypertension.

There were 2 steps of this study. Into the first step (6 weeks) 19 young patients (14 men and 5 women) aged 16–19 were enrolled. The average age of this population was  $17.6 \pm 1.4$  years. The patients were untreated or there was a 7 days wash-out period. Before enrolling and after 6 weeks of trandolapril therapy (2 mg/day) blood pressure and plasma endothelin-1 concentration were measured. Endothelin was measured by radioimmunoassay. In the second step of the trial blood pressure and endothelin-1 were assessed after 6 months of trandolapril therapy (2 mg/day).

**Results** In analysed group after 6 weeks of trandolapril therapy there was a significant both systolic and diastolic blood pressure lowering. The average systolic blood pressure values were reduced from  $142.6 \pm 9.7$  mm Hg to


$129.3 \pm 8.4$  mm Hg ( $p < 0.0003$ ), the average diastolic blood pressure were reduced from  $85.7 \pm 6.9$  mm Hg to  $79.8 \pm 8.6$  mm Hg ( $p < 0.01$ ). The average endothelin-1 concentration was: before therapy  $9.33 \pm 1.9$  fmol/ml, after therapy  $8.96 \pm 2.2$  fmol/ml (this lowering was not statistically significant). After 6 months of treatment the blood pressure reduction was on the same level, but there was a significant reduction of endothelin-1 plasma concentration (initial concentration —  $9.33 \pm 1.9$  fmol/ml, final concentration —  $7.49 \pm 2.7$  fmol/ml,  $p < 0.05$ ).

**Conclusion** Trandolapril therapy, both short-time (6 weeks) and long-time (6 months) gave a significant blood pressure reduction, whereas only a long-time treatment caused a significant plasma endothelin-1 concentration reduction. The therapy did not influence on lipid.

**key words:** hypertension, endothelin-1, young hypertensives, ACE-I therapy

*Arterial Hypertension 2004, vol. 8, no 5, pages 347–354.*

Adres do korespondencji: dr med. Wiesław Bryl  
Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Zaburzeń Metabolicznych i Nadciśnienia Tętniczego Akademii Medycznej w Poznaniu  
ul. Szamarzewskiego 84, 60–569 Poznań  
tel.: (061) 854–93–78, faks: (061) 847–85–29  
e-mail: wieslawbryl@wp.pl

 Copyright © 2004 Via Medica, ISSN 1428–5851

### Wstęp

W 1988 roku Yanagisawa i wsp. opublikowali pracę na temat wyizolowania i oczyszczenia przez nich z supernatantu hodowli komórek śródbłonka aorty wieprzowej nowego wazokonstrykcyjnego hormonu — endoteliny.

Obecnie wiadomo, że endotelina-1 jest polipeptydem o masie cząsteczkowej 2492 daltonów, zbudowanym z 21 aminokwasów i 2 mostków siarczkowych: między aminokwasem 1 i 15 oraz 3 i 11. W grupie (rodzynie) endotelin można wyróżnić 3 izomery: endotelina-1 (ET-1), endotelina-2 (ET-2) oraz endotelina-3 (ET-3). Każdy z nich nieznacznie różni się sekwencją kilku aminokwasów w łańcuchu peptydowym. Miejscem syntezy i uwalniania ET-1 są głównie komórki śródbłonna i mięśnie gładkie naczyń, ET-2 — komórki nerek, jelit, mięśnia sercowego i łożyska, ET-3 — ośrodkowy układ nerwowy. Poszczególne izomery różnią się także siłą kurczącą mięśnie gładkie naczyń krwionośnych [1]. Z biologicznego punktu widzenia ET-1 nadal uważa się za najsilniejszą substancję endogenną kurczącą naczynia krwionośne, kilkunastokrotnie silniejszą od noradrenaliny i 30-krotnie od angiotensyny II [1–3].

Synteza i uwalnianie endoteliny do krwiobiegu wiążą się z wieloma czynnikami stymulującymi i hamującymi. Do czynników stymulujących należą: niedotlenienie, ciśnienie śródścienne, a także wazopresyna, noradrenalina, adrenalina, insulina, trombina, utleniona postać lipoprotein o małej gęstości (LDL, *low density lipoprotein*), interleukina 1 i 2, transformujący czynnik wzrostu  $\beta$  (TGF- $\beta$ , *transforming growth factor beta*). Natomiast bradykinina, tlenek azotu, cykliczny guanozynomonofosforan (cGMP, *cyclic guanosine monophosphate*), przedsionkowy peptyd natriuretyczny (ANP, *atrial natriuretic peptide*) i prostacyklina są substancjami hamującymi syntezę endoteliny [4–6]. Fizjologiczne właściwości poszczególnych izoform endoteliny są uzależnione od rodzajów receptorów, z którymi się wiążą. Wyróżnia się trzy typy receptorów: ET-A, ET-B, ET-C. Należą one do dużej rodziny receptorów rodopsynopodobnych.

