

¹Katedra i Zakład Biochemii Klinicznej Akademii Medycznej im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu²Klinika Chorób Wewnętrznych Akademii Medycznej im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Wpływ leczenia hipotensyjnego na stężenie endoteliny w osoczu chorych na nadciśnienie tętnicze samoistne

Influence of Hypotensive Therapy on Plasma Endothelin Concentration in Patients with Essential Hypertension

Summary

Background Endothelins (ET) are peptides of 21-amino acids which have variety of biological actions but the most important is vasoconstrictor action. There are many factors that may influence ET concentration and functional effect. Among those factors the most important role seem to have angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACE-I) and calcium antagonists (CA).

Material and Methods A group of 70 patients with essential hypertension and 10 healthy subjects were examined. 50 patients were treated with ACE-I (20 with captopril and 30 with trandolapril) and 20 with CA (nifedipine). We measured: blood pressure (BP), ET concentration, aldosterone (Ald) concentration and plasma renin activity (PRA).

Results 1) single dose of captopril leads to significant decrease of BP and ET concentration, increase of PRA. 2) Short (7 days) therapy with trandolapril induces significant decrease of BP, ET. 3) 1 month therapy with trandolapril leads to significant decrease of BP, ET concentration and increase of PRA. 4) Single dose of nifedipine causes significant decrease of BP, while decrease of ET

concentration is not significant. 5) In all groups non-significant decrease of serum Ald concentration was noticed. 6) In hypertensive patients in comparison with the control group (healthy subjects) we observed significantly higher BP and Ald concentration, while differences in ET concentration and PRA were non-significant. 7) There were no correlation between BP and ET values in hypertensive patients.

Conclusions 1) Beneficial effect of ACE inhibitors may be partly due to the marked lowering of endothelin concentration, a mitogenic substance and powerful vasoconstrictor. 2) Contrary to ACE inhibitors, calcium channel blockers do not influence endothelin concentration in patients with essential hypertension. 3) The average endothelin concentration in patients with essential hypertension was not significantly different from its concentration in control subjects.

key words: endothelin, hypertension, ACE inhibitors, calcium channel blockers

Arterial Hypertension 2000, vol. 4, no 1, pages 11–17.

Wstęp

Mimo dynamicznego rozwoju wiedzy o mechanizmach regulujących ciśnienie tętnicze, przyczyny nadciśnienia tętniczego samoistnego nie są ostatecznie wyjaśnione. Kluczowe znaczenie w patogenezie

tego schorzenia może mieć śródbłonek naczyniowy. Odkrycia ostatnich lat wskazują na endokrynną funkcję tej warstwy naczyniowej. Jest ona również źródłem endoteliny — substancji peptydowej bardzo silnie kurczącej naczynia krwionośne.

Endoteliny (ET) są to strukturalnie i farmakologicznie odrębne izopeptydy, powodujące między innymi skurcz mięśni gładkich. Do chwili obecnej wykazano istnienie 3 izoform o budowie 21-aminokwasowych peptydów, nazwanych endoteliną 1 (ET-1), endoteliną 2 (ET-2) i endoteliną 3 (ET-3) [1]. Mechanizm działania

Adres do korespondencji:
lek. med. Hanna Kara-Perz
ul. Graniczna 42, 62-031 Luboń

peptydów związany jest z następującymi typami receptorów: receptorem ET typu A (r. ET-A), typu B (r. ET-B) i typu C (r. ET-C). Rola ostatnio wykrytego receptora ET-C nie jest ostatecznie wyjaśniona, prawdopodobnie pośredniczy on w uwalnianiu hormonów przysadki. Typ A znajduje się głównie na komórkach mięśni gładkich, wykazuje on wysoką wrażliwość na ET-1 i ET-2, a niską na ET-3. Wynikiem aktywacji tego receptora jest między innymi skurcz mięśni gładkich. Typ B prezentowany jest przez 2 podtypy: B₁ i B₂, występujące przede wszystkim na komórkach śródbłonna oraz na komórkach mięśni gładkich. Efektem aktywacji tych receptorów jest przejściowa wazodylatacja (r. ET-B₁) i skurcz mięśni gładkich naczyń (r. ET-B₂) [2].

