

# Dynamika zmian i zależność od masy lewej komory stężenia endoteliny u chorych poddanych planowej przezskórnej angioplastyce wieńcowej

## Dynamics of changes of the endothelin concentration and its relation to left ventricular mass in patients subjected to planned percutaneous transluminal coronary angioplasty

Robert Irzmański<sup>1</sup>, Mariusz Piechota<sup>2</sup>, Jan Kowalski<sup>1</sup>, Czesław S. Cierniewski<sup>3</sup>,  
Maciej Kośmider<sup>4</sup> i Lucjan Pawlicki<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Klinika Chorób Wewnętrznych i Rehabilitacji Kardiologicznej;

<sup>2</sup>Oddział Intensywnej Terapii i Anestezjologii;

<sup>3</sup>Zakład Biofizyki Instytutu Fizjologii i Biochemii;

<sup>4</sup>Pracownia Hemodynamiki i Angiokardiografii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

### Abstract

**Background:** *Endothelin (Et-1) is a 21 amino-acid peptide, being considered as the one of the most potent vasoconstrictive factors. Et-1 causes slowly increasing, but long-lasting spasm of vascular smooth muscles. Increasing concentration of Et-1 may be expected in response to each, even small, change of vessel blood flow or inflammatory reaction. Increased immunoreactivity of Et-1 was found in atheromatic plaques isolated from coronary vessels in almost 80 percent of patients with unstable angina pectoris. Clinical trials in recent years, confirm an observation, that in people with stable and unstable form of ischaemic heart disease, concentrations of Et-1 in blood plasma are elevated. Taking all of the above considerations into account, there has been a research planned, which aim was to estimate an Et-1 release in group of patients with stable angina pectoris, subjected to planned percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA) and attempt to establish the relationship between plasma concentration of Et-1 and left ventricular mass.*

**Material and methods:** *The group included 19 people (8 women, 11 men), at the average age of 57.4 years, with stable angina pectoris subjected to planned PTCA. All of the patients were examined with echocardiography. The mass of the left ventricle was calculated according to recommendations of The Pennsylvania State University (Penn convention). In further examinations, left ventricular mass index (LVMI) [g/m<sup>2</sup>] was used, which is more objective according to many authors. During PTCA, there were peripheral arterial blood samples taken before intervention (Et-A) and three times from coronary sinus: before beginning of PTCA (Et-B), after first (Et-C) and second (Et-D) balloon inflation in coronary artery. In each sample of blood, there was Et-1 concentration determined, using radioimmunity analyzer kit of Peninsula.*

---

Adres do korespondencji: Dr med. Robert Irzmański  
Klinika Chorób Wewnętrznych i Rehabilitacji Kardiologicznej UM  
Pl. Hallera 1, 90-647 Łódź  
tel. (0 42) 639 30 82, e-mail: robik03@mp.pl  
Nadesłano: 20.05.2005 r.      Przyjęto do druku: 14.09.2005 r.

**Results:** *After first balloon inflation in coronary artery, the mean concentration of Et-1 was significantly higher in comparison to initial concentration, that was determined before the beginning of PTCA ( $p < 0.05$ ). After second balloon inflation, mean concentration of Et-1 was statistically, significantly higher in comparison to initial concentration, but essentially decreased in comparison to Et-1 concentration in the same group after first inflation ( $p < 0.05$ ). In group I determined concentrations of Et-1 positively correlated with LVMI.*

**Conclusions:** *PTCA in patients with stable stage of coronary heart disease, leads to increased concentration of Et-1 in blood. Mass of the left ventricle has essential influence on degree of ET-1 releasing.* (Folia Cardiol. 2005; 12: 734–739)

