

Justyna Pedowska-Włoszek, Maciej Kostrubiec, Piotr Pruszczyk

Klinika Chorób Wewnętrznych i Kardiologii, Szpital Kliniczny Dzieciątka Jezus  
Kierownik: prof. dr hab. med. P. Pruszczyk

## Potencjalne znaczenie endoteliny u chorych z ostrą zatorowością płucną i przewlekłym zatorowo-zakrzepowym nadciśnieniem płucnym

Potential role of endothelin in patients with acute pulmonary embolism  
and chronic thromboembolic pulmonary hypertension

### Abstract

Endothelins (ET), a family of three peptides of strong vasoconstrictive properties, participate in the regulation of vascular tone and blood flow. The synthesis and degradation of the ET predominantly take place in the pulmonary vasculature. Elevated plasma ET levels were reported in various forms of arterial pulmonary hypertension including chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH). Moreover, clinical studies with nonselective ET receptor antagonist — bosentan reported improvement in functional class in patients with CTEPH. It has been suggested that endothelins may play an important role in acute pulmonary thromboembolism (APE). However, further studies are necessary to verify these observations. In the current paper we discuss a potential role of endothelins in CTEPH and APE.

**Key words:** endothelins, acute pulmonary embolism, chronic thromboembolic hypertension

**Pneumonol. Alergol. Pol. 2009; 77: 159–165**

### Streszczenie

Endoteliny (ET) to rodzina trzech białek o bardzo silnych właściwościach wazokonstrykcyjnych. ET biorą udział w regulacji napięcia ściany naczyń i przepływu krwi. Synteza oraz degradacja ET odbywa się głównie w drogach oddechowych i naczyniach płucnych. Badania kliniczne nad zastosowaniem niselektywnego antagonisty receptorów endotelinowych — bosentan — wykazały poprawę w klasie czynnościowej u pacjentów z zatorowo-zakrzepowym nadciśnieniem płucnym (CTEPH). Donoszono, że endoteliny mogą mieć znaczenie w ostrej zatorowości płucnej, jednakże pełna ocena ich roli wymaga dalszych badań. W niniejszym opracowaniu omawiamy potencjalne znaczenie endotelin u chorych z przewlekłym zakrzepowo-zatorowym nadciśnieniem płucnym oraz w ostrej zatorowości płucnej.

**Słowa kluczowe:** endoteliny, ostra zatorowość płucna, przewlekłe zatorowo-zakrzepowe nadciśnienie płucne

**Pneumonol. Alergol. Pol. 2009; 77: 159–165**

### Wstęp

Endoteliny (ET) są białkami o bardzo silnym działaniu naczynioskurczowym [1]. Tkanka płucna i naczynia płucne należą do jednych z najważniejszych miejsc ich działania. Obserwowano obec-

ność ET w popłuczynach oskrzelowo-pęcherzykowych w okresie zaostrzeń objawów astmy oskrzelowej [2]. Donoszono również o znamienym wzroście ET w surowicy pacjentów z astmą oskrzelową po prowokacji metacholiną, co wskazywało na rolę ET w patofizjologii astmy [3]. Nie tylko obserwo-

**Adres do korespondencji:** dr med. Justyna Pedowska-Włoszek, Szpital Kliniczny Dzieciątka Jezus, Centrum Leczenia Obrażeń w Warszawie, Klinika Chorób Wewnętrznych i Kardiologii, ul. Lindleya 4, 02-005 Warszawa, e-mail: [jpedowska@tlen.pl](mailto:jpedowska@tlen.pl)

Praca wpłynęła do Redakcji: 22.08.2008 r.  
Copyright © 2009 Via Medica  
ISSN 0867-7077

wano podwyższone stężenia endoteliny u chorych z tętniczym nadciśnieniem płucnym, stwierdzano znamienne dodatnią korelację pomiędzy naczyniowym oporem płucnym a stężeniami ET, ale także wykazano prognostyczne znaczenie stężenia endoteliny 1 w tej grupie chorych [4, 5]. Badania kliniczne nad zastosowaniem bosentanu — antagonisty receptorów endoteliny — wykazały poprawę tolerancji wysiłku chorych z tętniczym nadciśnieniem płucnym [6] oraz wydłużenie przeżycia w porównaniu z tak zwaną historyczną grupą kontrolną [7]. Wydłużenie przeżycia było zbliżone do efektu uzyskiwanego podczas dożylnego stosowania prostacykliny. Bosentan — zgodnie z wytycznymi Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC, *European Society of Cardiology*) z 2004 roku — jest zalecany do leczenia chorych z niewydolnością serca w III (klasa zaleceń Ia) i IV (klasa zaleceń IIa) klasie czynnościowej według skali NYHA (*New York Heart Association*) w przebiegu idiopatycznego tętniczego nadciśnienia płucnego lub tętniczego nadciśnienia płucnego związanego z chorobami tkanki łącznej [8]. W ostatnim okresie opublikowano wiele prac dotyczących potencjalnego znaczenia endoteliny u chorych z ostrą zatorowością płucną i przewlekłym nadciśnieniem płucnym o etiologii zatorowo-zakrzepowej.