Podkreśla się prawdopodobieństwo wpływu ET na patogenezę nadciśnienia tętniczego samoistnego. Wzrost ciśnienia tętniczego w następstwie działania ET może wynikać z bezpośredniego wpływu peptydu na mięśniówkę gładką naczyń pod wpływem różnych mechanizmów: aktywacji fosfolipazy C [3], fosfolipazy A₂ [4], pobudzenia kanałów wapniowych oraz blokowania kanałów potasowych [5]. Endotelina wzmagają również uwalnianie wielu czynników kurczących naczynia, między innymi: noradrenaliny, adrenaliny, wazopresyny, angiotensyny II, aldosteronu i tromboksanu A₂. Wykazano również działanie mitogenne i pośrednio miazdżycorodne peptydu (ET nasila syntezę interleukiny (IL) IL-1, IL-6, IL-8, czynnika martwicy guza oraz czynnika stymulującego kolonie granulocytów i makrofagów). Podkreśla się także nerkowy mechanizm działania peptydu jako jednej z przyczyn nadciśnienia tętniczego.

Spśród czynników, które posiadają wpływ na stężenie i efekt działania ET, znaczenie kliniczne mają inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE — *angiotensin converting enzyme inhibitors*) i antagoniści wapnia (CA — *calcium antagonists*). Podkreśla się wzajemne powiązanie układu renina-angiotensyna-aldosteron, bradykininy oraz ET. Efekt działania inhibitorów ACE wiąże się głównie z obniżeniem stężenia angiotensyny II (substancji wzmagającej syntezę ET i nasilającej skurcz naczyń po ET) oraz ze wzrostem stężenia bradykininy (substancji bezpośrednio i pośrednio hamującej syntezę ET). Efekt działania CA na ET może wynikać ze wspólnego punktu uchwytu (powiązanie receptorów ET z kanałami wapniowymi typu L) oraz wpływu tej grupy leków na ekspresję genu ET [6].

Materiał i metody

Badaniami objęto grupę 70 chorych na nadciśnienie tętnicze samoistne w I stadium (34 kobiety i 36 mężczyzn), o średniej wieku wynoszącej 46 lat

(30–58 lat). Ciśnienie tętnicze skurczowe analizowanej grupy wynosiło średnio 155 mm Hg, ciśnienie tętnicze rozkurczowe średnio 95 mm Hg. 10 osób zdrowych (w tym 8 kobiet i 2 mężczyzn) stanowiło grupę kontrolną. Do badań nie kwalifikowano pacjentów, u których w wywiadzie stwierdzono: cukrzycę, zawał serca, dusznicę bolesną, choroby nerek upośledzające ich funkcję oraz choroby układowe.

Celem badań było :

- porównanie stężenia ET w osoczu chorych na nadciśnienie tętnicze samoistne i u osób zdrowych;
- poszukiwanie zależności pomiędzy wartością ciśnienia tętniczego a stężeniem ET u osób z nadciśnieniem;
- badanie wpływu inhibitorów ACE (kaptoprylu, trandolaprylu) na stężenie ET w osoczu, aktywność reninową osocza (PRA — *plasma renin activity*) i stężenie aldosteronu (Ald) w surowicy chorych na nadciśnienie tętnicze samoistne;
- badanie wpływu antagonistów wapnia (nifedypiny) na ET, PRA, Ald w osoczu chorych na nadciśnienie tętnicze samoistne.

