

## Wartość rokownicza jednorazowego oznaczenia prekursora endoteliny-1 u chorych z zaawansowaną niewydolnością serca



The prognostic value of endothelin-1 precursor in patients with advanced chronic heart failure

Jolanta Nowak<sup>1</sup>, Piotr Rozentryt<sup>1</sup>, Tadeusz Zębik<sup>1</sup>, Anna Majkusiak<sup>1</sup>, Ewa Uszok-Stenzel<sup>1</sup>, Piotr Buchta<sup>1</sup>, Ilona Skoczylas<sup>1</sup>, Beata Spinczyk<sup>1</sup>, Lech Poloński<sup>1</sup>, Marian Zembala<sup>2</sup>

<sup>1</sup>III Katedra i Oddział Kliniczny Kardiologii, Śląska Akademia Medyczna, Śląskie Centrum Chorób Serca, Zabrze

<sup>2</sup>Katedra i Oddział Kliniczny Kardiochirurgii i Transplantologii, Śląska Akademia Medyczna, Śląskie Centrum Chorób Serca, Zabrze

Kardiochirurgia i Torakochirurgia Polska 2005; 2 (4): 70–77

### Streszczenie

**Wstęp:** Wyniki przeprowadzanych w ostatnich latach badań wskazują na przydatność kliniczną oznaczania prekursora endoteliny-1 (BET-1) u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca (CHF – *chronic heart failure*). Jego wartość rokownicza w tej grupie chorych wydaje się szczególnie interesująca. Większość badań dotyczyła zmian stężenia BET-1 podczas rocznej obserwacji.

**Cel:** Celem pracy było określenie wartości jednorazowego oznaczenia BET-1 w przewidywaniu progresji niewydolności serca lub zgonu w okresie 3 lat u chorych w zaawansowanym stadium CHF.

**Materiał i metody:** W badaniu uczestniczyło 57 osób z zespołem CHF (52 mężczyzn i 5 kobiet w wieku 46±7 lat z frakcją wyrzutową lewej komory 23±5%). Ich klasę czynnościową ustalono zgodnie z kryteriami Nowojorskiego Towarzystwa Kardiologicznego (NYHA). W klasie II znalazło się 19 chorych, w NYHA III – 28 chorych, a w NYHA IV – 10 chorych. Pacjentów z CHF, u których w trakcie hospitalizacji przeprowadzono badanie BET-1, objęto 3-letnią obserwacją kliniczną. Pierwotnym punktem końcowym obserwacji był zgon ze wszystkich przyczyn. Za wtórny punkt końcowy uznano konieczność transplantacji serca w trybie pilnym na skutek progresji niewydolności serca. W grupie kontrolnej znalazło się 18 zdrowych ochotników, dobranych pod względem płci i wieku. U wszystkich chorych wykonano badanie echokardiograficzne (zgodnie z zaleceniami Amerykańskiego Towarzystwa Echokardiograficznego), inwazyjnie zbadano ciśnienie w jamach prawego serca i pojem-

### Abstract

**Introduction:** It was previously reported that in patients with chronic heart failure (CHF) the plasma level of the endothelin-1 precursor (BET-1) is increased and associated with poor prognosis.

**Aim:** The aim of the study was to assess the role of BET-1 as a predictive marker of death or urgent transplantation in patients with CHF in 3-year observation.

**Material and methods:** Fifty seven patients with systolic CHF (52 men and 5 women, mean age 46±7 years; New York Heart Association [NYHA] class: 19-class II, 28-class III, 10-class IV) were enrolled. Mean left ventricular ejection fraction in HF patients was 23±5%. The study endpoint was performed at 3-years. Patients were subsequently stratified into those who died (n=22), received a heart transplantation (n=16) or survived (n=19). The control group consisted of 18 healthy volunteers. Plasma levels of BET-1 were analyzed in both groups, whereas basic echocardiography, standard right heart pressure measurements, peak oxygen consumption were evaluated in the study group alone.