### Endoteliny

Endoteliny (ET) należą do rodziny białek złożonych z 21 aminokwasów o bardzo silnym działaniu naczynioskurczowym [1]. Dotychczas wyodrębniono 3 izoformy ET, to jest ET-1, ET-2 oraz ET-3. Endotelina-1 pierwotnie wyizolowana z komórek śródbłonna aorty świni jest najsilniejszym opisanym dotychczas ludzkim wazokonstryktorem [9]. Poszczególne izoformy są kodowane przez 3 różne geny. ET-2 różni się od ET-1 aminokwasem w pozycji 2., a ET-3 od ET-1 — aminokwasem w pozycji 6. łańcucha polipeptydowego. Wszystkie izoformy zawierają 2 mostki dwusiarczkowe w pozycjach 1–15 i 3–11.

Izoformy endoteliny powstają z odpowiednich prekursorów. ET-1 jest początkowo wytwarzana jako pre-pro-polipeptyd złożony z 212 aminokwasów. Po odcięciu sekwencji aminokwasów przez peptydazę powstaje pro ET-1, a następnie peptyd złożony z 38 aminokwasów zwany Big ET-1 [10, 11]. W dalszej kolejności metaloproteaza ECE-1 (*endothelin converting enzyme*) tnie Big ET-1, tworząc aktywną 21-aminokwasową ET-1 (1–21). Alternatywnie ET-1 może również występować w 31-aminokwasowej formie aktywnej, która powstaje z Big ET-1 w wyniku działania chymazy (9–12).

Warto nadmienić, że wyodrębniono 5 różnych izoenzymów ECE (ECE 1a, ECE 1b, ECE 1c, ECE 2 oraz ECE 3), które są kluczowe w biosyntezie endoteliny [12].

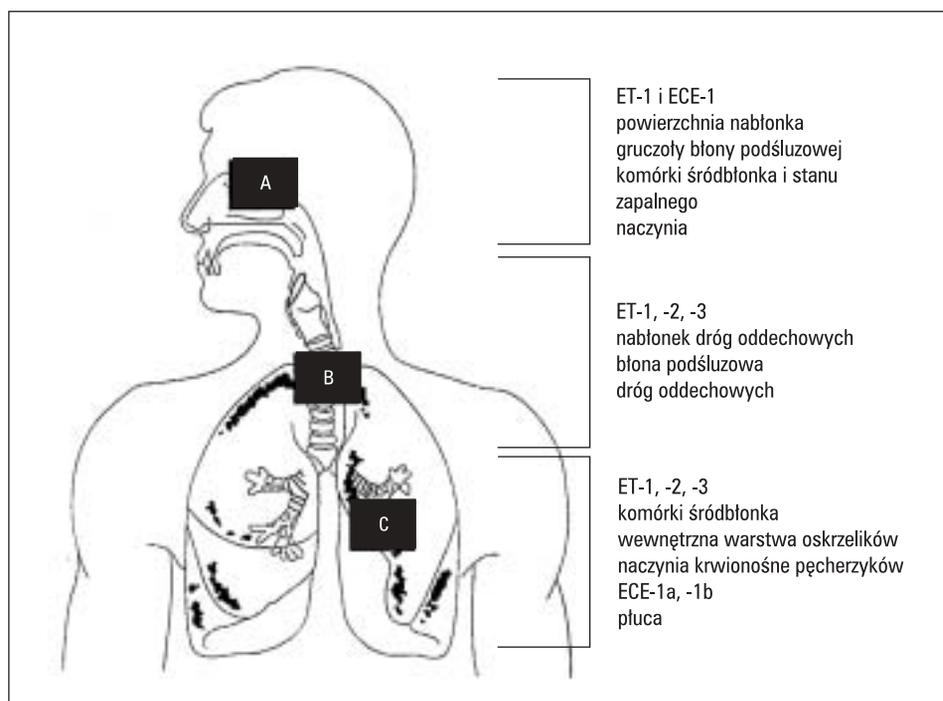
Endoteliny są produkowane przez różnego rodzaju komórki organizmu. Chociaż ET-1 występuje przede wszystkim w układzie oddechowym, jest produkowana również przez astrocyty w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN), komórkach endometrium, hepatocytach, komórkach mezangium nerek oraz komórkach Sertoliego. Z kolei ET-2 jest głównie produkowana w nerkach, jelitach oraz — w niewielkich ilościach — w miokardium, łożysku i moczowodach. ET-3, podobnie jak ET-1, krąży w osoczu i w wysokim stężeniu znajduje się w tkance mózgowej [10]. Warto wspomnieć, że ET-1 nie jest gromadzona w ziarnistościach komórek, czas półtrwania mRNA dla ET-1 wynosi około 15–20 minut, a czas półtrwania samej ET-1 w osoczu — około 4–7 minut. Fizjologicznie ET-1 jest głównie wydzielana na drodze parakrynej w kierunku błony podstawnej naczyń, a nie bezpośrednio do ich światła.