W patogenezie nadciśnienia tętniczego od dawna postuluje się nadmierną aktywację poszczególnych składowych układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA, *renin-angiotensin-aldosterone*), którym nieustannie interesują się naukowcy między innymi ze względu na ogromne możliwości terapii przecinadciśnieniowej opartej na inhibicji różnych jego ogniw. W aspekcie tym klinicznie uzasadnione jest stosowanie leków z grupy inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE, *angiotensin-converting enzyme*) w leczeniu nadciśnienia tętniczego. Na podstawie przedstawionych danych należy zwrócić uwagę na wpływ jednego z przedstawicieli inhibitorów ACE — trandolaprilu — na wartości ciśnienia tętniczego u młodych osób z nadciśnieniem tętniczym, a także na wartości stężenia endoteliny-1

przed skutecznym leczeniem hipotensyjnym i po nim. Zdaniem niektórych autorów, podwyższone stężenie endoteliny-1 występuje już na wczesnym etapie nadciśnienia tętniczego u osób, u których nie wystąpiły jeszcze powikłania w postaci zmian narządowych. W jednym z tego typu badań stwierdzono, że u 10 młodych, nieleczonych wcześniej mężczyzn z nadciśnieniem tętniczym, podstawowe stężenie endoteliny we krwi pobranej z żyły łokciowej i tętnicy ramiennej było znacząco wyższe niż u odpowiednio dobranej populacji osób z prawidłowymi wartościami ciśnienia tętniczego [7]. W wielu badaniach wykazano także, że potomstwo z prawidłowym ciśnieniem tętniczym rodziców z nadciśnieniem charakteryzuje się wcześniej wykrywalnymi nieprawidłowościami metabolicznymi i humoralnymi. Dotyczy to nie tylko endoteliny, ale, o czym wiadomo wcześniej, także noradrenaliny, adrenaliny czy ANP [8, 9]. Gdyby powyższe wyniki zostały potwierdzone, można by uznać podwyższone stężenie endoteliny w osoczu za jeden ze wskaźników zwiastujących wystąpienie i rozwój nadciśnienia tętniczego, zwłaszcza u młodych osób z obciążonym wywiadem rodzinnym [10].

## Material i metody

Badaną grupę stanowiło 19 młodych pacjentów w wieku 16–19 lat (14 mężczyzn i 5 kobiet) z nadciśnieniem tętniczym łagodnym i umiarkowanym. Poddani analizie chorzy byli nieleczeni lub dotychczasowe leczenie hipotensyjne zostało u nich odstawione na minimum 7 dni przed rozpoczęciem badania. U wszystkich pacjentów przed włączeniem do badania oraz po 6-tygodniowej i 6-miesięcznej terapii trandolapilem w dawce 2 mg dziennie wykonywano pomiary ciśnienia tętniczego zgodnie z obowiązującymi zasadami, a także podstawowe pomiary antropometryczne — wzrost i masa ciała. Ponadto obliczono wskaźnik masy ciała — BMI (*body mass index*). Przed zastosowaniem leczenia oraz podczas terapii trandolapilem pobierano krew w celu oznaczenia osoczkowego stężenia endoteliny-1, a także parametrów gospodarki lipidowej i stężenia kwasu moczowego. Aby ocenić stężenie endoteliny, pobrano krew z żyły łokciowej przy użyciu zestawów próżniowych do próbek wychłodzonych z lodem, zawierających 500 Kjm./ml krwi aprotyniny (inhibitor proteaz) oraz antykoagulant — heparynę litową. Probówki następnie odwirowano w temperaturze 4°C przez 10 minut. Do czasu wykonania analizy uzyskane surowice