### **endothelin, angina pectoris, left ventricle hypertrophy, percutaneous transluminal coronary angioplasty**

## **Wstęp**

Endotelina (Et-1) jest 21-aminokwasowym peptydem, uznawanym za jeden z najsilniejszych czynników wazokonstrykcyjnych. Wywołuje ona powoli narastający, ale długotrwały skurcz mięśni gładkich naczyń krwionośnych [1]. Wiele czynników endogennych pobudza wydzielanie Et-1 z komórek śródbłonkowych. Należą do nich m.in.: siły tarcia, hipoksja, angiotensyna II, adrenalina, cytokiny, interleukiny, a także aktywowane trombocyty [2]. Zatem wzrostu stężenia Et-1 można się spodziewać w odpowiedzi na każdą, nawet niewielką zmianę miejscowego przepływu krwi czy reakcję zapalną [3]. Zwiększoną immunoreaktywność Et-1 stwierdzono w blaszkach ateromatycznych izolowanych z naczyń wieńcowych u ok. 80% chorych z niestabilną dławicą piersiową [4]. Wyniki badań klinicznych przeprowadzonych w ostatnich latach potwierdziły obserwację, że u pacjentów zarówno ze stabilną, jak i niestabilną postacią choroby niedokrwiennej serca stężenia endoteliny w osoczu krwi są podwyższone [5, 6].

Uwzględniając powyższe rozważania, zaplanowano badanie, którego celem była ocena stopnia uwalniania Et-1 u chorych ze stabilną dławicą piersiową, poddanych zabiegowi planowej przezskórnej angioplastyki naczyń wieńcowych (PTCA, *percutaneous transluminal coronary angioplasty*) oraz próba ustalenia zależności między osoczym stężeniem Et-1 a patologicznie zwiększoną masą lewej komory.

## **Materiał i metody**

Badaniami objęto 19 chorych ze stabilną dławicą piersiową (8 kobiet i 11 mężczyzn) w wieku średnio 57,4 roku. Do badań kwalifikowano osoby z potwierdzonym echokardiograficznie i elektrokar-

diograficznie przerostem lewej komory. Oceny echokardiograficznej w każdym przypadku dokonywała ta sama osoba. W celu obliczenia masy lewej komory serca badano grubość jej tylnej ściany, przegrody międzykomorowej oraz wymiar późnorozkurczowy. Masę lewej komory oznaczono zgodnie z zaleceniami Uniwersytetu Stanu Pensylwania (*Penn convention*) [7]. Echokardiograficzne rozpoznanie przerostu lewej komory weryfikowano elektrokardiograficznie za pomocą kryterium amplitudy Cornella. W dalszych badaniach posługiwano się, bardziej obiektywnym zdaniem wielu autorów, wskaźnikiem masy lewej komory (LVMI, *left ventricular mass index*) [8].

Kryteria włączenia do badania obejmowały:

- kryterium Cornella dla amplitudy — załamek R w aVL + załamek S w V3: > 28 mm u mężczyzn, > 20 mm u kobiet (wg Casale i wsp., 1985);
- wskaźnik masy lewej komory (LVMI): > 116 g/m<sup>2</sup> u mężczyzn i > 104 g/m<sup>2</sup> u kobiet (wg Deveaux i wsp., 1987);
- obecność krytycznego przewężenia w co najmniej jednej tętnicy wieńcowej, kwalifikowanego do leczenia za pomocą PTCA.

W trakcie PTCA pobierano krew: przed rozpoczęciem zabiegu z żyły obwodowej (Et-A) oraz 3-krotnie z zatoki wieńcowej na wstępie (Et-B) oraz po pierwszej (Et-C) i drugiej (Et-D) inflacji balonu w tętnicy wieńcowej.

W każdej próbce krwi oznaczono stężenie Et-1, używając gotowych zestawów radioimmunologicznych firmy Peninsula.

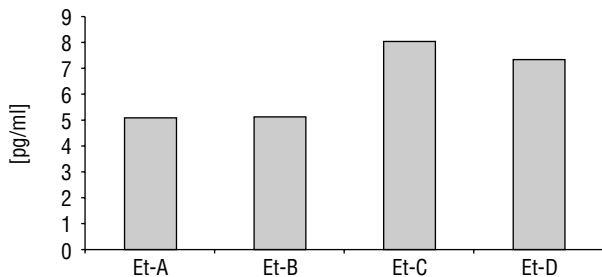
Wyniki poddano analizie statystycznej z zastosowaniem testu różnic *t*-Studenta dla danych niesparowanych oraz testu korelacji. Różnice uznawano za istotne, jeśli *p* było mniejsze od 0,05.