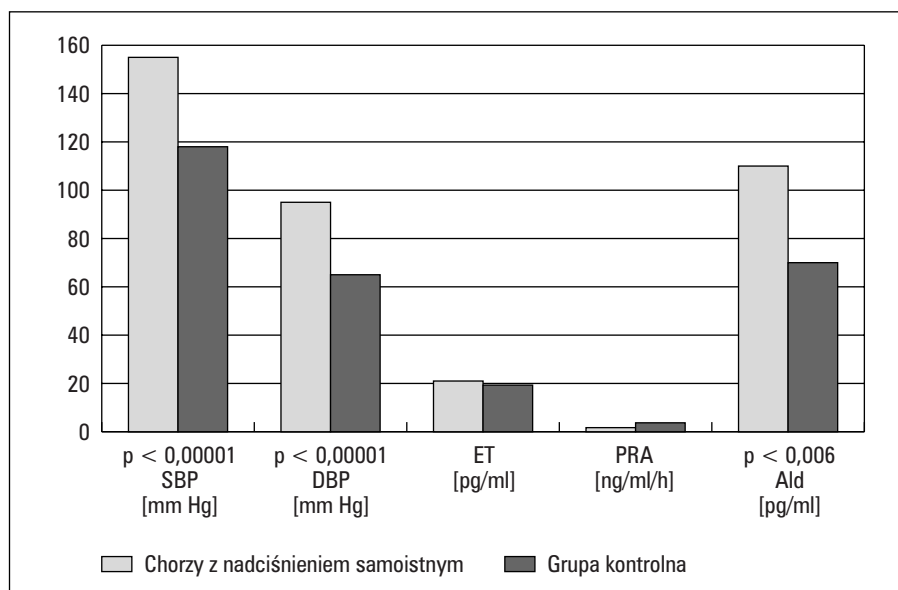
U 50 chorych zastosowano inhibitory ACE, w tym — u 20 kaptopryl (grupa I), a u 30 osób — trandolapryl (grupa II). W obrębie II grupy u 20 osób trandolapryl stosowano przez 7 dni (grupa IIa), natomiast u 10 osób — przez 1 miesiąc (grupa IIb). Grupę III stanowiło 20 chorych leczonych CA (nifedypiną). Pacjentom polecono odstawić leki przeciwnadciśnieniowe 7 dni przed badaniem. Grupy kontrolnej (osoby o prawidłowym ciśnieniu tętniczym) nie poddano leczeniu hipotensyjnemu.

U wszystkich badanych określano następujące parametry: ciśnienie tętnicze (BP), stężenie ET (metodą radioimmunologiczną za pomocą zestawu firmy Amersham, Ltd UK), PRA (metodą radioimmunologiczną — Incstar Corporation, Stany Zjednoczone) oraz stężenie Ald (metodą radioimmunologiczną przy użyciu zestawu Immunotech, Francja). W grupie I wyżej wymienione parametry oznaczane były przed dostnym podaniem 25 mg kaptoprylu i 60 min po nim. W grupie II — przed podaniem i po 7 dniach (grupa IIa) lub po 1 miesiącu (grupa IIb) doustnego podawania 2 mg trandolaprylu na dobę. W grupie III parametry te oznaczane były przed podaniem i 60 min po jednorazowym doustnym podaniu 10 mg nifedypiny.

Badanie uzyskało aprobatę Terenowej Komisji Etyki Badań Naukowych.

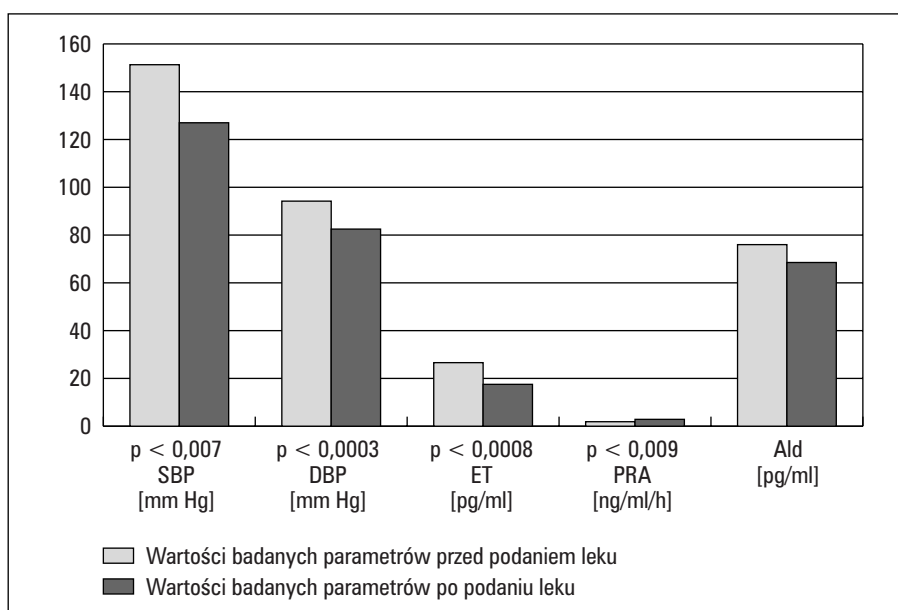
Wyniki

W grupie osób z nadciśnieniem tętniczym samoistnym w porównaniu z grupą kontrolną stwierdzono istotnie statystycznie wyższe wartości SBP (155 vs