przechowywano w temperaturze  $-30^{\circ}\text{C}$ . Stężenie endoteliny oznaczano metodą radioimmunologiczną — RIA (*radioimmunoassay*). Polega ona na współzawodnictwie o ograniczoną liczbę miejsc wiążących na stałej, znanej ilości specyficznych przeciwciał skierowanych przeciwko endotelinie, między nieoznakowanym antygenem (endotelina z próbki badanej) a znaną ilością syntetycznej endoteliny znakowanej radioizotopem,  $\text{J}^{125}$ . Stężenie radioaktywnych ligandów związanych przez przeciwciała jest odwrotnie proporcjonalne do stężenia dodanych nieoznakowanych ligandów. Separacja frakcji wolnej od związanej odbywa się przy użyciu magnetycznych cząstek polimeru opłaszczonych drugim monoklonalnym przeciwciałem (odczynniki Amerlex-M). Kompleks  $[\text{J}^{125}] \text{ET-1}$ –przeciwciała reaguje z cząstkami polimeru opłaszczonymi drugim monoklonalnym przeciwciałem. Pomiar radioaktywności kompleksu  $[\text{J}^{125}] \text{ET-1}$ –przeciwciała–drugie przeciwciała umożliwia wyliczenie stężenia znakowanej ET-1 w związanej frakcji. Stężenie nieznakowanej endoteliny w badanej próbce jest interpolowane z wykonanej wcześniej krzywej standardowej. Na prowadzenie badania uzyskano zgodę Terenowej Komisji Bioetycznej. Uzyskane wyniki analizowano statystycznie za pomocą programu Statistica for Windows. Normalność rozkładu weryfikowano przy użyciu testu Shapiro-Wilka. Obliczono wartości średnie i odchylenie standardowe. Istotność różnic określono za pomocą testu kolejności par Wilcoxon. Jako poziom istotności przyjęto wartość  $p < 0,05$ .

## Wyniki

Średnia wieku badanej populacji wynosiła  $17,6 \pm 1,4$  roku. Czas rozpoznania nadciśnienia tętniczego do momentu włączenia do badania wynosił 6–12 miesięcy. U 14 osób co najmniej jeden z rodziców choruje lub chorował na nadciśnienie tętnicze.

Wskaźnik masy ciała wynosił  $26,85 \pm 4,11 \text{ kg/m}^2$ . Po 6-tygodniowej terapii trandolaprilem zaobserwowano istotne statystycznie obniżenie wartości ciśnienia tętniczego zarówno skurczowego (SBP, *systolic blood pressure*), jak i rozkurczowego (DBP, *diastolic blood pressure*). Średnie wartości SBP obniżyły się z  $142,6 \pm 9,7 \text{ mm Hg}$  do  $129,3 \pm 8,4 \text{ mm Hg}$  ( $p < 0,0003$ ) (tab. I, ryc. 1), a średnie wartości DBP z  $85,7 \pm 6,9 \text{ mm Hg}$  do  $79,8 \pm 8,6 \text{ mm Hg}$  ( $p < 0,01$ ) (tab. I, ryc. 2). Średnie stężenie endoteliny-1 przed włączeniem do badania wynosiło  $9,33 \pm 1,9 \text{ fmol/ml}$ , natomiast po terapii  $8,96 \pm 2,2 \text{ fmol/ml}$  (tab. I, ryc. 3). Obniżenie stężenia hormonu nie było istotne statystycznie. W zakresie parametrów gospodarki lipidowej nie wykazano istotnych różnic po leczeniu inhibitorem ACE (tab. II).

Po 6-miesięcznej terapii trandolaprilem w dawce 2 mg dziennie wartości ciśnienia tętniczego SBP i DBP uległy dalszemu obniżeniu w porównaniu z wartościami uzyskanymi przed terapią (SBP z  $142,6 \pm 9,7 \text{ mm Hg}$  do  $125,0 \pm 7,3 \text{ mm Hg}$ ,  $p < 0,0001$ , DBP z  $85,7 \pm 6,7 \text{ mm Hg}$  do  $75,3 \pm 2,7 \text{ mm Hg}$ ,  $p < 0,001$ ) (tab. III, ryc. 1). Znacząco obniżyło się także stężenie endoteliny-1 w osoczu ( $9,33 \pm 1,9$  do  $7,49 \pm 2,7 \text{ fmol/l}$ ,  $p < 0,05$ ) (tab. III, ryc. 3). Podobnie jak na początkowym etapie badania, nie zmieniło się istotnie profil gospodarki lipidowej (tab. IV).