Bodźcami do produkcji i wydzielania endoteliny są: hipoksemia, bodźce mechaniczne, hiperosmolarność osocza, adrenalina, angiotensyna II, insulina, wazopresyna, kortyzol, interleukina 1 (IL-1), transformujący czynnik beta (TGF $\beta$ ), trombina, endotoksyny, oksydowany LDL, glukoza oraz sygnały przekazywane przez molekuly adhezyjne.

Inhibitorami produkcji i wydzielania ET są: tlenek azotu, prostacykliny, heparyna, przedsionkowy peptyd natiuretyczny (ANP), mózgowy peptyd natiuretyczny (BNP) oraz estrogeny [13–15].

Endoteliny są peptydami o bardzo silnych właściwościach naczynioskurczowych, jednak stymulując produkcję tlenku azotu, pośrednio mogą potencjalnie działać naczyniorozszerzająco. Uczestniczą także w skurczu oskrzeli [16], proliferacji komórek [17] oraz procesach włóknienia. Ponadto stymulują agregację i adhezję płytek [18], migrację leukocytów oraz działają inotropowo i chronotropowo dodatnio. ET zwiększają wydzielanie aldosteronu, adrenokortykotropiny (ACTH), żeńskich hormonów płciowych [13–15], a także modulują odpowiedź zapalną przez aktywację neutrofilów i wzrost produkcji pro-zapalnych cytokin [18]. ET mogą również wpływać na progresję nowotworu, między innymi regulując proliferację i migrację komórek nowotworowych [19].

Lokalizację ECE, Big ET oraz aktywnych form ET w układzie oddechowym przedstawia rycina 1. Identyfikacja tych elementów stanowi klucz do zrozumienia roli, jaką odgrywają ET w patofizjologii tego układu.



**Rycina 1.** Rozmieszczenie miejsc ekspresji i produkcji endoteliny w układzie oddechowym (zmodyfikowane). Na podstawie: Pulmonary Pharmacology & Therapeutics 1998; 11: 79–88

**Figure 1.** Distribution of endothelins gene expression and endothelins production in the respiratory system. Pulmonary Pharmacology & Therapeutics 1998; 11: 79–88 (modified)

## Receptory endoteliny

Opisano liczne podtypy receptorów: ET A1, ET A2, ET B1, ET B2, ET C [20]. Wszystkie trzy izoformy endoteliny wiążą się z przynajmniej dwoma typami receptorów: ET A i ET B. ET-1 wykazuje 10 razy silniejsze powinowactwo z receptorami ET A niż ET-3. Wszystkie podtypy endoteliny wykazują takie samo powinowactwo w stosunku do receptorów ET B. Receptory typu A odpowiedzialne są głównie za czynność naczynioskurczową ET [21]; przede wszystkim są zlokalizowane na komórkach mięśni gładkich naczyń oraz na kardiomiocytach, występują także na komórkach nabłonka tchawicy. Wtórnymi przekazywanymi dla ET są trójfosfoinozytyl (IP3) i diacyloglicerol (DAG). Pobudzenie receptora A prowadzi do mobilizacji wewnątrzkomórkowej puli jonów  $Ca^{2+}$  [10]. Płuca i śródbłonek naczyń płucnych wydają się kluczowymi narządami w metabolizmie endoteliny 1. W badaniach na modelu zwierzęcym wykazano, że podczas jednorazowego przejścia przez krążenie płucne z krwi usuwane jest 50% krążącej endoteliny. W klirensie ET uczestniczą głównie receptory ET B [22].

ET w układzie oddechowym wykazuje silne działanie wazokonstrykcyjne poprzez stymulację zarówno receptorów ET A, jak i ET B [23, 24]. Ustalono, że blokada obu typów receptorów skutkuje

silniejszym efektem hamującym wazokonstrykcję niż blokada jednego tylko typu receptorów [24, 25]. Ponadto ET w tkance płucnej wykazuje umiarkowane właściwości wazodylatacyjne. Stymulacja receptorów ET B skutkuje uwolnieniem czynników rozszerzających naczynia, takich jak tlenek azotu (NO) i prostacykliny (prostaglandyna  $I_2$ ) [26, 27]. W warunkach fizjologii receptory ET B nie uczestniczą w regulacji napięcia naczyń płucnych, ale w sytuacji wzrostu ciśnienia w naczyniach płucnych receptory ET B, stymulowane przez małe stężenia ET-1, powodują wazodylację. W przypadku dużych stężeń ET 1 receptory ET B wywołują silną wazokonstrykcję [23]. ET w układzie oddechowym za pośrednictwem receptorów ET A i ET B jest również odpowiedzialna za remodeling naczyń (proliferyacja komórek mięśni gładkich) [28]. Ponadto ET, aktywując receptory ET B, powoduje proliferację komórek śródbłonna [29].

## Ostra zatorowość płucna (ZP)

Śmiertelność w przebiegu ZP waha się od około 1% w grupie chorych stabilnych hemodynamicznie, bez przeciążenia prawej komory w ocenie echokardiograficznej, do ponad 30% w grupie chorych z masywną klinicznie ZP, to jest we wstrząsie lub z hipotonią [30]. Główną przyczyną

zgonu w ostrej masywnej ZP jest nagły wzrost oporu naczyń płucnych i w konsekwencji ostra niewydolność prawej komory serca [31]. ZP często prowadzi do ostrej hipoksemii, a — jak wspomniano — hipoksemia jest istotnym bodźcem do syntezy endoteliny.