## Wyniki

Średnie stężenie Et-1 w badanej grupie przed rozpoczęciem PTCA w krwi obwodowej (Et-A) wynosiło 5,09 pg/ml, zaś w trakcie PTCA (mierzone w krwi z zatoki wieńcowej) — na wstępie (Et-B): 5,12 pg/ml, po pierwszej inflacji balonu w tętnicy wieńcowej (Et-C): 8,04 pg/ml, a po drugiej inflacji (Et-D): 7,34 pg/ml (ryc. 1). Pomędzy stężeniami Et-A i Et-B nie obserwowano istotnych różnic, natomiast wartości stężeń Et-C i Et-B były statystycznie znacznie wyższe niż wartości stężeń Et-A i Et-B ( $p < 0,05$ ). W badanej grupie LVMI wynosił 149,89 g/m<sup>2</sup>. Pomędzy LVMI a stężeniami Et-A i Et-B obserwowano słabą dodatnią korelację, jednak nieznamienią statystycznie (ryc. 2 i 3). Zarówno po pierwszej, jak i po drugiej inflacji między LVMI a stężeniami Et-C i Et-D odnotowano istotną dodatnią zależność (odpowiednio  $r = 0,6785$  i  $r = 0,6653$ ;  $p < 0,05$ ) (ryc. 4 i 5).

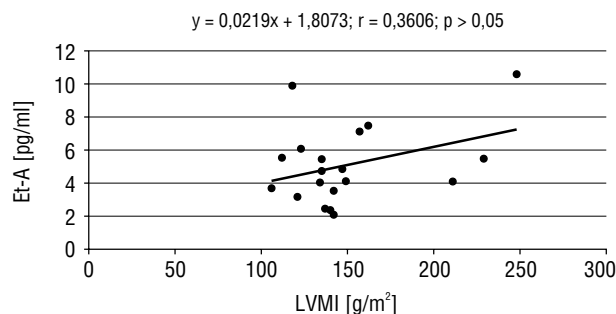
## Dyskusja

W badanej grupie chorych ze stabilną dławicą piersiową, przed zabiegiem, między stężeniem endoteliny w krwi obwodowej (Et-A) i w krwi z zatoki



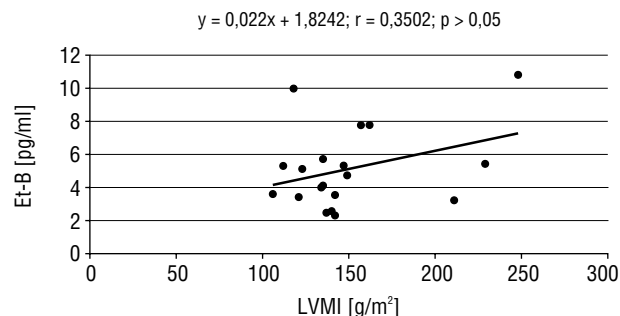
Rycina 1. Wartości średnie badanych stężeń Et-1

Figure 1. Mean values of examined Et-1 concentrations



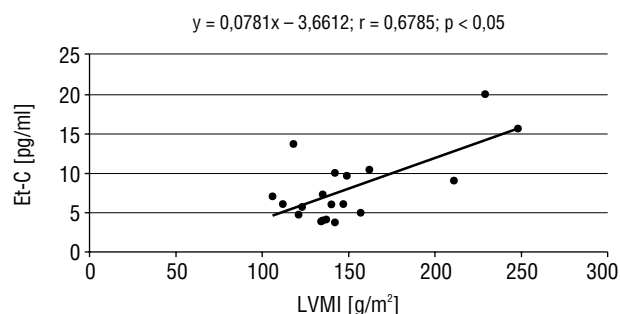
Rycina 2. Korelacja pomiędzy wskaźnikiem masy lewej komory (LVMI) a Et-A

Figure 2. Correlation between left ventricular mass index (LVMI) and Et-A



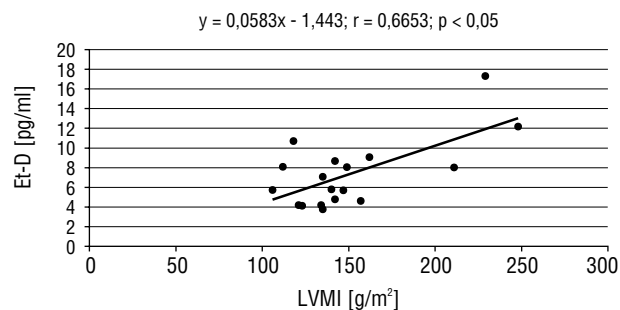
Rycina 3. Korelacja pomiędzy wskaźnikiem masy lewej komory (LVMI) a Et-B