**Results:** Patients with CHF showed a significantly higher BET-1 concentration (median 6.3 fmol/ml, upper quartile – 7.8, lower – 4.3), as compared with the control group (median – 3.9 fmol/ml, upper quartile – 4.5, lower 3.0, p=0.002). Patients with moderate and severe CHF (NYHA III and IV) had significantly greater BET-1 values than did those with NYHA II (p<0.05). BET-1 concentration correlated positively with uric acid and CRP and negatively with peak oxygen consumption.

**Adres do korespondencji:** dr med. Jolanta Nowak, III Katedra i Oddział Kliniczny Kardiologii, Śląska Akademia Medyczna, Śląskie Centrum Chorób Serca, ul. Szpitalna 2, 41-800 Zabrze, tel. +48 32 273 26 79.

ność minutową oraz oznaczono szczytowe zużycie tlenu w tętnie wysiłkowym.

**Wyniki:** Stężenie BET-1 było znacząco wyższe w grupie chorych z CHF (mediana – 6,3 fmol/ml, górny kwartyl – 7,8, dolny – 4,3) niż w grupie kontrolnej (mediana – 3,9 fmol/ml, górny kwartyl – 4,5, dolny 3,0;  $P = 0,002$ ). Chorzy zakwalifikowani do klas NYHA III i IV mieli wyższe wartości BET-1 niż zaliczeni do klasy czynnościowej NYHA II. Stężenie BET-1 korelowało dodatnio ze stężeniem kwasu moczowego i białka ostrej fazy (CRP), a ujemnie ze szczytowym zużyciem tlenu. Analiza wieloczynnikowa nie wykazała wartości prognostycznej BET-1 w 3-letniej obserwacji klinicznej chorych z CHF, natomiast średnia wartość ciśnienia w tętnicy płucnej i stężenie sodu miały znaczenie rokownicze.

**Wnioski:** Uzyskane rezultaty sugerują, iż w 3-letniej obserwacji chorych z CHF jednorazowa ocena stężenia BET-1 nie ma znaczenia w przewidywaniu zgonu, czy konieczności transplantacji serca ze wskazań pilnych, może natomiast stanowić przydatny wskaźnik oceny stopnia zaawansowania CHF.

**Słowa kluczowe:** prekursor endoteliny-1, przewlekła niewydolność serca, rokowanie

## Wstęp

Wyniki badań zgodnie potwierdzają, iż chorzy z niewydolnością serca mają podwyższone stężenie endoteliny-1 (ET-1), peptydu uwalnianego przez komórki śródbłonka naczyń [1–4]. Wykazano ponadto, że peptyd ten spełnia kryteria niezależnego czynnika prognostycznego w tej grupie chorych [5, 6]. Produkowana przez komórki śródbłonka łożyska naczyniowego endotelina-1, należąca do rodziny 21-aminokwasowych peptydów, jest endogenną substancją o silnym działaniu naczynioskurczowym i mitogennym [7, 8]. Prekursor endoteliny-1 przekształca się w proendotelinę-1, zwaną też dużą endoteliną (BET-1), z której przy udziale specyficznej endopeptydazy (enzymu konwertującego endoteliny) powstaje właściwa, aktywna postać endoteliny-1 [1].

Badania doświadczalne wykazały, że stężenie BET-1 w osoczu jest wyższe niż jej formy aktywnej i stanowi ponad 60% stężenia peptydów endotelinowych, oznaczanych we krwi żyłnej metodami immunologicznymi. Wynika to częściowo z krótszego okresu półtrwania ET-1 w łożysku naczyniowym oraz z faktu, że u chorych z CHF dochodzi do zwiększenia produkcji BET-1 z zahamowaniem aktywności enzymu konwertującego BET-1 do aktywnej ET-1 [1, 2]. Sugeruje się zatem, iż oznaczanie BET-1 może mieć znaczenie praktyczne u chorych z CHF, szczególnie jako parametru rokowniczego. Większość dotychczasowych badań koncentrowała się na ocenie wartości rokowniczej BET-1 w obserwacji rocznej [9]. Tylko nieliczne prace wykraczały ponad ten okres obserwacji, a ich wyniki były niejednoznaczne [10, 11].