Wielokrotnie podkreślano, że wzrost naczyniowego oporu płucnego zależy nie tylko od stopnia zamknięcia skrzeplinami naczyń płucnych, ale również od skurczu naczyń wywołanego przez aktywację neurohumoralną [31, 32]. Obserwacje te mogą sugerować potencjalne znaczenie endoteliny u chorych z ZP. Jednakże dotychczas opublikowano zaledwie kilka badań nad rolą układu endotelin oraz nad zastosowaniem antagonistów receptora endotelinowego w ostrej zatorowości płucnej.

Sofia i wsp. [33] porównali stężenia endoteliny u 10 pacjentów z ZP, 9 chorych z ostrym urazem płuc i 12 zdrowych ochotników. Obserwowali występujące w ciągu pierwszych 6 godzin od ostrego epizodu zaburzenia w metabolizmie endoteliny u pacjentów z ostrą zatorowością płucną lub urazem płuca. W pomiarze metodą radioimmunologiczną ET w krwi żyłnej, tętniczej i w moczu stosunek stężenia ET we krwi tętniczej do stężenia we krwi żyłnej u chorych z ZP był istotnie wyższy niż u zdrowych ochotników ( $7,52 \pm 1,24$  vs.  $4,53 \pm 0,50$  pg/ml;  $p = 0,0001$ ), przy porównywalnych wartościach tego wskaźnika u pacjentów z ZP i ostrym urazem płuc ( $7,52 \pm 1,24$  vs.  $8,54 \pm 0,11$ ;  $p = 0,3$ ). Wydalanie ET w 24-godzinnej zbiorce moczu było istotnie wyższe u pacjentów z ZP ( $120,50 \pm 27,36$  ng/24 h) i ostrym urazem płuc ( $135,80 \pm 21,60$  ng/24 h) w porównaniu z grupą zdrowych ochotników ( $68,33 \pm 9,31$  ng/24 h,  $p = 0,0001$ ). Warto podkreślić, że klirens nerkowy ET był we wszystkich trzech grupach podobny. Obserwacje te wiążano z podwyższonym wydzielaniem głównie ET-1, jak również postulowano zaburzenia płucnego klirensu endoteliny. Autorzy badania sugerowali, że na podwyższony poziom ET u pacjentów z ostrą zatorowością płucną mają wpływ patofizjologiczne zjawiska, jak zmiany stężenia trombiny — głównego czynnika w patogenezie zatorowości i silnego symulatora wydzielania endoteliny [34]. Z badań na modelu zwierzęcym wynika, że endotelina zwiększa ekspresję czynnika von Willebranda (vWF) — białka odpowiedzialnego za naczyniowe przyleganie płytek podczas formowania skrzepu [35].

Dschietzig i wsp. zaobserwowali, że Big ET, czyli bezpośredni prekursor ET-1, była uwalniana podczas powietrznego zatoru płuc, a jej konwersja do ET w tkance serca powodowała skurcz naczyń wieńcowych [36]. Wzmoczone uwalnianie ET-1, Big

ET-1 oraz tromboksanu podczas powietrznego zatoru płuc obserwowano również w doświadczeniach przeprowadzonych na świniaach [37]. Wyniki tych badań wskazują na trwałe pogarszanie natlenowania podczas powietrznego zatoru płuc, które prawdopodobnie wynika ze stopniowego wzrostu stężenia ET-1 we krwi. Uzasadniona wydaje się sugestia, że peptyd ten znacząco przyczynia się do rozwoju hipoksemii. Zaobserwowano nagły wzrost średniego ciśnienia w tętnicy płucnej z trwałym obniżeniem ciśnienia parcjalnego tlenu we krwi, podczas gdy rzut serca i ciśnienie tętnicze systemowe nie uległy zmianie. Może to wynikać z uwalniania ET w różnych miejscach — zarówno w drogach oddechowych, jak i w naczyniach płucnych.

