

# Stężenie endoteliny 1 (ET-1) u chorych z niewydolnością serca o etiologii niedokrwiennej

Jadwiga Nessler<sup>1</sup>, Wiesława Piwowarska<sup>1</sup>, Bohdan Nessler<sup>1</sup>, Mariusz Kitliński<sup>2</sup>,  
 Danuta Mroczek-Czernecka<sup>1</sup> i Marek Stępniewski<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Klinika Choroby Wieńcowej Instytutu Kardiologii Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego,  
 Krakowski Szpital Specjalistyczny im. Jana Pawła II

<sup>2</sup>Klinika Kardiologii Szpitala Uniwersyteckiego w Malmö, Uniwersytet w Luna, Szwecja

<sup>3</sup>Laboratorium Radioligandów Instytutu Farmacji Collegium Medicum  
 Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie

## Endothelin-1 (ET-1) concentration in patients with ischaemic heart failure

**Background:** *Endothelin-1 (ET-1) plays a significant role in the pathophysiology of chronic heart failure. The aim of the study was to measure plasma concentration of ET-1 in patients with ischemic heart failure and to compare it with that in patients with stable angina pectoris without heart failure and to define the prognostic value of ET-1 in heart failure patients.*

**Material and methods:** *The study population consisted of 127 patients (106 men and 21 women) aged from 32 to 75 years (mean age 56.7 years) with stable angina pectoris (CCS I), angiographically documented coronary lesions and known arterial hypertension. The patients were divided into two groups: group I — 58 patients with left ventricular impairment (EF < 40%) and symptoms of heart failure and group II — 69 patients with normal left ventricular function without heart failure. Additionally group I was subdivided into subgroup A — 47 survivors and subgroup B — 11 patients who died during follow-up 3–24 months (mean 18.5 months). In all study patients the echo parameters (EF, LVEDD, LVESD), plasma concentration of ET-1 (immunoassay measured), angiographic imaging results and NYHA class in group I were analysed.*

**Results:** *The ET-1 concentrations were significantly higher in patients with heart failure symptoms (group I —  $48 \pm 32$  pg/ml vs. group II —  $31 \pm 12$  pg/ml;  $p = 0.007$ ). To evaluate the prognostic value of ET-1 we compared its concentrations, left ventricular function parameters and NYHA class in subgroups A (survivors) and B (dead). There was a significant difference between subgroup A and B (subgroup A —  $38 \pm 23$  pg/ml vs. subgroup B —  $63 \pm 40$  pg/ml;  $p = 0.006$ ) with respect to ET-1 levels. Furthermore ET-1 concentrations were significantly correlated with functional NYHA class ( $p = 0.001$ ).*

**Conclusions:** *In patients with angiographically documented coronary artery disease plasma concentrations of ET-1 significantly differentiated the patients with normal and depressed left ventricular function and symptoms of heart failure. This is a sign of increased neurohormonal activation correlating with left ventricular impairment.*

Adres do korespondencji: Dr med. Jadwiga Nessler  
 Klinika Choroby Wieńcowej IK CMUJ  
 Krakowski Szpital Specjalistyczny im. Jana Pawła II  
 ul. Prądnicka 80, 31–202 Kraków  
 Nadesłano: 24.02.2003 r.      Przyjęto do druku: 11.03.2003 r.

*Higher ET-1 concentrations in non-survivors and strong correlation between ET-1 and NYHA class in patients with heart failure symptoms confirm the prognostic value of ET-1 and show the importance of its monitoring in such patients.* (Folia Cardiol. 2003; 10: 169–175)

## **heart failure, left ventricular function, endothelin-1, prognosis**

### **Wstęp**

Niewydolność serca jest w ostatnich latach jednym z głównych problemów zdrowotnych. W Stanach Zjednoczonych choruje na nią 4–5 mln osób.

Z powodu zaostrzenia niewydolności serca rocznie hospitalizacji wymaga około 2 mln pacjentów, co pochłania 2–3% ogólnonarodowego budżetu ochrony zdrowia [1].