Figure 3. Correlation between left ventricular mass index (LVMI) and Et-B



Rycina 4. Korelacja pomiędzy wskaźnikiem masy lewej komory (LVMI) a Et-C

Figure 4. Correlation between left ventricular mass index (LVMI) and Et-C



Rycina 5. Korelacja pomiędzy wskaźnikiem masy lewej komory (LVMI) a Et-D

Figure 5. Correlation between left ventricular mass index (LVMI) and Et-D

wieńcowej (Et-B) nie stwierdzono znamiennej statystycznie różnicy. Uzyskane wyniki są zgodne z obserwacjami innych autorów [10]. Jednak zabieg PTCA wpływał na zmianę stężeń Et-1 w zróżnicowany sposób. Po pierwszej inflacji balonu następo-

wał ok. 50-procentowy wzrost stężenia Et-1. Jednym z czynników odpowiedzialnych za taki kierunek zmian wydawała się hipoksja spowodowana całkowitym, choć krótkotrwałym przerwaniem przepływu w poszerzanej tętnicy. Jednak zdecydowanie mniejszy wzrost stężenia Et-1 po drugiej inflacji wskazuje, że hipoksja nie jest jedynym czynnikiem decydującym o uwalnianiu tego peptydu. Prawdopodobnie istotną rolę odgrywa również mechaniczny uraz komórek śródbłonka [11], zmniejszenie stężenia tlenu azotu [12] oraz zwiększenie ciśnienia w proksymalnym odcinku tętnicy powstający podczas jej poszerzania [13]. Należy uwzględnić również wpływ poreperfuzyjnego wzrostu wytwarzania wolnych rodników tlenowych [14]. Mniejszy przyrost stężenia Et-1 po drugiej inflacji może być także następstwem równoległego zwiększenia stężenia peptydów natriuretycznych. We wcześniejszych badaniach własnych wykazano, że już w 1. minucie po PTCA dochodzi do istotnego wzrostu stężenia przedsionkowego peptydu natriuretycznego (ANP, *atrial natriuretic peptide*), utrzymującego się również po 20 minutach od zabiegu [15].

Ponieważ ANP wpływa hamująco na śródbłonkową sekrecję Et-1 [16], taka koncepcja wydaje się uzasadniona. Innym czynnikiem odpowiedzialnym za to zjawisko może być poprawa warunków przepływu i zmniejszenie sił tarcia po usunięciu istotnego zwężenia tętnicy w wyniku pierwszej inflacji balonu. Analizując wpływ różnych czynników na stężenie Et-1, nie można zlekceważyć patologicznie zwiększonej masy lewej komory. Udowodniono bowiem, że przerost lewej komory serca jest niezależnym czynnikiem przepowiadającym wzrost zachorowalności i umieralności u osób z chorobami układu sercowo-naczyniowego [17]. W badanej grupie zanotowano, że LVMI jest o ok. 30% większy niż wartość uznawana za normę. Stwierdzono również istnienie statystycznie dodatniej korelacji między LVMI a stężeniami Et-1 oznaczonymi po pierwszej i drugiej inflacji balonu w tętnicy wieńcowej.

Jednak interpretacja obserwowanych zależności nie jest prosta. Przerost lewej komory jest proporcjonalny do wzrostu obciążenia serca [18]. Z jednej strony istotny wpływ wywierają obciążenia objętościowe (jak w nadciśnieniu tętniczym czy stenozie aortalnej), z drugiej zaś nie można lekceważyć roli stopniowego zwiększenia napięcia mięśnia sercowego spowodowanego zwiększoną pracą dostatecznie perfundowanych obszarów mięśnia lewej komory, co obserwuje się u pacjentów z dławicą piersiową czy zawałem serca [19]. Wzrost napięcia modyfikuje bezpośrednio ekspresję genu i transkrypcję białek. Zmiany te dokonują się zarówno na poziomie mięśnia sercowego, jak i naczyń. Przebudowa przewłokle niedokrwionego miokardium, której celem jest utrzymanie rzutu serca, prowadzi w konsekwencji do pogorszenia czynności rozkurczowej, a następnie także do pogorszenia czynności skurczowej lewej komory [20]. Dysfunkcję rozkurczową obserwuje się u większości chorych z dławicą piersiową [21]. Łagodne upośledzenie rozkurczu zwykle nie powoduje istotnych klinicznie konsekwencji. Jednak zmniejszenie podatności mięśnia lewej komory często wiąże się z brakiem możliwości uzyskania odpowiedniego ciśnienia napełniania lewej komory i w rezultacie zmniejszenia objętości końcoworozkurczowej. Nasilenie tych niekorzystnych zaburzeń hemodynamicznych może prowadzić do zmniejszenia pasaży krwi przez serce i w konsekwencji do zastojów krwi w łożysku płucnym i zmniejszenia perfuzji narządowej [22]. Tym samym zostają spełnione warunki konieczne do wzmożonej sekrecji endoteliny.