Podobnych obserwacji na modelu zwierzęcym ostrej zakrzepowej zatorowości płucnej dokonał Tsang i wsp. [38]. W wyniku zatoru tętnic płucnych stwierdzano około 2,5-krotny wzrost ciśnienia tętniczego w łożysku płucnym. Następnie w ciągu 8 godzin obserwacji odnotowano stałe podwyższenie ciśnienia tętniczego w naczyniach płucnych, podczas gdy rzut serca istotnie się nie zmieniał. Sugerowano, że antagoniści receptora endotelinowego mogą zmniejszać nasilenie zaburzeń hemodynamicznych występujących podczas ZP. Lee i wsp. [39] obserwowali na modelu ostrej skrzeplinowej zatorowości płuc u psów wpływ antagonisty receptora ETA (ZD2574 10 mg/kg, dożylnie) na opór płucny. W embolizowanych płucach zauważono wzrost ekspresji mRNA dla prepro-ET-1 oraz peptydu ET-1 w mięśniówce tętnic płucnych w porównaniu ze zdrowym płucem ( $1,3 \pm 0,21$  vs.  $0,5 \pm 0,13$ ,  $p = 0,01$ ). Po podaniu ZD2574 wystąpił istotny spadek ciśnienia w tętnicy płucnej ( $21 \pm 1$  vs.  $28 \pm 3$ ,  $p < 0,05$ ), płucnego oporu naczyniowego ( $6,0 \pm 0,22$  vs.  $13,0 \pm 0,99$ ,  $p < 0,05$ ) oraz zwiększenie rzutu serca ( $1,8 \pm 0,1$  vs.  $2,5 \pm 0,2$ ,  $p < 0,05$ ). Warto podkreślić, że ten selektywny antagonist nie powodował hipotensji i nie nasilał hipoksemii. Korzystny wpływ ZD2574 zależał głównie od hamowania wazokonstrykcji wywołanej ET-1. Autorzy badania sugerowali, że wzrost rzutu serca może wynikać ze zmniejszenia obciążenia prawej komory przez rozszerzenie łożyska płucnego. Powyższe obserwacje skłaniają do wniosku, że ET-1 powoduje w skrzeplinowym zatorze płuc skurcz naczyń płucnych, ale również potencjalnie i kardiodepresję. W pracy Dschietzig i wsp. [36] stwierdzono, że w wyniku wzrostu ciśnienia w tętnicy płucnej do 25 mm Hg u zwierząt doświadczalnych dochodziło do zmniejszenia przepływu przez tętnice wieńcowe do  $89 \pm 7\%$  przepływu wyjściowego, a następnie do zaburzeń

kurczliwości mięśnia serca. Te zjawiska patofizjologiczne były najpewniej związane ze wzrostem stężenia endoteliny.

W kolejnych badaniach na tym samym zwierzęcym modelu zatorowości skrzeplinowej [40] oceniano wpływ terapii skojarzonej, to jest antagonisty receptora ET-A ZD2574 w połączeniu z inhalacją tlenu azotu (NO). Porównywano parametry hemodynamiczne i wymiany gazowej między grupą leczoną inhalacją NO a grupą otrzymującą ponadto ZD2574. Hipotetycznie terapia skojarzona może mieć efekt addycyjny poprzez różny mechanizm działania NO i antagonisty receptora ETA w obniżaniu oporu łożyska płucnego. Zaobserwowano znaczącą poprawę warunków hemodynamicznych w ostrej skrzeplinowej zatorowości płucnej w grupie zwierząt otrzymującej terapię skojarzoną w porównaniu z grupą leczoną tylko tlenkiem azotu. Otóż większy był rzut serca ( $9,2 \pm 0,4$  vs.  $2,5 \pm 0,3$ ,  $p < 0,05$ ), niższy PVR ( $4,9 \pm 0,5$  vs.  $6,1 \pm 0,6$ ,  $p < 0,05$ ), ale średnie ciśnienie w tętnicy płucnej było porównywalne w obu grupach. Efekt nagłego odstawienia NO (NO rebound), opisywany jako znaczne pogorszenie parametrów hemodynamicznych i wymiany gazowej, był mniejszy w grupie leczonej inhalacjami NO i wlewem antagonisty receptorów ET A. Nie odnotowano znaczących różnic w ocenianych parametrach wymiany gazowej pomiędzy tymi dwiema grupami.

Wpływ leczenia nioselektywnym antagonistą ET na zmiany hemodynamiczne występujące podczas eksperymentalnej zatorowości płuc wywołanej zatorą powietrzną u psów opisali Tanus-Santos i wsp. [41]. Stwierdzono ustąpienie nadciśnienia płucnego i hamowanie produkcji tromboxanu TX-A2 w zatorze powietrznym. Mniej nasilone zmiany hemodynamiczne i niskie poziomy TX-B2 w APAE w grupie leczonej nioselektywnym antagonistą (PD 145065) potwierdzają wcześniejsze obserwacje, że ET-1 stymuluje produkcję TX-A2. Autorzy we wnioskach sugerowali, że blokada receptorów ET B, odpowiedzialnych za płucny klirens ET-1, przy zastosowaniu nioselektywnego antagonisty może niekorzystnie podwyższać poziom krążącej ET-1, powodując wazokonstrykcję łożyska płucnego przez receptory ET A.

Należy podkreślić, że zmiany patofizjologiczne zachodzące podczas zatorowości powietrznej mogą się znacząco różnić od tych obserwowanych podczas zatorowości skrzeplinowej. Jednakże zahamowanie przepływu krwi w łożysku płucnym i uwolnienie wazoaktywnych mediatorów, takich jak serotonina, histamina, tromboxan A2 i ET-1, a w konsekwencji zwiększony opór naczyń występuje w obydwu stanach.