Przewlekła niewydolność serca to złożony zespół kliniczny, który może powstać w przebiegu chorób serca upośledzających zdolność komór do wyrzucania krwi. Najczęściej jest wynikiem upośledzenia czynności skurczowej lewej komory serca (80–90%) w następstwie choroby niedokrwiennej serca [2]. Przyczyną niewydolności serca w Polsce aż w 79,4% jest choroba niedokrwienność serca, z czego 53,4% przypadków przebiega łącznie z nadciśnieniem tętniczym [3].

Zastoinowa niewydolność serca jest procesem chorobowym charakteryzującym się upośledzeniem czynności lewej komory, zwiększeniem systemowego i płucnego oporu naczyniowego oraz zatrzymaniem sodu i wody w organizmie. Istotą choroby jest niekorzystna przebudowa mięśnia sercowego, do której dochodzi w następstwie wyrównawczego pobudzenia mechanizmów neurohormonalnych, takich jak układ współczulny czy układ renina-angiotensyna-aldosteron (RAA). Dochodzi także do zwiększonego wydzielania wazopresyny, endotheliny 1 (ET-1), neuropeptydów i cytokin zapalnych. Ich podwyższone stężenie w krążeniu powoduje nie tylko zwiększenie oporu systemowego, obciążenia wstępnego i następczego lewej komory, ale także może wywierać bezpośredni toksyczny wpływ na serce poprzez nasilenie procesów włóknienia oraz apoptozy przez modyfikację czynników genetycznych [4]. Przedłużające się pobudzenie układu neurohormonalnego doprowadza do przerostu, włóknienia i powiększenia serca, zmiany jego geometrii (remodeling), a w konsekwencji — do postępu choroby i nasilenia objawów niewydolności serca [5].

Istotną rolę w patofizjologii niewydolności serca odgrywa ET-1. Aktywacja neurohormonalna i hipoksja tkanek w przewlekłej niewydolności serca zwiększają wytwarzanie endotheliny i ujawniają jej naczynioskurczowe działanie. Do podwyższenia stę-

żenia ET-1 dochodzi także u osób z chorobą niedokrwiennością serca. Endotelina 1 uczestniczy w formowaniu blaszki miażdżycowej na różnych etapach jej powstawania. Zwiększone stężenia ET-1 w surowicy obserwuje się zarówno u chorych we wczesnym okresie miażdżycy, jak i u osób z zaawansowaną i rozsianą miażdżycą, w tym u pacjentów z ostrymi zespołami wieńcowymi, u których jej stężenie jest istotnie wyższe niż u chorych ze stabilną dławicą piersiową [6].

U pacjentów z niewydolnością serca stwierdza się podwyższone stężenia ET-1 w krwioobiegu. Wykazują one związek z nasileniem zaburzeń hemodynamicznych i objawami klinicznymi [7]. Jak wynika z piśmiennictwa, podwyższone stężenie ET-1 może mieć istotne znaczenie w prognozowaniu przeżycia, a według innych może także być niezależnym wskaźnikiem zgonu, bardziej przydatnym niż inne parametry czynności neurohormonalnej [8–10].

Celem pracy jest ocena stężenia ET-1 w grupie chorych z niewydolnością serca o etiologii niedokrwiennej i porównanie ze stężeniem ET-1 u osób ze stabilną dławicą piersiową i wydolnym układem krążenia, a także określenie znaczenia prognostycznego stężenia ET-1 u pacjentów z niewydolnością serca.

### **Materiał i metody**

Badaniem objęto 127 chorych (106 mężczyzn i 21 kobiet), w wieku 32–75 lat (średnia  $\pm$  odchylenie standardowe: 56,7  $\pm$  6,8 roku), ze stabilną dławicą piersiową (klasa I wg CCS), angiograficznie udokumentowanymi zwężeniami w tętnicach wieńcowych i rozpoznanym nadciśnieniem tętniczym. Wyodrębniono dwie grupy: grupa I — 58 osób z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory (EF, *ejection fraction*) poniżej 40% i objawami niewydolności serca; grupa II — 69 pacjentów z prawidłową funkcją lewej komory i wydolnym układem krążenia. Przeprowadzono obserwację odległą trwającą 3–24 miesiące (średnio 18,5 miesiąca). Głównym kryterium końcowym badania był zgon lub kwalifikacja do transplantacji serca. Dodatkowo z grupy I wyodrębniono podgrupę A — 47 chorych żyjących oraz podgrupę B — 11 pacjentów, którzy zmarli w analizowanym okresie.