Rycina 1. Wartości badanych zmiennych u chorych z nadciśnieniem tętniczym samoistnym przed leczeniem w porównaniu z grupą kontrolną

Figure 1. Values of evaluated parameters in patients with essential hypertension before treatment in comparison with control group



Rycina 2. Wpływ kaptoprylu na zachowanie się badanych parametrów

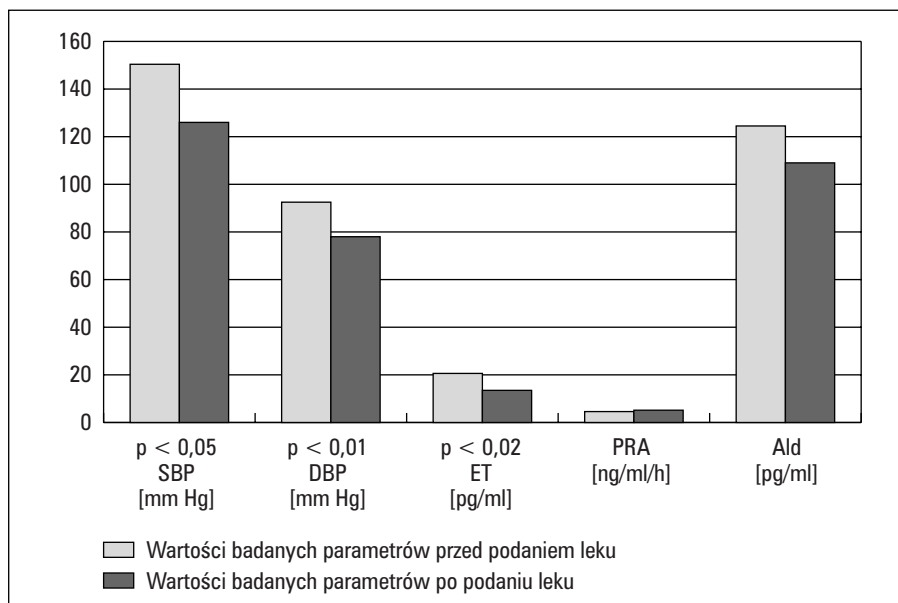
Figure 2. Influence of captopril on evaluated parameters

118 mm Hg) $p < 0,00001$, DBP (95 vs 65 mm Hg), $p < 0,00001$, Ald (110 vs 70 pg/ml), $p < 0,006$, nieznamiennie statystycznie niższe PRA (1,7 vs 3,7 ng/ml/h), nieistotnie statystycznie wyższe stężenie ET (21 vs 19,3 pg/ml) (ryc. 1). Nie stwierdzono zależności między wartością BP a stężeniem ET.

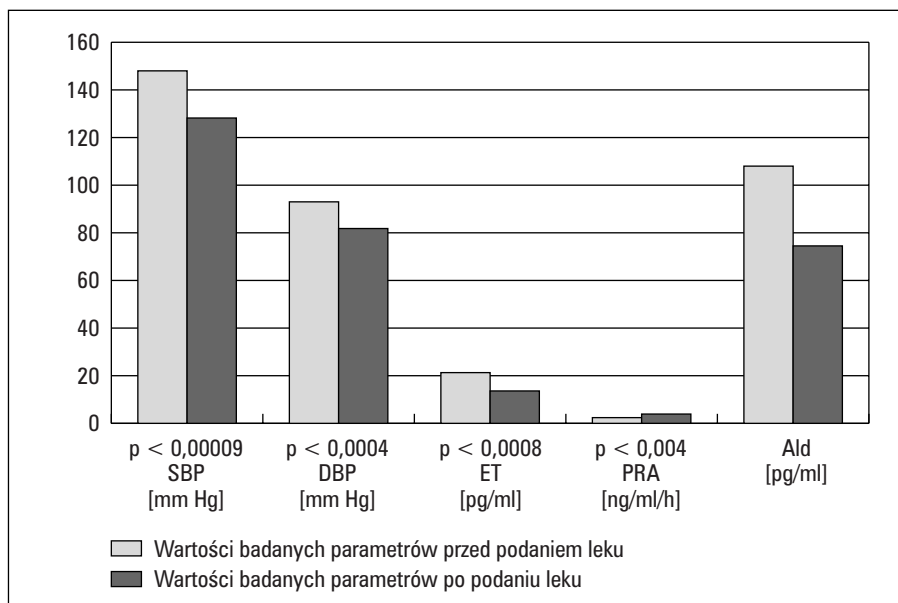
Jednorazowe podanie kaptoprylu prowadzi do istotnego obniżenia wartości SBP (z 151,3 do 127 mm Hg),