The multivariate analysis revealed that BET-1 was neither an independent predictor of 3-year mortality nor predictor of heart worsening in patients with CHF. For these end-points only mean pulmonary artery pressure and sodium level have both retained independent predictive power.

**Conclusions:** Our findings suggest that plasma BET-1 may be useful in the evaluation of CHF severity, but is not related to survival within 3-years clinical observation.

**Key words:** endothelin-1 precursor (big endothelin-1), chronic heart failure, prognosis

## Cel

Celem przeprowadzonych badań była ocena przydatności klinicznej jednorazowego oznaczenia stężenia BET-1 w surowicy chorych z zaawansowaną CHF w przewidywaniu zgonu lub konieczności transplantacji serca w obserwacji odległej.

## Materiał i metody

W badaniu uczestniczyło 57 kolejnych chorych z przewlekłą niewydolnością serca (CHF) w klasie czynnościowej NYHA II–IV, skierowanych do Śląskiego Centrum Chorób Serca w Zabrzu w celu kwalifikacji do zabiegu transplantacji serca. Chorzy ci byli hospitalizowani w latach 2000–2002. Z badania wykluczono pacjentów z obturacyjną chorobą płuc, zatorowością płucną, cukrzycą, miażdżycą zarostową kończyn dolnych, żylną chorobą zakrzepowo-zatorową, wyniszczeniem sercowym, ciężką niewydolnością nerek i innymi stanami chorobowymi, które mogłyby mieć wpływ na poziom badanego peptydu. Chorzy byli poddani optymalnemu leczeniu farmakologicznemu, zgodnemu ze standardami amerykańskiego (AHA) i Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC). Obejmowało ono inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę (ACEI) – 96%, beta-blokery – 68% oraz diuretyki. U 27 chorych (47%) zastosowano w terapii glikozydy naporstnicy, a u 25 (44%) antykoagulanty. Wszyscy oni byli stabilni klinicznie, a optymalne leczenie farmakologiczne prowadzono minimum 3 mies. przed włączeniem do badania. Żaden chory nie wymagał stosowania amin katecholowych ani wspomaganie mechanicznego w trakcie obserwacji klinicznej. Charakterystykę

**Tabela I.** Charakterystyka badanej grupy chorych z HF (n=57)

Wszyscy chorzy (n=57)	
wiek (lata)	46±7
NYHA (n)	
II	14
III	28
IV	15
niedokrwienna (n)	26
nie niedokrwienna (n)	31
LVEF (%)	23±4
EDD (cm)	6,7±1
ESD (cm)	5,7±1
maksymalne zużycie tlenu (ml/kg/min)	11±5
MET	5,0±2
PA (mmHg)	34±12
PW (mmHg)	22±9
TPG (mmHg)	9,1±5
CRP (mg/dl)	10,86
Na <sup>+</sup> (mmol/l)	137±5
K <sup>+</sup> (mmol/l)	4,7±0,6
kreatynina (umol/l)	104±38
kwas moczowy (mmol/l)	462±174
ACEI (n)	52
beta-bloker (n)	39
diuretyk pętłowy (n)	48
spironolakton (n)	34
digoksyna (n)	27
antykoagulanty (n)	25

badanej grupy przedstawiono w tab. I. Grupę kontrolną stanowiło 18 zdrowych ochotników (kobieta i 17 mężczyzn) w wieku 44±7 lat.

Pacjentów z CHF, którym wykonano badanie BET-1 w trakcie hospitalizacji, objęto 3-letnią ambulatoryjną obserwacją kliniczną. Pierwotnym punktem końcowym obserwacji był zgon z wszystkich przyczyn. Za wtórny punkt końcowy uznano konieczność wykonania transplantacji serca w trybie pilnym z powodu progresji klinicznej niewydolności serca.