U wszystkich badanych przeprowadzono ocenę kliniczną wydolności układu krążenia na podstawie klasyfikacji czynnościowej NYHA. Obliczono również wskaźnik masy ciała (BMI, *body mass index*).

Za pomocą badania echokardiograficznego oceniono wielkość EF, stosując metodę planimetryczną. Pomiarów dokonywano w projekcji 4-jamowej oraz w projekcji 2-jamowej w osi długiej lewej komory. Wartości średnie obliczono przy użyciu obu projekcji. Dokonano pomiarów wielkości lewej komory w badaniu jednowymiarowym (*M-mode*). Obliczono wymiar końcoworozkurczowy (LVEDD, *left ventricular end-diastolic diameter*) oraz wymiar końcowoskurczowy (LVESD, *left ventricular end-systolic diameter*) lewej komory serca. Badanie echokardiograficzne przeprowadzono aparatem Aspen firmy ACUSON.

U wszystkich chorych wykonano badanie koronarograficzne wraz z wentrykulografią lewej komory w sposób typowy.

Stężenie ET-1 oznaczano metodą immunoenzymatyczną, przy użyciu zestawów produkcji Cayman Chemical Company.

Porównano stężenia ET-1 w grupie chorych z miażdżycą tętnic wieńcowych, obniżoną EF i objawami niewydolności serca z grupą kontrolną, którą stanowili pacjenci z udokumentowaną miażdżycą tętnic i prawidłową funkcją lewej komory. W celu oceny znaczenia prognostycznego stężenia ET-1 porównano stężenia ET-1 i parametry funkcji lewej komory w podgrupach A (żyjący) i B (zmarli).

W obliczeniach statystycznych stosowano test *t*-Studenta i współczynnik korelacji rang Spearmana.

## Wyniki

Analizując wyniki badania angiograficznego, stwierdzono zaawansowaną miażdżycę w tętnicach wieńcowych u chorych z grupy I (z obniżoną EF). U wszystkich osób z tej grupy zaobserwowano istotne zmiany w tętnicach wieńcowych, w tym chorobę trójnaczyńową u 57% badanych. W grupie II (z prawidłową funkcją skurczową lewej komory) istotne zwężenia tętnic wieńcowych występowały u 56% osób, a u pozostałych pacjentów — zwężenia były nieistotne (tab. 1).

Pacjenci z grupy I i II nie różnili się istotnie pod względem wieku ani BMI.

Wielkość EF w grupie I wynosiła 18–39% ( $28\% \pm 6\%$ ). Parametry funkcji lewej komory w grupie I i II przedstawiono w tabeli 2.

Analizując stężenia ET-1 w grupie I i II, stwierdzono istotną różnicę między grupami (grupa I —  $48 \pm 32$  pg/ml *vs.* grupa II —  $31 \pm 12$  pg/ml;  $p = 0,007$ ).

W analizowanym okresie obserwacji odległej w grupie I zmarło 11 osób, u 1 pacjenta wykonano transplantację serca. Dokonano oceny porównawczej parametrów klinicznych i stężenia ET-1 w podgrupach A (żyjący) i B (zmarli). Charakterystykę kliniczną obu grup przedstawiono w tabeli 3.

**Tabela 1.** Charakterystyka kliniczna badanych pacjentów: grupa I — chorzy z niewydolnością serca, grupa II — chorzy bez niewydolności serca

**Table 1.** Clinical characteristic of the study patients: group I — patients with heart failure, group II — patients without heart failure