$p < 0,007$, DBP (z 94,2 do 82,5 mm Hg), $p < 0,0003$, stężenia ET (z 26,6 do 17,52 pg/ml), $p < 0,0008$ oraz wzrostu PRA (z 1,88 do 2,87 ng/ml/h), $p < 0,009$, przy nieznamiennym statystycznie spadku stężenia Ald (z 76 do 68,52 pg/ml) (ryc. 2).

Krótkotrwała (7-dniowa) terapia trandolaprylem powoduje istotne obniżenie wartości SBP (ze 150,4 do 126 mm Hg), $p < 0,05$, DBP (z 92,5 do 78 mm Hg)



Rycina 3. Wpływ 7-dniowej terapii trandolaprylem na zachowanie się badanych parametrów
Figure 3. Influence of 7-day treatment with trandolapril on evaluated parameters



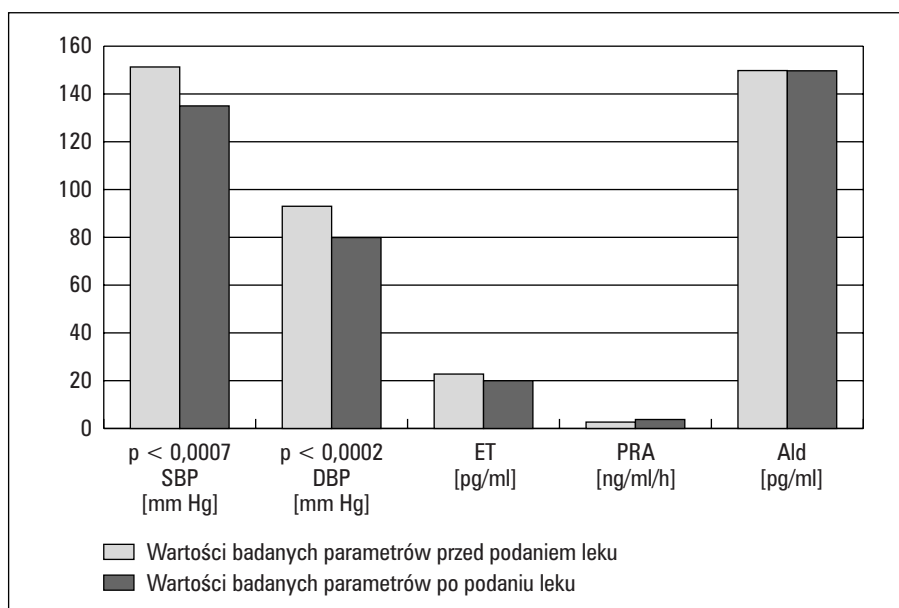
Rycina 4. Wpływ 1-miesięcznej terapii trandolaprylem na zachowanie się badanych parametrów
Figure 4. Influence of 1-month treatment with trandolapril on evaluated parameters

$p < 0,01$, stężenia ET (z 20,06 do 13,49 pg/ml) $p < 0,02$ oraz nieznamienne statystycznie wzrost PRA (z 4,58 do 5,16 ng/ml/h) i spadek stężenia Ald (ze 124,5 do 109 pg/ml) (ryc. 3).

Miesięczne leczenie trandolaprylem powoduje znaczne obniżenie wartości SBP (ze 148 do 128,2 mm Hg), $p < 0,00009$, DBP (z 93 do 81,8 mm Hg) $p < 0,0004$, stężenia ET (z 21,3 do 13,6 pg/ml) $p < 0,0008$, wzrost PRA (z 2,4 do

3,9 ng/ml/h) $p < 0,004$ oraz nieistotny spadek stężenia Ald (ze 108 do 74,5 pg/ml) (ryc. 4).