Krew do badania stężenia BET-1 pobierano wg tego samego schematu – rano na czczo z żyły łokciowej w ilości 20 ml po 30-minutowym wypoczynku w pozycji leżącej. Próbkę pobierano do probówek Lavender Vacutaner (#VT6450) o pojemności 7 ml z EDTA. Po pobraniu próbki zostały kilkakrotnie łagodnie wstrząśnięte, aby nie nastąpiła koagulacja. Następnie przenoszono je do probówek zawierających aprotyninę (0,6 IU/ ml krwi) i kilkakrotnie łagodnie nimi wstrząsano, by zahamować aktywność proteinaz. Po odwirowaniu przy 1 600 x g przez 15 min w temp. 4°C zebrano otrzymaną surowicę i przechowywano ją w temp. -70°C do

czasu wykonania oznaczeń. Stężenie BET-1 oznaczano metodą radioimmunologiczną (Biomedica) i wyrażono je w fmol/ml [12]. Ponadto u wszystkich chorych wykonano poszerzony panel badań biochemicznych.

Badanie ultrasonograficzne przeprowadzono 2-krotnie, wg przyjętych standardowych procedur, za pomocą aparatu Vingmed 3000. Określano wielkość jam serca, funkcję zastawek oraz frakcję wyrzutową lewej komory, obliczaną metodą Simpsona w projekcji 4-jamowej (LVEF). Testy wysiłkowe wykonano u chorych po uzyskaniu pełnej kompensacji krążenia. Stosowano protokół wypracowany w Zabrze (Zabrze I), przeznaczony dla chorych z ciężką niewydolnością serca. Testy odbywały się na bieżni ruchomej, z zastosowaniem zestawu Marquette oraz systemu Vmax 229d do bezpośredniego pomiaru pochłaniania tlenu i wydalania dwutlenku węgla. Oceniano szczytowe zużycie tlenu (pVO<sub>2</sub>) w trakcie maksymalnego testu wysiłkowego [13].

Wszyscy chorzy podczas hospitalizacji poddani byli inwazyjnym pomiarom ciśnień w krążeniu płucnym. Rano na czczo, w znieczuleniu miejscowym, z dostępu przez żyłę szyjną zakładano cewnik Swana-Ganza. Po 15-minutowej stabilizacji mierzono kolejno ciśnienie w prawym przedsionku (RA), prawej komorze (RV), tętnicy płucnej (PA), a po zaklinowaniu cewnika – w kapilarach płucnych (PCWP). Ciśnienia wyrażano jako wartości skurczowe, rozkurczowe i średnie w danym obszarze naczyniowym. Za wynik przyjmowano średnią z trzech pomiarów. Analizowano ponadto parametry przepływu, wyrażając je jako pojemność minutową (CO) i indeks sercowy (CI). Na podstawie tych pomiarów obliczano wartość gradientu transpulmonalnego (TPG) – jako różnicę między średnim ciśnieniem w tętnicy płucnej a średnim ciśnieniem zaklinowania oraz opór naczyniowy tętniczek płucnych (PVR), dzieląc wartość gradientu transpulmonalnego przez pojemność minutową. Wszystkim chorym wykonano selektywną angiografię tętnic wieńcowych z dostępu przez tętnicę udową, co pozwoliło jednoznacznie rozpoznać etiologię niewydolności serca w przypadkach, gdy nie było to jednoznacznie ustalone.

Badania biochemiczne, badanie echokardiograficzne, testy wydolnościowe i pomiary hemodynamiczne wykonano w pracowniach i laboratoriach Śląskiego Centrum Chorób Serca w Zabrzu. Na ich przeprowadzenie uzyskano zgodę Komisji Etycznej.