Charakterystyka kliniczna	Grupa I (n = 58)	Grupa II (n = 69)
Wiek [lata]	42–70 ( $54,3 \pm 8,4$ )	31–75 ( $58,3 \pm 7,2$ )
Płeć (mężczyźni/kobiety)	52/6	54/15
Wskaźnik masy ciała [ $\text{kg}/\text{m}^2$ ]	19–40 (średnia 25,7)	17–44 (średnia 26,9)
Zawał bez załamka Q: liczba chorych/liczba zawałów	5/8	17/17
Zawał pełnościenny: liczba chorych/liczba zawałów	57/63	16/16
Koronarografia		
choroba jednonaczyńowa	12 (21%)	8 (12%)
choroba dwunaczyńowa	13 (22%)	17 (25%)
choroba trójnaczyńowa	33 (57%)	14 (20%)
Klasa wg klasyfikacji NYHA		
I	0	69 (100%)
II	19 (33%)	0
III	30 (51%)	0
IV	9 (16%)	0

**Tabela 2.** Stężenie endoteliny 1 w osoczu i wartości parametrów echokardiograficznych w grupie I i II**Table 2.** Endothelin-1 level and echocardiographic parameters in group I and II

	Grupa I (n = 58)	Grupa I (n = 69)
ET-1 [pg/ml]	48 ± 32 (12–104)	31 ± 12 (13–44)
EF	28% ± 6% (18%–39%)	67% ± 8% (57%–75%)
LVEDD [mm]	68 ± 8 (52–95)	51 ± 12 (41–58)
LDESSED [mm]	56 ± 11 (42–89)	32 ± 5 (24–40)

ET-1 (*plasma concentration of endothelin-1*) — stężenie endoteliny 1 w osoczu; EF (*left ventricular ejection fraction*) — frakcja wyrzutowa lewej komory serca; LVEDD (*left ventricular end-diastolic diameter*) — wymiar końcoworozkurczowy lewej komory serca; LDESSED (*left ventricular end-systolic diameter*) — wymiar końcowoskurczowy lewej komory serca

**Tabela 3.** Charakterystyka kliniczna podgrup: A — chorzy żyjący, B — chorzy, którzy zmarli**Table 3.** Clinical characteristic of subgroup A — survivors, and subgroup B — dead

Charakterystyka kliniczna	Podgrupa A (n = 49)	Podgrupa B (n = 11)
Wiek [lata]	31–67 (47,0 ± 11,4)	46–75 (55,8 ± 7,5)
Płeć (mężczyźni/kobiety)	39/6	10/0
Wskaźnik masy ciała [kg/m <sup>2</sup> ]	22–44 (25,8 ± 4,0)	17–36 (22,7 ± 4,8)
Zawał bez załamka Q: liczba chorych/liczba zawałów	6/8	3/4
Zawał pełnościenny: liczba chorych/liczba zawałów	43/51	11/17
Koronarografia		
choroba jednonaczyniowa	10 (21%)	0
choroba dwunaczyniowa	16 (34%)	2 (18%)
choroba trójnaczyniowa	21 (45%)	9 (82%)
Klasa wg klasyfikacji NYHA		
I	0	0
II	19 (41%)	1 (10%)
III	25 (53%)	5 (45%)
IV	3 (6%)	5 (45%)

**Tabela 4.** Stężenie endoteliny 1 w osoczu i parametry echokardiograficzne u chorych żyjących (podgrupa A) i u pacjentów, którzy zmarli (podgrupa B)**Table 4.** Endothelin-1 level and echocardiographic parameters in patients from subgroup A — survivors and subgroup B — dead

	Podgrupa A (n = 49)	Podgrupa B (n = 11)	p
ET-1 [pg/ml]	38 ± 23 (16–98)	63 ± 40 (28–104)	0,006
EF	29% ± 9% (20%–39%)	26% ± 8% (18–32)	NS
LVEDD [mm]	67 ± 7 (52–76)	72 ± 13 (59–95)	NS
LDESSED [mm]	55 ± 6 (42–65)	61 ± 9 (56–89)	NS

ET-1 (*plasma concentration of endothelin-1*) — stężenie endoteliny 1 w osoczu; EF (*left ventricular ejection fraction*) — frakcja wyrzutowa lewej komory serca; LVEDD (*left ventricular end-diastolic diameter*) — wymiar końcoworozkurczowy lewej komory serca; LDESSED (*left ventricular end-systolic diameter*) — wymiar końcowoskurczowy lewej komory serca

Nie stwierdzono istotnej różnicy wieku między grupami. Chorych z grupy B cechowała bardziej zaawansowana miażdżycza w tętnicach wieńcowych. U 82% pacjentów z tej grupy była to choroba wielo-

naczyniowa, natomiast w grupie A chorobę wielonaczyniową odnotowano u 45% chorych. Analizując wydolność czynnościową według klasyfikacji NYHA, u 90% osób z grupy pacjentów zmarłych

zaobserwowano niewydolność serca III lub IV klasy (klasa III — 45%, klasa IV — 45%). W grupie chorych żyjących tylko 6% zaliczono do klasy IV, do klasy III — 53%, a do klasy II — 41%.