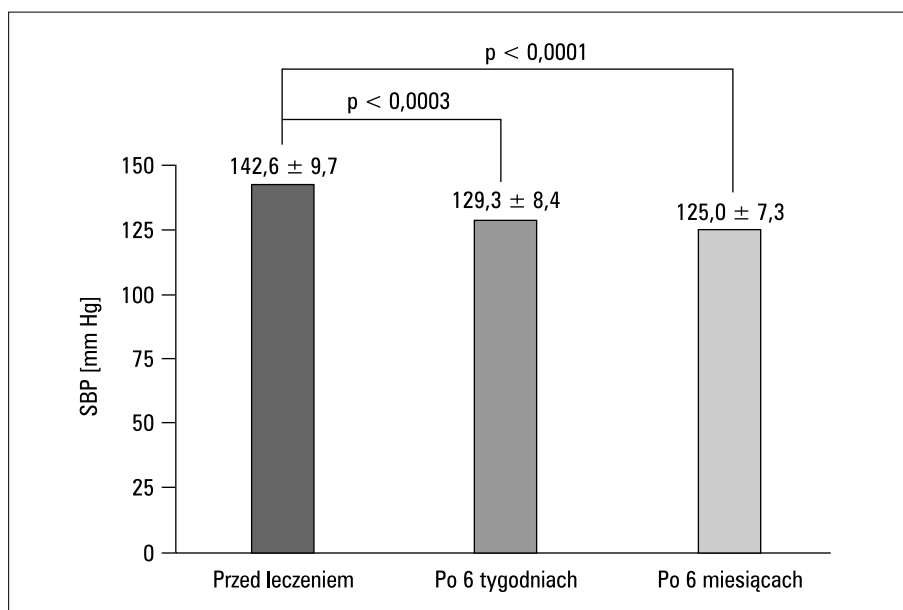
## Dyskusja

Silne właściwości naczynioskurczowe endoteliny stanowią jeden z istotnych elementów patogeny nadciśnienia tętniczego. Wykazano bowiem istnienie dodatniej korelacji między podwyższonym stężeniem endoteliny w surowicy a wysokością ciśnienia tętniczego, co dotyczy zwłaszcza niektórych wtórnych postaci nadciśnienia tętniczego [11]. W badaniach doświadczalnych oceniających *in vivo* reakcję dużych naczyń tętniczych u szczurów SHR w odpowiedzi na endotelinę-1

**Tabela I.** Wskaźnik BMI, wartości ciśnienia tętniczego, stężenia endoteliny przed terapią trwającą 6-tygodni oraz po niej

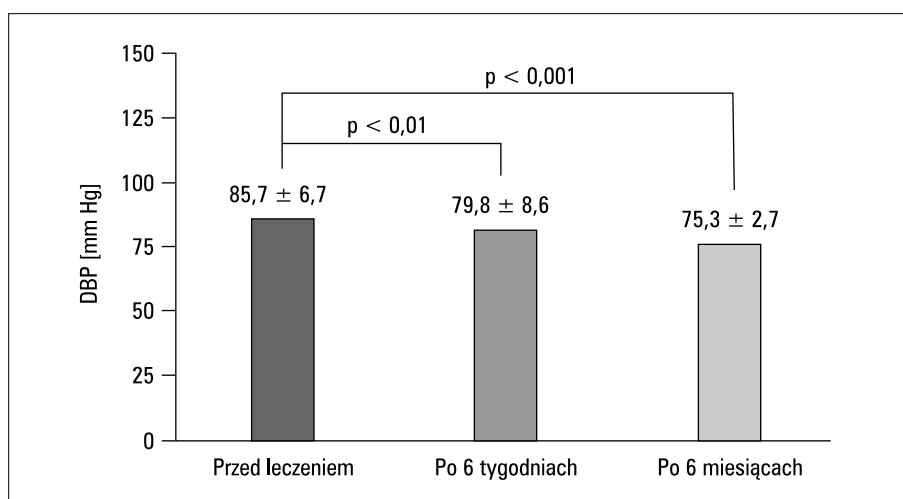
**Table I.** Body mass index, blood pressure values, endothelin concentrations before and after 6-weeks therapy

	Przed leczeniem	Po 6 tygodniach	p
BMI [ $\text{kg/m}^2$ ]	$26,85 \pm 4,11$	$26,90 \pm 4,14$	NS
SBP [mm Hg]	$142,6 \pm 9,7$	$129,3 \pm 8,4$	$< 0,0003$
DBP [mm Hg]	$85,7 \pm 6,7$	$79,8 \pm 8,6$	$< 0,01$
ET-1 [fmol/l]	$9,33 \pm 1,9$	$8,96 \pm 2,2$	NS



**Rycina 1.** Wartości skurczowego ciśnienia tętniczego (SBP) przed terapiami trwającymi 6-tygodni i 6-miesiący oraz po nich