Jednorazowe podanie nifedypiny powoduje istotne obniżenie SBP (ze 151,3 do 135 mm Hg) $p < 0,0007$, DBP (z 93 do 79,9 mm Hg) $p < 0,0002$ oraz nieznamienne spadek stężenia ET (z 22,27 do 19,97 pg/ml) (NS), wzrost PRA (z 2,66 do 3,75 ng/ml/h) (NS), natomiast stężenie Ald pozostało bez zmian (149,8 i 149,7 pg/ml) (NS) (ryc. 5).



Rycina 5. Wpływ nifedipiny na zachowanie się badanych parametrów
Figure 5. Influence of nifedipine on evaluated parameters

Dyskusja

Rok 1980 rozpoczął okres dynamicznego rozwoju badań nad endokrynną funkcją śródbłonna naczyniowego. Do chwili obecnej wykazano istnienie wielu substancji produkowanych przez endotelocyty, o działaniu zarówno kurczącym, jak i rozkurczającym naczynia krwionośne, wpływających na płytki krwi, monocyty i miocyty.

Jedną z substancji wytwarzanych w obrębie śródbłonna naczyniowego jest endotelina. Biorąc pod uwagę jej poznane działanie wazokonstrykcyjne, mitogenne oraz wpływ na uwalnianie wielu czynników kurczących naczynia, celowe wydaje się badanie stężenia tego peptydu oraz sprecyzowanie roli, jaką pełni ET w procesach patogenetycznych nadciśnienia tętniczego.

Mimo żywego zainteresowania tym peptydem, wyniki uzyskane z badań doświadczalnych nie wyjaśniły jednoznacznie kwestii zależności pomiędzy stężeniem ET a wartościami ciśnienia tętniczego. Oceniając stężenia ET w osoczu chorych na nadciśnienie tętnicze samoistne, wykazano podwyższone wartości peptydu (u Kohno, Shichiri'ego i Saito) [7], jego bardzo znacząco wysokie stężenia w przypadku nadciśnienia tętniczego złośliwego i ciężkiego oraz wartości ET nieodbiegające od prawidłowych. W badaniach własnych nie stwierdzono istotnej różnicy wartości peptydu między osobami z nadciśnieniem tętniczym samoistnym i zdrowymi z grupy kontrolnej. Wyniki te są zgodne z pracami innych autorów — między inny-

mi Schiffrina, Miyauchi, Veglio, Davenporta i Haynesa [8], którzy stężenia ET-1 u osób z nadciśnieniem tętniczym samoistnym oceniali jako prawidłowe. Istniejące rozbieżności wyjaśnić może fakt, że około 75% zsyntetyzowanej w komórkach śródbłonna ET jest transportowane do miocytów ściany naczyniowej, a tylko pozostała część jest uwalniana do krwi. Ten hormon znajdujący się we krwi jest więc pewną frakcją ogólnej ilości zsyntetyzowanej ET. Należy również podkreślić, że stężenie peptydu jest wykładnikiem kilku elementów: syntezy, połączenia z receptorami oraz sprawności mechanizmów usuwających ET z organizmu (poprzez nerki, płuca i wątrobę). Rozbieżności dotyczące stężenia ET u osób z nadciśnieniem tętniczym samoistnym mogą być więc związane z zaburzoną funkcją wyżej wymienionych narządów lub współistnieniem innych chorób, którym towarzyszy podwyższone stężenie ET (np. miażdżycy).

W badaniach własnych oceniano także wpływ inhibitorów ACE — kaptoprylu i trandolaprylu — na stężenie ET w osoczu, PRA i stężenie aldosteronu w surowicy chorych na nadciśnienie tętnicze samoistne. Następnym jednorazowego podania 25 mg kaptoprylu 20 chorym na nadciśnienie tętnicze samoistne był istotny statystycznie spadek stężenia ET, wzrost PRA oraz nieznamiennie obniżenie stężenia Ald. Również w grupie 30 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym leczonych trandolaprylem stwierdzono istotne obniżenie stężenia ET, wzrost PRA u osób poddanych 1-miesięcznej terapii trandolaprylem oraz nieznamiennie