### Analiza statystyczna

Obliczono miary położenia i rozproszenia zmiennych losowych – wartości średnie, odchylenia standardowe, mediany i wartości dolnego i górnego kwartyla. Zgodność z normalnym rozkładem sprawdzano za pomocą testu Kołmogorowa-Smirnova, przy granicznym poziomie istotności

**Tabela II.** Charakterystyka grup chorych z HF wyodrębnionych na podstawie 3-letniej obserwacji

	Chorzy z 3-letnim przeżyciem (n=19) (grupa 1*)	Chorzy poddani zabiegowi OHT (n=16) (grupa 2*)	Zmarli (n=22) (grupa 3*)
wiek (lata)	50±7	46±9	44±10
NYHA (n)			
II	9	0	5
III	6	14	18
IV	3	7	5
niedokrwienna (n)	8	5	12
nie niedokrwienna (n)	11	10	10
LVEF (%)	24±8	20±7	25±9
EDD (cm)	6,8±0,6	7,0±0,8	6,1±2,0
ESD (cm)	5,7±1	5,6±1	5,7±1,0
maksymalne zużycie tlenu (l/kg/min)	20±5*	13±3*	17,5±6,0
MET	6,0±1*	4,1±1*	5,2±1,8
PA (mmHg)	28±11	37±11	34±15
PW (mmHg)	18±9	23±7	23±12
TPG (mmHg)	10±5	6,5±5	14±11
CRP (mg/dl)	10,33	12,1	14,0
Na <sup>+</sup> (mmol/l)	138±5	140±4*	134±5*
K <sup>+</sup> (mmol/l)	4,9±0,5*	4,4±0,4*	4,7±0,8
kreatynina (umol/l)	103±24	96±28	113±56
kwaz moczowy (mmol/l)	443±150	526,7±185	468±174
ACI (n)	24	17	14
beta-bloker (n)	26	19	12
diuretyk pętlowy	14	18	16
spironolakton (n)	8	11	15
digoksyna (n)	8	8	11
antykoagulanty (n)	7	10	8

\*p&lt;0,05

p=0,05. Dla cech o rozkładzie normalnym do porównań stosowano test t-Studenta. Do porównania zmiennych o rozkładzie różnym od normalnego stosowano test U Manna-Whitneya. Obliczono współczynniki korelacji Spearmana dla wszystkich zmiennych ciągłych w całej grupie chorych z niewydolnością serca. By określić, które z oznaczanych parametrów stanowią niezależny czynnik prognozujący czas przeżycia chorych z CHF w 3-letniej obserwacji, analizowano regresję jedno- i wieloczynnikową kilku wybranych parametrów metodą proporcjonalnego hazardu Coxa. Przeanalizowano dane chorych z CHF, którzy przeżyli 3 lata obserwacji, i tych, którzy w tym okresie zmarli, wyłączając pacjentów poddanych zabiegowi transplantacji serca. Wyniki testów statystycznych o poziomie istotności p<0,05 przyjęto jako znamienne statystycznie.

Stężenie BET-1 w surowicy krwi w grupie badanej i grupie kontrolnej nie miało rozkładu normalnego, wobec tego

przy opisanu wyników posługiwaliśmy się jedynie wartością mediany razem z zakresem dolnego i górnego kwartyła.

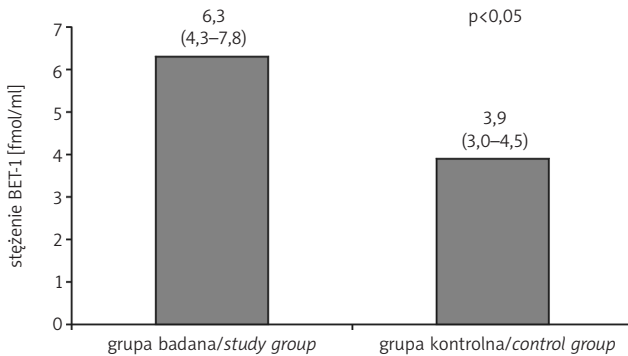
## Wyniki

Podczas 3-letniej obserwacji klinicznej 22 chorych zmarło (grupa 3.), 16 poddano transplantacji serca ze wskazań pilnych (OHT) w związku z progresją objawów niewydolności serca (grupa 2.), a 19 chorych ukończyło 3-letni okres obserwacji klinicznej (grupa 1.). W tab. II porównano wybrane parametry kliniczne, echokardiograficzne, hemodynamiczne i laboratoryjne wyodrębnione na podstawie punktów końcowych grup chorych. U chorych z CHF mediana stężenia BET-1 wynosiła 6,3 fmol/ml (górny kwartył – 7,8; dolny – 4,3), a w grupie kontrolnej 3,9 fmol/ml (górny kwartył – 4,5; dolny – 3,0). Różnica ta była znamienna statystycznie (p=0,002), (ryc. 1.). Także między chorymi w klasie czynno-