**Figure 1.** Systolic blood pressure before therapy and after 6-weeks and 6-months therapy

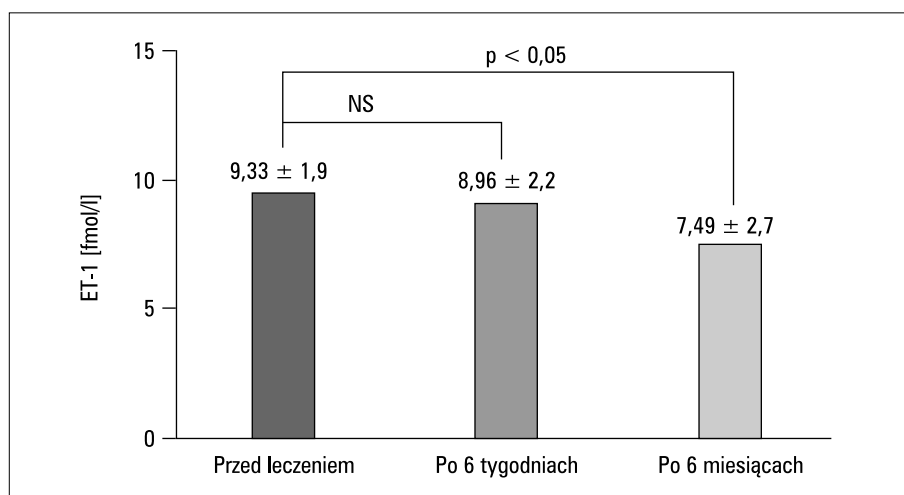


**Rycina 2.** Wartości rozkurczowego ciśnienia tętniczego (DBP) przed terapiami trwającymi 6-tygodni i 6-miesiący oraz po nich

**Figure 2.** Diastolic blood pressure before therapy and after 6-weeks and 6-months therapy

stwierdzono znaczące obniżenie reaktywności, które postępowało w miarę starzenia się badanych zwierząt. Autorzy tłumaczą ten fakt nadprodukcją endoteliny wywołaną przewlekłym nadciśnieniem z następowym i postępującym wraz z wiekiem obniżeniem wrażliwości na ten hormon [12]. W niektórych modelach zwierzęcych podanie *i.v.* endoteliny wywołuje skurcz tętnic, zwiększenie oporu

obwodowego i podwyższenie ciśnienia tętniczego [13, 14]. Również u ludzi wlew endoteliny powoduje wzrost ciśnienia tętniczego, przy czym odpowiedź presyjna zależy od szybkości i czasu trwania infuzji tego hormonu [15]. W przypadku rozwoju nadciśnienia tętniczego samoistnego rola endoteliny nie jest tak jednoznaczna. Zdaniem niektórych badaczy podwyższone stężenie endoteliny



**Rycina 3.** Stężenia endoteliny-1 (ET-1) przed terapiami trwającymi 6 tygodni i 6 miesięcy oraz po nich  
**Figure 3.** Endothelin-1 plasma concentrations before therapy and after 6-weeks and 6-months therapy

**Tabela II.** Parametry gospodarki lipidowej przed terapią trwającą 6-tygodni oraz po niej  
**Table II.** Lipids parameters before and after 6-weeks therapy

	Przed leczeniem	Po 6 tygodniach	p
Cholesterol całkowity [mmol/l]	4,37	4,17	NS
Stężenie cholesterolu frakcji HDL [mmol/l]	0,94	1,07	NS
Stężenie cholesterolu frakcji LDL [mmol/l]	2,58	2,66	NS
Triglicerydy [mmol/l]	1,38	1,13	NS

**Tabela III.** Wskaźnik BMI, wartości ciśnienia tętniczego, stężenia endoteliny przed terapią trwającą 6-miesiący oraz po niej

**Table III.** Body mass index, blood pressure values, endothelin concentrations before and after 6-months therapy

	Przed leczeniem	Po 6 miesiącach	p
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	26,85 ± 4,11	27,19 ± 4,37	NS
SBP [mm Hg]	142,6 ± 9,7	125,0 ± 7,3	< 0,0001
DBP [mm Hg]	85,7 ± 6,7	75,3 ± 2,7	< 0,001
ET-1 [fmol/l]	9,33 ± 1,9	7,49 ± 2,7	< 0,05

**Tabela IV.** Parametry gospodarki lipidowej przed terapią trwającą 6-miesiący oraz po niej  
**Table IV.** Lipids parameters before and after 6-months therapy

	Przed leczeniem	Po 6 miesiącach	p
Cholesterol całkowity [mmol/l]	4,37	4,35	NS
Stężenie cholesterolu frakcji HDL [mmol/l]	0,94	0,96	NS
Stężenie cholesterolu frakcji LDL [mmol/l]	2,58	2,67	NS
Triglicerydy [mmol/l]	1,38	1,29	NS

w tej postaci naciśnienia tętniczego koreluje dodatnio z podwyższonymi wartościami ciśnienia tętniczego [16, 17]. Podkreśla się przy tym także jej działanie mitogenne na komórki mięśni gładkich naczyń oraz wpływ na uwalnianie innych czynników naczynioskurczowych. Ponadto stwierdzono podwyższone stężenie endoteliny w ścianie naczyń zmienionych miażdżycowo. Powyższych obserwacji nie potwierdzają prace Schiffrina, w których wskazuje się na prawidłowe stężenia endoteliny-1 w osoczu osób z naciśnieniem tętniczym [18]. W badaniach Kohno i wsp. [19] również uzyskano niejednoznaczne wyniki. Wyniki nowszych badań sugerują jednak, że pacjenci z samoistnym naciśnieniem tętniczym charakteryzują się wyższym stężeniem endoteliny. Potwierdza to efekt zastosowania blokady receptorów endoteliny A (BQ-123) i endoteliny B (BQ-788), w wyniku której u osób z naciśnieniem tętniczym znacząco wzrasta przepływ krwi przez tętnicę ramienną. Efekt ten nie występuje u osób z prawidłowymi wartościami ciśnienia tętniczego [20–22].