## Wnioski

1. Zabieg PTCA przeprowadzony u pacjentów w stabilnym okresie choroby wieńcowej prowadzi do wzrostu stężenia Et-1 w krwi.
2. Masa lewej komory istotnie wpływa na stopień uwalniania ET-1.

## Streszczenie

**Wstęp:** *Endotelina (Et-1) jest 21-aminokwasowym peptydem, uznawanym za jeden z najsilniejszych czynników wazokonstrykcyjnych. Wywołuje ona powoli narastający, ale długotrwały skurcz mięśni gładkich naczyń krwionośnych. Wzrostu stężenia Et-1 można się spodziewać w odpowiedzi na każdą, nawet niewielką zmianę przepływu krwi w naczyniu bądź reakcję zapalną. Zwiększoną immunoreaktywność Et-1 stwierdzono w blaszkach ateromatycznych izolowanych z naczyń wieńcowych u ok. 80% chorych z niestabilną dławicą piersiową. Badania kliniczne przeprowadzone w ostatnich latach potwierdzają obserwację, że u pacjentów zarówno ze stabilną, jak i niestabilną postacią choroby niedokrwiennej serca stężenia Et-1*

w osoczu krwi są podwyższone. Uwzględniając powyższe rozważania, zaplanowano badanie, którego celem była ocena stopnia uwalniania Et-1 w grupie chorych ze stabilną dławicą piersiową poddanych zabiegowi planowej angioplastyki naczyń wieńcowych (PTCA) oraz próba ustalenia zależności pomiędzy osoczym stężeniem Et-1 a masą lewej komory.

**Materiał i metody:** Grupa badana obejmowała 19 osób (8 kobiet, 11 mężczyzn) w wieku średnio 57,4 roku, ze stabilną dławicą piersiową, poddanych planowej PTCA. U wszystkich chorych przeprowadzono badanie echokardiograficzne. Masę lewej komory obliczono zgodnie z zaleceniami Uniwersytetu Stanu Pensylwania (Penn convention). W dalszych badaniach posługiwano się, bardziej obiektywnym zdaniem wielu autorów, wskaźnikiem masy lewej komory wyrażonym w  $g/m^2$ . W trakcie PTCA pobierano krew z obwodu przed zabiegiem (Et-A) oraz 3-krotnie z zatoki wieńcowej: przed rozpoczęciem zabiegu (Et-B) oraz po pierwszej (Et-C) i drugiej (Et-D) inflacji balonu w tętnicy wieńcowej. W każdej próbce krwi oznaczono stężenie Et-1, używając gotowych zestawów radioimmunologicznych firmy Peninsula.

**Wyniki:** Po pierwszej inflacji balonu w tętnicy wieńcowej średnie stężenie Et-1 było znamienne wyższe niż stężenie wyjściowe, czyli oznaczone przed rozpoczęciem PTCA ( $p < 0,05$ ). Po drugiej inflacji balonu średnie stężenie Et-1 było statystycznie znamienne wyższe niż stężenie wyjściowe, jednak istotnie obniżone w porównaniu ze stężeniem Et-1 oznaczonym w tej samej grupie po pierwszej inflacji ( $p < 0,05$ ). W grupie I stężenia Et-1 dodatkowo korelowały ze wskaźnikiem masy lewej komory.