spadek stężenia Ald i podwyższenie PRA po 7 dniach stosowania leku. Wzrost PRA i spadek stężenia Ald są wykładnikami prawidłowego działania leków z grupy inhibitorów konwertazy angiotensyny. Natomiast obniżenie stężenia ET w następstwie stosowania leków z wyżej wymienionej grupy znalazło potwierdzenie w licznych pracach badawczych. Yoshida i wsp. [9] wykazali hamujący wpływ kaptoprylu na syntezę ET-1 w hodowli ludzkich komórek śródbłoka. Z wynikiem tym korelują wyniki badań Bakrisa i wsp. [10], które potwierdziły inhibitory ACE na syntezę peptydu w hodowli ludzkich komórek mezangium. W badaniu Uemasu i wsp. [11] osoczowe stężenia ET-1 u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym uległy istotnej redukcji po jednorazowym doustnym podaniu 25 mg kaptoprylu. Inhibitory ACE obniżają także osoczowe stężenie ET u pacjentów z innymi niż nadciśnienie tętnicze samoistne schorzeniami, na przykład z cukrzycą, niewydolnością krążenia lub zawałem serca.

Powiązanie receptorów ET z kanałami wapniowymi typu L stanowiło teoretyczną podstawę badania wpływu antagonistów wapnia na efekt działania i stężenie ET. W stosunkowo niewielkiej liczbie publikacji stwierdzono korzystne działanie leków z tej grupy na stężenie peptydu. Feron i wsp. [6] wykazali, że lacydypina hamuje ekspresję genu ET u szczurów z nadciśnieniem tętniczym. W innym badaniu nitrendypina obniżała stężenie ET w hodowli komórek mięśni gładkich naczyń u szczurów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym [12]. Jednak w większości prac badawczych nie stwierdzono korzystnego, obniżającego stężenie ET, następstwa działania antagonistów wapnia. Mitchel i wsp. [13] nie wykazali wpływu nitrendypiny i werapamilu na syntezę ET-1 w hodowli ludzkich komórek śródbłoka. Również w badaniu Hishikawy i wsp [14] nie stwierdzono wpływu terapii wstępnej nifedypiną na spowodowany ciśnieniem śródściennym wzrost stężenia ET-1 w hodowli ludzkich komórek śródbłoka. W innym badaniu osoczowe stężenie ET u osób pozostających na dużych wysokościach nie zmieniało się po jednorazowym, doustnym podaniu 20 mg nifedypiny [15]. W badaniach własnych wykazano, iż jednorazowe podanie 10 mg nifedypiny 20 chorym na nadciśnienie tętnicze samoistne wywołuje jedynie nieistotny statystycznie spadek stężenia ET, wzrost PRA (traktowany jako przejściowy efekt działania leku), natomiast stężenie Ald pozostaje praktycznie bez zmian.

Na podstawie obecnych badań nie można jednoznacznie określić roli ET w patogenezie nadciśnienia tętniczego, jednak wiele badań wskazuje na

znaczenie tego peptydu w rozwoju choroby nadciśnieniowej. Otwiera to nowe możliwości terapii tej choroby — poprzez udokumentowanie innych niż dotychczas poznanych mechanizmów działania leków powszechnie stosowanych w leczeniu nadciśnienia tętniczego lub wprowadzenie nowatorskich środków terapeutycznych. Duże nadzieje w terapii nadciśnienia tętniczego wiąże się z pozostającymi jeszcze w sferze badań doświadczalnych antagonistami receptorów ET i inhibitorem konwertazy ET.

Wnioski

1. Korzystne działanie inhibitorów ACE w terapii nadciśnienia tętniczego może być w części związane z istotnym obniżeniem stężenia ET — substancji o wybitnym działaniu wazokonstrykcyjnym i mitogennym.
2. W przeciwieństwie do inhibitorów ACE, antagoniści wapnia nie wywierają pożądanego wpływu na stężenie ET u osób z nadciśnieniem tętniczym samoistnym.
3. Średnie stężenie ET w grupie osób z nadciśnieniem tętniczym samoistnym nie różniło się istotnie od stwierdzanego w grupie kontrolnej.

Streszczenie

Wstęp Endoteliny (ET) są to 21-aminokwasowe peptydy powodujące między innymi skurcz mięśni gładkich. Spośród czynników, które posiadają wpływ na stężenie i efekt działania ET, znaczenie kliniczne mają inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE-I) oraz antagoniści wapnia (CA).