Większość wyżej wymienionych badań koncentruje się wokół zaburzeń hemodynamicznych występujących podczas masywnej ZP. Jednakże Tsang i wsp. [42] opublikowali ostatnio pracę, w której oceniano wpływ nioselektywnego antagonisty receptorów ET — tazosentan — na wentylację i perfuzję w eksperymentalnej zatorowości skrzeplinowej u świni. W grupie otrzymującej tazosentan w porównaniu z grupą kontrolną odnotowano zmniejszenie nadciśnienia płucnego oraz umiarkowany spadek systemowego ciśnienia tętniczego zależny od dawki leku. Nie obserwowano natomiast znaczących różnic między tymi grupami w zakresie parametrów wymiany gazowej. Autorzy pracy wnioskują, że główną przyczyną hipoksemii w zatorowości skrzeplinowej jest mechaniczne skierowanie miejscowego przepływu krwi do naczyń zajętych w mniejszym stopniu przez skrzepliny i w konsekwencji powstawanie fragmentów płuca o niskim stosunku wentylacji do perfuzji (VA/Q), a skurcz naczyń płucnych ma znacznie mniejsze znaczenie.

### **Przewlekłe zatorowo-zakrzepowe nadciśnienie tętnicze (CTEPH)**

Przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne (CTEPH, *chronic thromboembolic pulmonary hypertension*) wynika między innymi z mechanicznego zamknięcia łożyska płucnego przez zorganizowane skrzepliny. Najczęściej CTEPH jest odległym powikłaniem ZP, po której nie nastąpiła pełna rekanalizacja tętnic płucnych [43]. Donoszono, że pomimo leczenia przeciwzakrzepowego resztkowe skrzepliny tętnic płucnych mogą być stwierdzone u około 50% chorych po przebytych pierwszym epizodzie ZP [44]. Z kolei u około 1–2% chorych skrzepliny te mogą istotnie zwęzać naczynia, powodując podwyższenie oporu płucnego. Zwężenie tętnic płucnych powoduje redystrybucję przepływu krwi i nadmierny przepływ w naczyniach bez skrzeplin. Prowadzi to do postępującego uszkodzenia zdrowych (nieobjętych zatorowością) naczyń i w konsekwencji tętnice ulegają przebudowie z wytworzeniem zmian spłotowatych, podobnych do występujących w tętnicznym nadciśnieniu płucnym. U pacjentów z CTEPH obserwowano podwyższone stężenia ET w osoczu [45]. Bauer i wsp. [46] opisali nadekspresję genu dla receptora endotelinowego ET B z jednoczesnym wzrostem osoczkowego stężenia ET-1 u chorych przed trombandarterektomią z powodu zakrzepowo-zatorowego nadciśnienia płucnego.

Obserwowane podobieństwa między idiopatycznym tętnicznym nadciśnieniem płucnym

a CTEPH doprowadziły do próby zastosowania antagonistów receptorów endotelinowych u tych chorych [47].

Bonderman i wsp. [48] ocenili 16 pacjentów z nieoperacyjnym CTEPH, którym przez 6 miesięcy podawano bosentan: początkowo w dawce  $2 \times 62,5$  mg przez 4 tygodnie, a następnie dążono do dawki docelowej  $2 \times 125$  mg na dobę. Stwierdzono poprawę klasy czynnościowej w skali NYHA u 11 pacjentów, znaczącą poprawę w 6-minutowym teście marszu ( $239 \pm 131$  m vs.  $391 \pm 110$ ,  $p = 0,01$ ) oraz redukcję stężenia pro-BNP w osoczu ( $3,365 \pm 2,923$  vs.  $1,755 \pm 1,812$  pg/ml,  $p = 0,01$ ). Hughes i wsp. [49] u 28 pacjentów z CTEPH leczonych przez rok bosentanem odnotowali znaczącą poprawę w 6-minutowym teście marszu ( $49 \pm 8$  m), klasie czynnościowej, wskaźnikach sercowych ( $+0,2 \pm 0,07$  L·min<sup>-1</sup>·m<sup>-2</sup>) oraz całkowitym oporze płucnym ( $139 \pm 42$  dyn·s·cm<sup>-5</sup>). Wstępne wyniki randomizowanego badania *Bosentan Effects in Inoperable Forms of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension* (BENEFIT) u chorych z nieoperacyjnymi postaciami CTEPH wykazują na znaczące obniżenie naczyniowego oporu płucnego (PVR, *pulmonary vascular resistance*) po 16 tygodniach leczenia bosentanem w porównaniu z grupą z placebo. Nie odnotowano różnic w 6-minutowym teście marszu w obu grupach [50].

### Podsumowanie

Endotelina, działając naczynioskurczowo oraz stymulując proliferację komórek mięśni gładkich i komórek śródbłonna naczyń, odgrywa istotną rolę w patogenezie tętniczego nadciśnienia płucnego zarówno idiopatycznego, jak i związanego z chorobami tkanki łącznej, a także przewlekłego nadciśnienia o etiologii zatorowo-zakrzepowej. Donoszono, że aktywacja neurohormonalna może mieć istotne znaczenie w patogenezie zatorowości skrzeplinowej. Badania eksperymentalne wskazywały, że endoteliny mogą mieć również znaczenie w ostrej skrzeplinowej zatorowości płucnej. Jednakże pełna ocena ich znaczenia i możliwości stosowania blokerów receptorów ET w CTEPH wymaga dalszych badań.