**Wnioski:** Zabieg PTCA przeprowadzony u pacjentów w stabilnym okresie choroby wieńcowej prowadzi do wzrostu stężenia Et-1 w krwi. Masa lewej komory istotnie wpływa na stopień uwalniania ET-1. (Folia Cardiol. 2005; 12: 734–739)

**endotelina, dławica piersiowa, przerost mięśnia lewej komory, przezskórna angioplastyka wieńcowa**

## 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. Rubanyi G.M., Polokoff M.A. Endothelins: molecular biology, biochemistry, pharmacology, physiology and pathophysiology. *Pharmacol. Rev.* 1994; 46: 325–415.
3. Tomoyoka T., Aizawa T., Suzuki N. i wsp. Increased plasma level of endothelin-1 and coronary spasm induction in patients with vasospastic angina pectoris. *Circulation* 1991; 82: 476–483.
4. Mathew V., Hasdal D., Lerman A. The role of endothelin in coronary atherosclerosis. *Mayo Clin. Proc.* 1996; 71: 769–777.
5. Li J.J., Huang C.X., Fang C.H. i wsp. Circadian variation in ischemic threshold in patients with stable angina: relation to plasma endothelin-1. *Angiology* 2002; 53: 409–413.
6. Lubov T., Marmor A., Gorenberg M. Endothelin release: a marker for severity of exercise-induced ischemia. *Int. J. Cardiol.* 2001; 79: 19–24.
7. Savage D.D., Garrison R.J., Kannel W.B. i wsp. The spectrum of left ventricular hypertrophy in a general population sample: the Framingham study. *Circulation* 1987; 75 (supl. D): I-26–I-33.
8. Liao Y., Cooper R.S., DurazoArvizu R. i wsp. Prediction of mortality risk by different methods of indexation for left ventricular mass. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1997; 29: 641–647.
9. Kagaya Y., Otani H., Tanikawa T. i wsp. Concentrations of angiotensin II, endothelin-1 and BNO in coronary sinus and ascending aorta of patients with heart disease. *Heart* 1999; 81: 102–103.
10. Qui S., Theroux P., Morton J.J. Circulating endothelin-1 in stable and unstable angina. *Cardiology* 1993; 121: 9–13.
11. Harrison V. J., Bames K., Turner A. J. i wsp. The paracrine endothelin system: pathophysiology and implications in clinical medicine. *Clin. Chem. Clin. Biochem.* 1997; 35: 175–189.
12. Luscher T., Barton M. Biology of the endothelium. *Clin. Cardiol.* 1997; 20: II-310.
13. Lerman A., Mruk J.S., Webster M. W.I. i wsp. Local release of endothelin in human coronary arteries in response to balloon angioplasty. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1994; 23: 124A.

14. Pawlicki L., Zasłanka J., Kędziora J. i wsp. Zmiany metabolizmu tlenowego krwi z serca ludzkiego w warunkach niedokrwienia i reperfuzji. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 1996; 95: 443.
15. Pawlicki L., Różalski S., Kowalski J. i wsp. Niestabilna angina pectoris leczona PTCA. *Kardiolog. Pol.* 1998; 49: 304.
16. Kohno M., Yasunari K., Yokoawa K. i wsp. Inhibition by atrial and brain natriu retic peptides of endothelin1 secretion after stimulation with angiotensin II and thrombin of cultured human endothelial cells. *J. Clin. Invest.* 1991; 87: 1999–2004.
17. Kannel W.B., Cobb J. Left ventricular hypertrophy and mortality — results from the Framingham Study. *Cardiology* 1992; 81: 291–298.
18. Morgan H.E., Gordon E.E., Kita Y. i wsp. Biochemical mechanism of cardiac hypertrophy. *Ann. Rev. Physiol.* 1987; 49: 533–543.
19. McAlpine H.M., Morton J.J., Leckie B. i wsp. Neuroendocrine activation after acute myocardial infarction. *Br. Heart J.* 1988; 60: 117–124.
20. Lorell B.J., Grossman W. Cardiac hypertrophy. Consequences for diastole. *J. Am. Cardiol.* 1987; 9: 1189–1193.
21. Sobue T., Yokota M., Iwase M. i wsp. Influence of left ventricular hypertrophy on left ventricular function during dynamic exercise in the presence or absence of coronary artery disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1995; 25: 91–98.
22. Bonow R.O., Udelson J.E. Left ventricular diastolic dysfunction as a cause of congestive heart failure. *Ann. Intern. Med.* 1992; 117: 502–510.