Parametry echokardiograficzne oraz stężenia ET-1 w obu podgrupach przedstawiono w tabeli 4. Zwraca uwagę niższa EF oraz większy LVESD i LVEDD u pacjentów zmarłych (podgrupa B) w porównaniu z osobami żyjącymi (podgrupa A), jednak różnice te nie były znamienne.

Średnie stężenia ET-1 były istotnie ( $p = 0,006$ ) wyższe w podgrupie B ( $63 \pm 40$  pg/ml) w porównaniu z podgrupą A ( $38 \pm 23$  pg/ml). Ponadto odnotowano silną dodatnią korelację między stężeniem ET-1 a klasą czynnościową według klasyfikacji NYHA ( $p = 0,001$ ) (ryc. 1).

## Dyskusja

Endotelina 1 jest jednym z 4 podobnych do siebie peptydów strukturalnie zbliżonych do neurotoksyn wydzielanych przez skorpiony i węże.

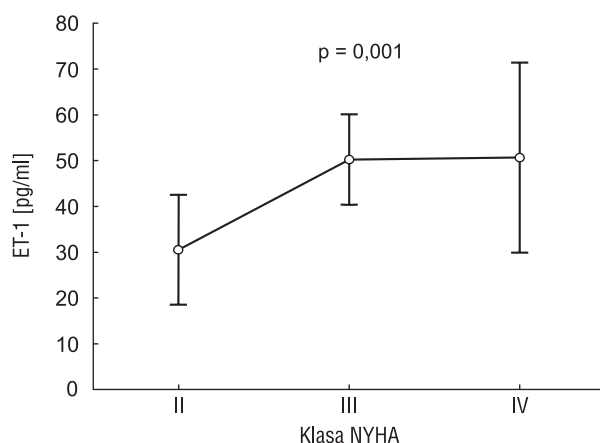
Uwalniana jest przez komórki śródbłonna, mięśni gładkich, komórki układu nerwowego, nerek, płuc oraz przez komórki zapalne. Do zwiększonego jej wydzielania dochodzi pod wpływem zmniejszonego tarcia osocza o śródbłonek, wskutek zmniejszonego przepływu krwi wynikającego ze zmniejszenia pojemności minutowej w niewydolności serca, pobudzenia układu współczulnego (katecholaminy) i układu RAA, a także w następstwie hipoksji i dysfunkcji śródbłonna [11]. Mechanizm działania ET-1 wiąże się z pobudzeniem receptorów błonowych ET<sub>A</sub> i ET<sub>B</sub> (w obrębie tych ostatnich

wyróżnia się ET<sub>B1</sub> i ET<sub>B2</sub>). Efektem aktywacji receptorów typu ET<sub>A</sub> i ET<sub>B2</sub> jest między innymi skurcz naczyń krwionośnych, natomiast pobudzenie receptorów ET<sub>B1</sub> powoduje rozkurcz naczyń. W warunkach fizjologicznych ET-1 (jako hormon krążący) wykazuje tylko niewielkie działanie obwodowe i jest głównie czynnikiem wazodylatacyjnym oddziałującym przez śródbłonkowe receptory ET<sub>B1</sub>. W sytuacjach patologicznych obserwuje się wzrost stężenia peptydu, z następowym pobudzeniem receptorów na komórkach mięśni gładkich, oraz ich skurcz. Efekt ten można zaobserwować już przy niewielkich stężeniach [pmol/ml], dlatego ET-1 uważa się za najsilniejszą ze wszystkich poznanych dotąd substancji naczynioskurczowych [12]. Jak wynika z badań, stężenie ET-1 w surowicy jest zwiększone 2–3-krotnie u chorych z niewydolnością serca, 2-krotnie u osób z nadciśnieniem tętniczym i 3-krotnie u pacjentów we wstrząsie kardiogenym [6, 13].