Jak stwierdzono wcześniej, aktywacja układu RAA spełnia istotną rolę w patogenezie naciśnienia tętniczego, dlatego stosowanie terapii przeciwnaciśnieniowej za pomocą leków z grupy inhibitorów ACE jest uzasadnione pod względem patofizjologicznym. Niektórzy autorzy uważają, że podanie wybranych inhibitorów ACE wpływa hamująco na produkcję endoteliny, czego dowiedli Uemasu i wsp. po podaniu jednorazowej dawki krótkodziałającego inhibitora ACE — kaptoprilu [23]. Podobne wyniki uzyskali Yoshida i Bakris, oceniając dynamikę syntezy ET-1 w hodowlach ludzkich komórek endotelium [24, 25]. Taddei i wsp. stwierdzili, że u osób z naciśnieniem tętniczym po podaniu lisinoprilu w dawce 20 mg *p.o.* z jednoczesną infuzją bradykininy występuje normalizacja ciśnienia tętniczego, a także zwiększony przepływ w tętnicy ramiennej. Efekt ten utrzymywał się zarówno 6–8 godzin po podaniu leku, jak i po miesiącu i roku terapii [26]. Autorzy wskazują, iż inhibicja kinazy II (enzymu identycznego z konwertazą angiotensyny) w efekcie podwyższa stężenie bradykininy hamującej syntezę i sekrecję endoteliny.

Istotne statystyczne obniżenie stężenia endoteliny stwierdzili także Kara i wsp., podając 30 osobom w wieku 30–58 lat z naciśnieniem tętniczym samoistnym trandolapril w dawce 2 mg dziennie. Efekt obniżonego stężenia endoteliny obserwowano zarówno po 7-dniowej, jak i miesięcznej terapii [27].

W badaniu przeprowadzonym przez autorów niniejszej pracy po 6-tygodniowym okresie leczenia trandolaprilem w dawce 2 mg dziennie stwierdzono także obniżenie stężenia endoteliny-1 (z  $9,33 \pm 1,9$  fmol/ml do  $8,96 \pm 2,2$  fmol/ml), spadek ten nie był jednak istotny statystycznie. Natomiast po dłuższym, 6-miesięcznym okresie obserwacji, obniżenie stężenia endoteliny-1 było na tyle duże, że wykazało istotność statystyczną. Jednak interpretacja wyników badań powoduje pewne trudności. Należy przede wszystkim uwzględnić fakt, że działająca para i autokrynnie endotelina-1 jest przede wszystkim miejscowym regulatorem ciśnienia krwi (75–90% hormonu zostaje wydzielone w kierunku komórek mięśni gładkich naczyń). Ponadto autorzy zdają sobie sprawę z faktu, że w badaniu uczestniczyło zbyt mało osób, dlatego do interpretacji wyników stężeń osoczowej frakcji endoteliny-1 należy podchodzić bardzo ostrożnie. Optymistyczne jest jednak istotne statystycznie obniżenie stężenia endoteliny po dłuższym okresie leczenia, co wskazuje na celowość długotrwałej i regularnej terapii hipotensyjnej (badanie autorów niniejszej pracy za pomocą trandolaprilu) nie tylko ze względu na efekt hipotensyjny, ale także na blokadę układu RAA. Jeśli znalazby się negatywne skutki działania endoteliny w układzie sercowo-naczyniowym, zmniejszenie działania tego hormonu, mierzone pośrednio na podstawie obniżenia jego stężenia, uzyskaloby prawdopodobnie dodatkowo rangę prewencji metabolicznej i antymitogennej. Jest to istotne, ponieważ farmakologiczne leczenie choroby naciśnieniowej przewiduje się przez całe życie chorego, a trudna decyzja o rozpoczynaniu terapii przeciwnaciśnieniowej w młodym wieku, której celem jest nie tylko normalizacja ciśnienia tętniczego, ale przede wszystkim prewencja powikłań narządowych i szeroko pojętych zaburzeń metabolicznych, znalazłaby dodatkowe uzasadnienie.

---

## Wnioski

1. Trandolapril, który należy do grupy inhibitorów ACE, charakteryzuje się wysoką skutecznością kliniczną w monoterapii łagodnego i umiarkowanego naciśnienia tętniczego.
2. Dzięki stosowaniu terapii trandolaprilem uzyskano istotne zmniejszenie ciśnienia tętniczego, podczas gdy osoczowe stężenie endoteliny-1 obniżyło się istotnie statystycznie po dłuższym (6 miesięcy) okresie leczenia.
3. Nie zaobserwowano wpływu terapii hipotensyjnej na wybrane parametry gospodarki lipidowej.