### Piśmiennictwo

1. Masaki T. The discovery of endothelins. *Cardiovasc. Res.* 1998; 39: 530–533.
2. Gawlik R., Ziara D., Rogala E., Pluskiewicz W. Zawartość endoteliny-1 w popłuczynach oskrzelowo-pęcherzykowych u chorych na wybrane choroby dróg oddechowych. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 1997; 65: 333–337.
3. Passowicz-Muszyńska E., Jankowska R., Szeliga W. Stężenia endoteliny w surowicy chorych na astmę oskrzelową atopową. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 1999; 67: 17–21.

4. Stewart D.J., Levy R.D., Cernacek P., Langleben D. Increased plasma endothelin-1 in pulmonary hypertension: marker or mediator of disease? *Ann. Intern. Med.* 1991; 114: 464–469.
5. Montani D., Souza R., Binkert C. i wsp. Endothelin-1/ endothelin-3 ratio a potential prognostic factor of pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2007; 131: 101–108.
6. Humbert M., Barst R.J., Robbins I.M. i wsp. Combination of bosentan with epoprostenol in pulmonary arterial hypertension: BREATHE-2. *Eur. Respir. J.* 2004; 24: 353–359.
7. McLaughlin V.V., Sitbon O., Badesch B.D. i wsp. Survival with first-line bosentan in patients with primary pulmonary hypertension. *Eur. Respir. J.* 2005; 25: 244–249.
8. Galie N., Torbicki A., Barst R. i wsp. Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. The Task Force on Diagnosis and Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension of the European Society of Cardiology. *Eur. Heart J.* 2004; 25: 2243–2278.
9. Yanagisawa M., Kurihara H., Kimura S. i wsp. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature* 1988; 322: 411–415.
10. Levin ER. Endothelins. *N. Engl. J. Med.* 1982; 306: 1326–1331.
11. Blais V., Fugere M., Denault J.B., Klarskov K., Day R., Leduc R. Processing of proendothelin-1 by members of the subtilisin-like pro-protein convertase family. *FEBS Lett* 2002; 524: 43.
12. Battistini B., Dussault P. Biosynthesis, distribution and metabolism of endothelins in the pulmonary system. *Pulm. Pharm. & Therap.* 1998; 11: 79–88.
13. Goto K. Basic and therapeutic relevance of endothelin-mediated regulation. *Biol. Pharm. Bull.* 2001; 24: 1219–1230.
14. Galie N., Manes A., Branzi A. The endothelin system in pulmonary arterial hypertension. *Cardiovasc. Res.* 2004; 61: 227–237.
15. Attina T., Cambridge R., Newby D.E., Webb D.J. Endothelin antagonism in pulmonary hypertension, heart failure and beyond. *Heart* 2005; 91: 825–831.
16. Macquin-Mavier L., Levame M., Istin N., Harf A. Mechanisms of endothelin-mediated bronchoconstriction in the guinea pig. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1989; 250: 740–745.
17. Shichiri M., Kato H., Marumo F., Hirata Y. Endothelin-1 as an autocrine/paracrine apoptosis survival factor for endothelial cells. *Hypertension* 1997; 30: 1198–1203.
18. Thiemeermann C., Lidbury P.S., Thomas G.R., Vane J.R. Endothelin-1 releases prostacyclin and inhibits ex vivo platelet aggregation in the anesthetized rabbit. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1989; 13: (suppl. 5): 138–141.
19. Grant K., Loizidou M., Taylor I. Endothelin-1: a multifunctional molecule in cancer. *Br. J. Cancer* 2003; 88: 163–166.
20. Karne S., Jayawickreme C.K., Lerner M.R. Cloning and characterization of an endothelin-3 specific receptor (ETC receptor) from *Xenopus laevis* dermal melanophores. *J. Biol. Chem.* 1993; 268: 19126–19133.
21. Goldie R.G. Endothelin receptor or subtypes: Distribution and function in the lung. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 1998; 11: 89–95.
22. Dupuis J., Stewart D.J., Cernacek P., Gosselin G. Human pulmonary circulation is an important site for both clearance and production of endothelin-1. *Circulation* 1996; 94: 1578–1584.
23. Dupuis J., Hoepfer M. Endothelin receptor antagonists in pulmonary arterial hypertension. *Eur. Respir. J.* 2008; 31: 407–415.
24. Sauvageau S., Thorin E., Caron A., Dupuis J. Endothelin-1 induced pulmonary vasoreactivity is regulated by ET A and ET B receptor interactions. *J. Vasc. Res.* 2007; 44: 375–381.
25. Sauvageau S., Thorin E., Caron A., Dupuis J. Evaluation of endothelin-1-induced pulmonary vasoconstriction following myocardial infarction. *Exp. Biol. Med.* (Maywood) 2006; 231: 840–846.
26. Hirata Y., Emori T., Eguchi S., Kanno K., Imai T., Ohta K., Marumo F. Endothelin receptor subtype B mediates synthesis of nitric oxide by cultured bovine endothelial cells. *J. Clin. Invest.* 1993; 91: 1367–1373.
27. Lal H., Woodward B., Williams K.I. Investigation of the contributions of nitric oxide and prostaglandins to the actions of endothelins and sarafotoxin 6 in rat isolated perfused lungs. *Br. J. Pharmacol.* 1996; 118: 1931–1938.
28. Davie N., Haleen S.J., Upton P.D. i wsp. ET A and ET B receptors modulate the proliferation of human pulmonary artery smooth muscle cells. *Am. J. Resp. Crit. Care Med.* 2002; 165: 398–405.
29. Hoher B., Schwarz A., Fagan K.A. i wsp. Pulmonary fibrosis and chronic lung inflammation in ET-1 transgenic mice. *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* 2000; 23: 19–26.
30. Goldhaber S.Z., Elliott C.G. Acute pulmonary embolism, part II: risk stratification, treatment, and prevention. *Circulation* 2003; 108: 2834–2838.