W analizowanej przez autorów grupie osób z chorobą niedokrwienną serca i nadciśnieniem tętniczym u wszystkich badanych stwierdzono podwyższone stężenie ET-1 w porównaniu z wartościami referencyjnymi u osób zdrowych, u których prawidłowe wartości ET-1 w surowicy powinny być niższe niż 15 pmol/ml [17]. Potwierdza to spostrzeżenia innych autorów oraz wyniki badań doświadczalnych, które wskazują, że stężenia ET-1 są podwyższone u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca oraz że ET-1 odgrywa istotną rolę w jej patogenezie.

Udział ET-1 w rozwoju choroby niedokrwiennej serca wynika z jej bezpośredniego działania naczynioskurczowego oraz pobudzającego proliferację komórek mięśni gładkich poprzez aktywację receptorów ET-1 [11]. Z obserwacji niektórych autorów wynika, że pod wpływem oksydowanego cholesterolu frakcji LDL uwalniana ET-1 pobudza adhezję granulocytów obojętnochłonnych i agregację płytek. Działa także jako naturalny czynnościowy antagonist tlenku azotu, który ma właściwości naczyniorozkurczowe, antyproliferacyjne i przeciwzkrzepowe. Zachwianie równowagi między stężeniami tlenku azotu a ET-1 przyczynia się do powstania zmian miażdżycowych [14–16].

Analizując wartości stężenia ET-1 w grupach I i II, stwierdzono istotnie wyższe jego wartości u osób z uszkodzoną lewą komorą i objawami niewydolności serca w porównaniu z chorymi z prawidłową funkcją lewej komory. W obserwowanej przez autorów grupie pacjentów z niewydolnością serca średnie stężenie ET-1 wynosiło 48 pg/ml i było ponad 3-krotnie wyższe od wartości referencyjnych. Szczególnie wysokie wartości stężenia ET-1 zanotowano u chorych zmarłych (podgrupa B) w okre-



**Rycina 1.** Korelacja między stężeniem endoteliny 1 a klasą czynnościową NYHA

**Figure 1.** The correlation between plasma concentration of endothelin-1 and NYHA functional class

sie obserwacji odległej. Średnia wartość stężenia ET-1 w podgrupie B (63 pg/ml) była istotnie wyższa w porównaniu z podgrupą A — chorych żyjących (38 pg/ml;  $p = 0,006$ ).

Jak wynika z piśmiennictwa, zwiększone stężenie ET-1 wykazuje korelację z objawami klinicznymi, nasileniem zaburzeń hemodynamicznych, a także wiąże się z niekorzystnym rokowaniem [18, 19]. W obserwowanej przez autorów grupie chorych z niewydolnością serca wykazano silną korelację między stężeniem ET-1 a klasą czynnościową według klasyfikacji NYHA (ryc. 1).

Wysokie stężenia ET-1 stwierdzone w surowicy osób z niewydolnością serca zmarłych w czasie obserwacji potwierdzają doniesienia z piśmiennictwa o niekorzystnym znaczeniu rokowniczym podwyższonego stężenia ET-1.

W analizowanej przez autorów grupie pacjentów zmarłych szczególnie wysokie stężenia ET-1 występowały u osób z chorobą wielu naczyń, co potwierdzili Speiker i wsp. [11], stwierdzając, że podwyższone stężenie ET-1 wiąże się z liczbą zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych.

Według danych z piśmiennictwa stężenie ET-1 w osoczu bezpośrednio koreluje z ciśnieniem w tętnicy płucnej, a zwłaszcza naczyniowym oporem płuc-

nym oraz współczynnikiem oporu płucnego do oporu systemowego [20]. W obserwowanej przez autorów podgrupie chorych zmarłych podwyższone ciśnienie w tętnicy płucnej występowało u 6 z 12 osób (50%) i tylko u 3 z 47 (6%) pacjentów żyjących. U 4 spośród 6 osób z nadciśnieniem płucnym obserwowano stężenia ET-1 powyżej 60 pg/ml, co potwierdza spostrzeżenia, że ET-1 może odgrywać istotną rolę w nadciśnieniu płucnym u chorych z niewydolnością serca.