## Streszczenie

**Wstęp** Endotelina jest najsilniejszą endogenną substancją zwiększającą opór obwodowy, wielokrotnie silniejszą od adrenaliny i noradrenaliny.

**Materiał i metody** Celem badania była ocena wpływu terapii hipotensyjnej wybranym inhibitorem konwertazy angiotensyny (ACE) na wartości ciśnienia tętniczego i stężenie endoteliny-1 u młodych osób z nadciśnieniem tętniczym łagodnym i umiarkowanym.

Badanie podzielono na dwa etapy czasowe. Do pierwszego etapu trwającego 6 tygodni zakwalifikowano 19 młodych osób w wieku 16–19 lat (14 mężczyzn i 5 kobiet) z nadciśnieniem tętniczym. Średnia wieku w badanej populacji wynosiła  $17,6 \pm 1,4$  roku. Byli to chorzy nieleczeni lub dotychczasowe leczenie zostało u nich odstawione na minimum 7 dni przed rozpoczęciem badania. Przed włączeniem do badania oraz po 6-tygodniowej terapii trandolaprilem w dawce 2 mg dziennie u wszystkich pacjentów wykonano pomiary ciśnienia tętniczego zgodnie z obowiązującymi zasadami. Przed terapią oraz po leczeniu trandolaprilem pobierano krew w celu oznaczenia osoczowego stężenia endoteliny-1. Endotelinę oznaczano za pomocą metody radioimmunologicznej. W drugim etapie wyżej wymienione parametry oceniano po 6 miesiącach leczenia przeciwnadciśnieniowego trandolaprilem w takiej samej dawce.

**Wyniki** W analizowanej grupie uzyskano po 6-tygodniowej terapii trandolaprilem istotne statystycznie obniżenie wartości ciśnienia tętniczego zarówno skurczowego (SBP), jak i rozkurczowego (DBP). Średnie wartości SBP obniżyły się z  $142,6 \pm 9,7$  mm Hg do  $129,3 \pm 8,4$  mm Hg ( $p < 0,0003$ ), a średnie wartości DBP z  $85,7 \pm 6,9$  mm Hg do  $79,8 \pm 8,6$  mm Hg ( $p < 0,001$ ). Średnie stężenie endoteliny-1 przed włączeniem do badania wynosiło  $9,33 \pm 1,9$  fmol/ml, natomiast po terapii  $8,96 \pm 2,2$  fmol/ml (spadek nieistotny statystycznie). Po 6-miesięcznym leczeniu przeciwnadciśnieniowym nastąpił dalszy, nieistotny spadek wartości ciśnienia tętniczego, natomiast średnie stężenie endoteliny-1 istotnie się obniżyło (stężenie początkowe:  $9,33 \pm 1,9$  fmol/l, stężenie końcowe:  $7,49 \pm 2,7$  fmol/l,  $p < 0,05$ ).

**Wnioski** Dzięki terapii trandolaprilem uzyskano istotne statystycznie obniżenie ciśnienia tętniczego zarówno SBP, jak i DBP, podczas gdy osoczowe stężenie endoteliny-1 obniżyło się istotnie statystycznie po dłuższym, 6-miesięcznym okresie terapii. Leczenie nie wpłynęło istotnie na parametry gospodarki lipidowej.

**słowa kluczowe:** nadciśnienie tętnicze, endotelina-1, młoda populacja, terapia inhibitorami ACE  
*Nadciśnienie Tętnicze 2004, tom 8, nr 5, strony 347–354.*