Materiał i metody Badaniami objęto grupę 70 chorych na nadciśnienie tętnicze samoistne w I stadium. Grupę kontrolną (K) stanowiło 10 osób zdrowych. U 50 chorych zastosowano inhibitory ACE (u 20 — kaptopryl, u 30 — trandolapryl), natomiast u 20 pacjentów — CA (nifedypinę). U wszystkich badanych określone były następujące parametry: ciśnienie tętnicze (BP), osoczowe stężenie ET, aktywność reninowa osocza (PRA) i stężenie aldosteronu (Ald) w surowicy przed zastosowaniem i po zastosowaniu leku.

Wyniki 1) Jednorazowe podanie 25 mg kaptoprylu prowadzi do istotnego obniżenia wartości BP, ET oraz wzrostu PRA. 2) Krótkotrwała (7-dniowa) terapia trandolaprylem (2 mg/d) wywołuje istotne obniżenie wartości BP, ET oraz nieznamienne statystycznie wzrost PRA. 3) Miesięczne leczenie trandolapry-

lem powoduje znamienne obniżenie wartości BP, ET, wzrost PRA. 4) Jednorazowe podanie 10 mg nifedypiny powoduje istotne obniżenie BP, nieznamienne spadek ET i wzrost PRA. 5) We wszystkich grupach stwierdzono nieistotny statystycznie spadek stężenia Ald. 6) W grupie osób z nadciśnieniem tętniczym samoistnym stwierdzono w porównaniu z grupą kontrolną znamienne statystycznie wyższe wartości BP, Ald, przy nieistotnych różnicach stężenia ET oraz PRA.

Wnioski 1) Korzystne działanie inhibitorów ACE w terapii nadciśnienia tętniczego może być częściowo związane z istotnym obniżeniem stężenia ET — substancji o wybitnym działaniu wazokonstrykcyjnym i mitogennym. 2) W przeciwieństwie do inhibitorów ACE, antagoniści wapnia nie wywierają pożądanego wpływu na stężenia ET u osób z nadciśnieniem tętniczym samoistnym. 3) Średnie stężenie ET w grupie osób z nadciśnieniem tętniczym samoistnym nie różniło się istotnie od stwierdzanego w grupie kontrolnej.

słowa kluczowe: endotelina, nadciśnienie tętnicze, inhibitory konwertazy angiotensyny, antagoniści wapnia

Nadciśnienie Tętnicze 2000, tom 4, nr 1, strony 11–17.

Piśmiennictwo

1. Yanagisawa M., Kurihara H., Kimura S. i wsp.: A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature*. 1988, 332, 411–415.
2. Weber C., Schmitt R., Birnboeck H. i wsp.: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the endothelin — receptor antagonist bosentan in healthy human subjects. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1996, 60, 124–137.

3. Resink T.J., Scott-Burden Y., Buhler F.R. Endothelin stimulates phospholipase C in cultured vascular smooth muscle cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1988, 157, 1360–1362.
4. Gray G.A. Signal transduction mechanisms of the endothelins. *Molecular biology and pharmacology of the endothelins*. Austin: R.G. Landes. 1995, pp 95–114.
5. Haynes W.G., Webb D.J.: Venoconstriction to endothelin-1 in humans; the role of calcium and potassium channels. *Am. J. Physiol.* 1993, 265, H1676–H1681.
6. 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.
7. Kohno M., Yasunari K., Murakawa K.: Plasma immunoreactive endothelin in essential hypertension. *Am. J. Med.* 1990, 88, 614–618.
8. Schiffrin E.L., Thibault G.: Plasma endothelin in human essential hypertension. *Am. J. Hypertens.* 1991, 4, 303–308.
9. Yoshida H., Nakamura M.: Inhibition by angiotensin converting enzyme inhibitors of endothelin secretion from cultured human endothelial cells. *Life Sci.* 1992, 50, PL195–200.
10. 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.
11. 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.
12. 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 suppl. 5, 1–4.
13. Mitchell 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(2), 665–668.
14. 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(3), 449–452.
15. Goerre S., Wenk M., Bartsch P. i wsp.: Endothelin-1 in pulmonary hypertension associated with high altitude exposure. *Circulation* 1995, 91(2), 359–364.