## Wnioski

1. U osób z chorobą niedokrwienną serca, potwierdzoną koronarograficznie, osoczowe stężenie ET-1 różniło się istotnie między grupami z prawidłową i obniżoną funkcją lewej komory oraz objawami niewydolności serca. Wskazuje to na związek podwyższonej aktywności neurohormonalnej z uszkodzeniem lewej komory serca.
2. Istotnie wyższe stężenia ET-1 u pacjentów zmarłych oraz silna korelacja podwyższonego stężenia ET-1 z klasą czynnościową według klasyfikacji NYHA u chorych z niewydolnością serca wskazują na rokownicze znaczenie kontrolowania stężenia ET-1 u tych osób.

## Streszczenie

### Stężenie ET-1 u chorych z niewydolnością serca

**Wstęp:** *Endotelina 1 (ET-1) odgrywa istotną rolę w patofizjologii przewlekłej niewydolności serca. Celem pracy jest ocena osoczowego stężenia ET-1 w grupie chorych z niewydolnością serca o etiologii niedokrwiennej i porównanie z wartościami stężenia ET-1 u pacjentów ze stabilną dławicą piersiową i wydolnym układem krążenia, a także określenie znaczenia prognostycznego stężenia ET-1 u chorych z niewydolnością serca.*

**Materiał i metody:** *Badaniem objęto 127 osób (106 mężczyzn i 21 kobiet), w wieku 32–75 lat (średnio 56,7 roku), ze stabilną dławicą piersiową (klasa I wg CCS), angiograficznie udokumentowanymi zmianami miażdżycowymi w tętnicach wieńcowych i rozpoznanym nadciśnieniem tętniczym. Wyodrębniono 2 grupy: grupa I — 58 pacjentów z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory ( $EF < 40\%$ ) i objawami niewydolności serca; grupa II — 69 chorych z prawidłową funkcją lewej komory i wydolnym układem krążenia. Dodatkowo grupę I podzielono na: podgrupę A — 47 osób żyjących oraz podgrupę B — 11 chorych, którzy zmarli w okresie obserwacji odległej trwającej 3–24 miesięcy (średnio 18,5 miesiąca). U wszystkich pacjentów analizowano parametry echokardiograficzne lewej komory serca ( $EF$ ,  $LVEDD$ ,  $LVEDS$ ), stężenie ET-1 oznaczane metodą immunoenzymatyczną, obraz angiograficzny tętnic wieńcowych, a w grupie chorych z niską  $EF$  także wydolność czynnościową według klasyfikacji NYHA.*

**Wyniki:** *Stwierdzono istotnie wyższe stężenia ET-1 w grupie chorych z niską  $EF$  i objawami niewydolności serca (grupa I —  $47 \pm 32$  pg/ml) w porównaniu z grupą osób z prawidłową  $EF$  (grupa II —  $31 \pm 12$  pg/ml;  $p = 0,007$ ).*

*Analizując stężenia ET-1 w podgrupach A i B, stwierdzono niższe wartości u pacjentów żyjących niż u osób zmarłych (podgrupa A —  $38 \pm 23$  pg/ml vs. podgrupa B —  $63 \pm 40$  pg/ml;  $p = 0,006$ ). Obserwowano także dodatnią korelację między stężeniem ET-1 a klasą czynnościową według klasyfikacji NYHA ( $p = 0,001$ ).*

**Wnioski:** *U osób z chorobą niedokrwienną serca potwierdzoną koronarograficznie osoczowe stężenie ET-1 różniło się istotnie między grupami z prawidłową i obniżoną funkcją lewej komory serca oraz objawami niewydolności serca. Wskazuje to na związek podwyższonej aktywności neurohormonalnej z uszkodzeniem lewej komory serca. Istotnie wyższe stężenia ET-1 u pacjentów zmarłych oraz silna korelacja podwyższonego stężenia ET-1 z klasą czynnościową według NYHA u chorych z niewydolnością serca wskazują na rokownicze znaczenie kontrolowania stężenia ET-1 u tych chorych.* (Folia Cardiol. 2003; 10: 169–175)