## Piśmiennictwo

1. Wilkins F.C., Kassab S., Kato T., Mizzelle H.L., Obgenorth T.J., Granger J.P. Chronic endothelin-induced pressor and renal action in conscious dogs do not require altered ANG II formation. *Am. J. Physiol.* 1995; 268: 395.
2. Lerman A., Edwards B.S., Hallett J.W., Heublein D.M., Sondberg S.M., Burnett J.C. Circulating and tissue endothelin immunoreactivity in advanced atherosclerosis. *N. Engl. J. Med.* 1991; 997–1001.
3. Yanagisawa M., Kurihara H., Kimura S. i wsp. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature* 1988; 332: 411–415.
4. Hoffman A., Grossman E., Ohman P. i wsp. Endothelin induces an initial increase in cardiac output associated with selective vasodilation in rats. *Life Sci.* 1989; 45: 249–253.
5. Inoue A., Yanagisawa M., Kurihara H., Kasuya S., Miyachi T. The human endothelin family: three structurally and pharmacologically distinct isopeptides predicted by three separate genes. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1989; 86 (8): 2863–2867.
6. Levin E.R. Endothelins. *N. Engl. J. Med.* 1995: 356–363.
7. Schneider M.P., Hilgers K.F., Klingbeil A.U., John S., Veelken R., Schmieder R.E. Plasma endothelin is increased in early essential hypertension. *Am. J. Hypertens.* 2000; 13: 579–585.
8. Horky K., Bultas J., Jachymova M. i wsp. Metabolic and humoral characteristics of normotensive offspring in a family with history of essential hypertension. *Vnitr. Lek.* 1993; 39: 4–14.
9. Horky K., Jachymova M., Jindra A. i wsp. Metabolic, humoral and haemodynamic characteristics of normotensive offspring from hypertensive families. *J. Hum. Hypertens.* 1996; 10 (supl. 3): 85–87.
10. Neutel J.M., Smith D.H., Graettinger W.F., Winer R.L., Webe M.A. Heredity and hypertension: impact on metabolic characteristics. *Am. Heart J.* 1992; 124: 435–440.
11. Yokokawa K., Tahara H., Kohno M. i wsp. Hypertension associated with endothelin-secreting malignant haemangio-endothelioma. *Ann. Intern. Med.* 1991; 114: 213–215.
12. Cargnelli G., Rossi G., Bova S., Pessina A.C. In vitro vascular reactivity to endothelin: a comparison between young and old normotensive and hypertensive rats. *Clin. Exp. Hypertens.* 1990; 12: 1437–1451.
13. Bird J.E., Waldron T.L. Endogenous synthesis of endothelin-1 may mediate a delayed pressor response after injection of endothelin-1 in rats. *J. Cardiovasc. Pharm.* 1995; 25: 307–312.
14. Vanhoutte P.M. Is endothelin involved in the pathogenesis of hypertension? *Hypertension* 1993; 21: 747–751.
15. Kawaguchi H. Endothelin stimulates angiotensin I to angiotensin II conversion in cultured pulmonary artery endothelial cells. *Mol. Cell. Cardiol.* 1990; 22: 839–843.
16. Luscher T.F., Seo B., Buhler F.R. Potential role of endothelin in hypertension. Controversy on endothelin. *Hypertension* 1993; 21: 752–757.
17. Macrae I.M., Mc Auley M.A., Robinson M.J. Endothelin 1 induced hypertension. A consequence of medullary ischemia? *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1991; 17: 496–499.
18. Schiffrin E.L., Tibault G. Plasma endothelin in human essential hypertension. *Am. J. Hypertens.* 1991; 4: 303–308.
19. Kohno M., Horio T., Ikeda M. i wsp. Angiotensin II stimulates endothelin-1 secretion in cultured rat mesangial cells. *Kidney Int.* 1992; 42: 860–866.
20. Cardillo C., Kilcoyne C.M., Waclawiw M., Cannon R.O., Panza J.A. Role of endothelin in the increased vascular tone

of patients with essential hypertension. *Hypertension* 1999; 33: 753–758.

21. Panza J.A., Quyyumi A.A., Brush, J.E. Jr, Epstein S.E. Abnormal endothelium-dependent relaxation in patients with essential hypertension. *N. Engl. J. Med.* 1990; 323: 22–27.

22. Wimalasundera R.C., McG Thom S.A., Regan L., Hughes A.D. Action of the endothelin receptor (ETA) antagonist BQ-123 on forearm blood flow in young normotensive subjects. *Clin. Sci.* 2002; 102: 661–666.

23. Uemasu J., Munemura C., Fujihara M., Kawasaki H. Inhibition of plasma endothelin-1 concentration by captopril in patients with essential hypertension. *Clin. Nephrol.* 1994; 41: 150–152.

24. Yoshida H., Nakamura M. Inhibition by angiotensin converting enzyme inhibitors of endothelin secretion from cultured human endothelial cells. *Life Sci.* 1992; 50, PL 195–200.

25. Bakris G.L., Bhandaru S., Akerstrom V., Re R.N. ACE inhibitor mediated attenuation of mesangial cell growth. A role for endothelin. *Am. J. Hypertens.* 1994; 7: 583–590.

26. Taddei S., Virdis A., Ghiadoni L., Mattei P., Salvetti A. Effects of angiotensin converting enzyme inhibition endothelium-dependent vasodilation in essential hypertensive patients. *J. Hypertens.* 1998; 16: 447–456.

27. Kara-Perz H., Pupek-Musialik D. Wpływ leczenia hipotensyjnego na stężenie endoteliny w osoczu chorych na nadciśnienie tętnicze samoistne. *Nadciśnienie Tętnicze* 2000; 4: 11–17.