31. Goldhaber S.Z., Elliott C.G. Acute pulmonary embolism: part I: epidemiology, pathophysiology, and diagnosis. *Circulation* 2003; 108: 2726–2729.
32. Gurewich V., Cohen M.L., Thomas D.P. Humoral factors in massive pulmonary embolism: an experimental study. *Am. Heart J.* 1968; 76: 784–794.
33. Sofia M., Faraone S., Alifano M. i wsp. Endothelin abnormalities in patients with pulmonary embolism. *Chest* 1997; 111: 544–549.
34. Schini V.B., Hendrickson H., Heublein D.M. i wsp. Thrombin enhances the release of endothelin from cultured porcine aortic endothelial cells. *Eur. J. Pharmacol.* 1989; 165: 333–334.
35. Halim A., Kanayama N., El Maradny E. i wsp. Endothelin-1 increased immunoreactive von Willebrand factor in endothelial cells and induced microthrombosis in rats. *Thromb Res.* 1994; 76: 71–78.
36. Dschietzig T., Laule M., Alexiou K., Schror K., Baumann G., Stangl K. Coronary constriction and consequent cardiodepression in pulmonary embolism are mediated by pulmonary big endothelin and enhanced in early endothelial dysfunction. *Crit. Care Med.* 1998; 26: 510–517.
37. Simon M., Battistini B., Kim Y., Tsang J. Plasma levels of endothelin-1, big endothelin-1 and thromboxane following acute pulmonary air embolism. *Resp. Physiol. Neurobiol.* 2003; 138: 97–106.
38. Tsang J., Battistini B., Dussault P., Stewart K., Qayumi K. Biphasic release of immunoreactive endothelins following acute pulmonary thromboembolism. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2000; 36: 221–224.
39. Lee J.H., Chun Y.C., Lee I.C. i wsp. Pathogenic role of endothelin 1 in hemodynamic dysfunction in experimental acute pulmonary thromboembolism. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164: 1282–1287.
40. Lee J.H., Kim S., Park B.H. i wsp. The effect of a combination of inhaled nitric oxide and an endothelin A-receptor antagonist on hemodynamic dysfunction in experimental acute pulmonary thromboembolism. *Lung* 2005; 183: 139–149.
41. Tanus-Santos J.E., Gordo W.M., Udelsmann A., Cittadino M.H., Moreno H. Nonselective endothelin-receptor antagonism attenuates hemodynamic changes after massive pulmonary air embolism in dogs. *Chest* 2000; 118: 175–179.
42. Tsang J., Lamm W., Neradilek B., Polissar N.L., Hlastala M.P. Endothelin receptor blockade does not improve hypoxemia following acute pulmonary thromboembolism. *J. Appl. Physiol.* 2007; 102: 762–771.
43. Torbicki A., Kurzyńska M. Nadciśnienie płucne. W: Szczeklik A. (red.). *Choroby wewnętrzne. Medycyna Praktyczna.* 2006; 351–359.
44. Kaczyńska A., Kostrubiec M., Pacho R., Kunikowska J., Pruszczyk P. Elevated d-dimer concentration identifies patients with incomplete recanalization of pulmonary artery thromboemboli despite 6 months anticoagulation after first episode of APE. *Thromb Res.* 2008; 122: 21–25.
45. Reesink H.J., Lutter R., Kloek J.J. i wsp. Hemodynamic correlates of endothelin-1 in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur. Respir. J.* 2004; 24: 110.
46. Bauer M., Wilkens H., Langer F., Schneider S.O., Lausberg H., Schafers H.J. Selective upregulation of endothelin B receptor gene expression in severe pulmonary hypertension. *Circulation* 2002; 105: 1034–1036.
47. Bresser P., Pepke-Zaba J., Jais X., Humbert M., Hoeper M.M. Medical therapies for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2006; 3: 594–600.
48. Bonderman D., Nowotny R., Skoro-Sajer N. i wsp. Bosentan therapy for inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest* 2005; 128: 2599–2603.
49. Hughes R.J., Jais X., Bonderman D. i wsp. The efficacy of bosentan in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a 1-year follow-up study. *Eur. Respir. J.* 2006; 28: 138–143.
50. Jais X., Ghofrani A., Hoeper M.M. i wsp. Bosentan for inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): A randomized, placebo-controlled trial — BENEFIT. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007; 175: A896.