**niewydolność serca, funkcja lewej komory, endotelina 1, rokowanie**

### Piśmiennictwo

- Nohria A., Lewis E., Stevenson L.W. Medical management of advanced heart failure. JAMA 2002; 287: 628–640.
- Packer M., Cohn J.N. Consensus recommendations for the management of chronic heart failure. Am. J. Cardiol. 1999; 83: 1A–38A.
- Korewicki J., Rywik S., Rywik T. Management of heart failure patients in Poland. Eur. J. Heart Fail. 2002; 4: 215–219.
- Sabbach H.N., Sharov V.G. Apoptosis in heart failure. Prog. Cardiovasc. Dis. 1998; 40: 549–562.
- Cohn J.N. Structural basis for heart failure: ventricular remodeling and its pharmacologic inhibition. Circulation 1995; 91: 2504–2507.
- Negrusz-Kawecka M. Udział endoteliny w schorzeniach układu krążenia. Pol. Merk. Lek. 2001; 11: 444–446.
- Rodeheffer R.J., Lerman A., Heublein D.M. i wsp. Increased plasma concentrations of endothelin in congestive heart failure in humans. Mayo Clin. Proc. 1992; 67: 719–724.
- Selavik P.L., Robert A., van Linden F., Ketelslegers i wsp. Direct comparison between endothelin-1, N-terminal proatrial natriuretic factor, and brain natriuretic peptide as prognostic markers of survival in congestive heart failure. J. Card. Fail. 2000; 6: 201–307.
- Isnard R., Pousset F., Trochu J. i wsp. Prognostic value of neurohormonal activation and cardiopulmonary exercise testing in patients with chronic heart failure. Am. J. Cardiol. 2000; 86: 417–421.
- Ferrara R., Matorrilli F., Pasanisi G. i wsp. Neurohormonal modulation in chronic heart failure. Eur. Heart J. 2002; 23 (supl. D): D3–D11.
- Spieker L.E., Noll G., Rutschitzka F.T., Luscher T.F. Endothelin receptor antagonists in congestive heart failure: a new therapeutic principle for the future. J. Am. Coll. Cardiol. 2001; 37: 1493–1505.
- Myszka W., Kara-Perz H., Torliński L. Endotelina-1 w chorobie niedokrwiennej serca. Pol. Merk. Lek. 2001; 11: 291–294.
- Schiffirin E.L., Intengan H.D., Thibault G., Tonyz R.M. Clinical significance of endothelin in cardiovascular disease. Cur. Op. Cardiol. 1997; 12: 354–367.
- Kohno M., Yokokawa K., Yasunari K. i wsp. Effect of the endothelin family of peptides on human coronary artery smooth-muscle cell migration. J. Cardiovasc. Pharmacol. 1998; 31: S84–S89.
- Knofer R., Urano T., Malyszko J. i wsp. In vitro effect of endothelin-1 on collagen and ADP-induced aggregation in human whole blood and platelet rich plasma. Thromb. Res. 1995; 77: 69–78.
- Joannides R., Haefeli W.E., Linder L. i wsp. Nitric oxide is responsible for flow-dependent dilatation of human peripheral conduit arteries in vitro. Circulation 1995; 91: 1314–1319.
- Kiowski W., Sutsch G., Hunziker P. i wsp. Evidence for endothelin-1-mediated vasoconstriction in severe chronic heart failure. Lancet 1995; 346: 732–736.
- Monge J.C. Neurohormonal markers of clinical outcome in cardiovascular disease: is endothelin the best one? J. Cardiovasc. Pharmacol. 1998; 32 (supl. 2): S36–S42.
- Pousset F., Isnard R., Lechat P. i wsp. Prognostic of plasma endothelin-1 in patients with chronic heart failure. Eur. Heart J. 1997; 18 (2): 254–258.
- Collucci W., Braunwald E. Pathophysiology of heart failure. W: Braunwald E., Zipes D.P., Libby P. red. Heart disease. A textbook of cardiovascular medicine. W.B. Saunders Company 2001; 503–533.