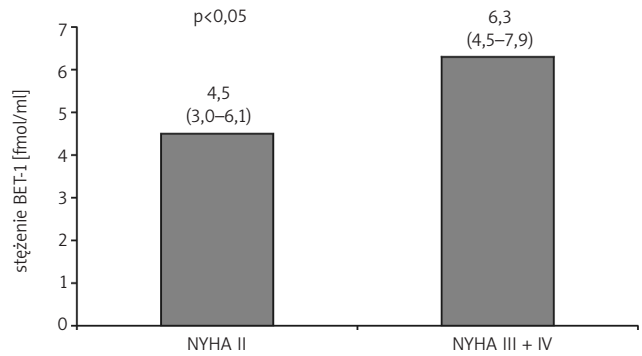
ściowej NYHA II a chorymi ze średnią i ciężką niewydolnością serca (klasa NYHA III i IV rozpatrywana łącznie) wykazano istotną różnicę w stężeniu BET-1, odpowiednio mediana 4,5 fmol/ml – górny kwartyl 6,1; dolny 3,0; w porównaniu z medianą 6,3 fmol/ml – górny kwartyl 7,9; dolny 4,5;  $p < 0,05$  (ryc. 2.). Nie obserwowano natomiast różnicy w stężeniu BET-1 w grupach w zależności do czasu przeżycia (cho-

rzy z 3-letnim przeżyciem w porównaniu z tymi, którzy zmarli, a także z poddanymi OHT). Również czynnik etiologiczny nie miał wpływu na stężenie BET-1 w badanej grupie chorych z CHF (kardiomiopatia o etiologii niedokrwiennej w porównaniu z kardiomiopatią o etiologii innej niż niedokrwienne).

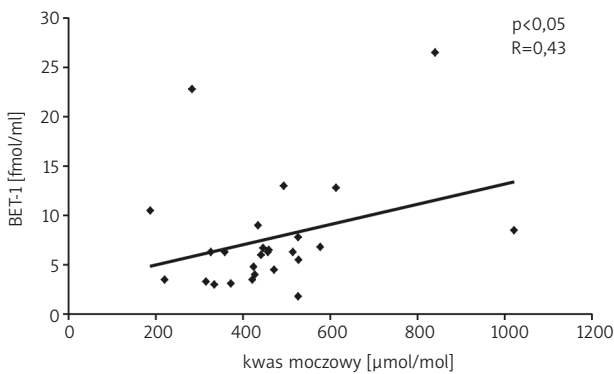
Stężenie BET-1 korelowało dodatnio ze stężeniem kwasu moczowego ( $R = + 0,43$ ;  $p < 0,05$ ) (ryc. 3.), stężeniem biał-



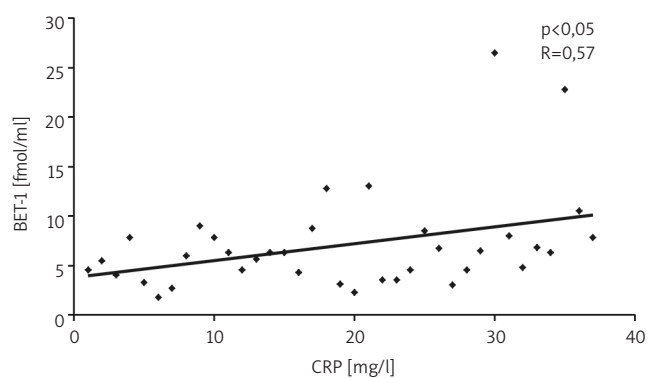
Ryc. 1. Stężenie BET-1 w grupie badanej i kontrolnej



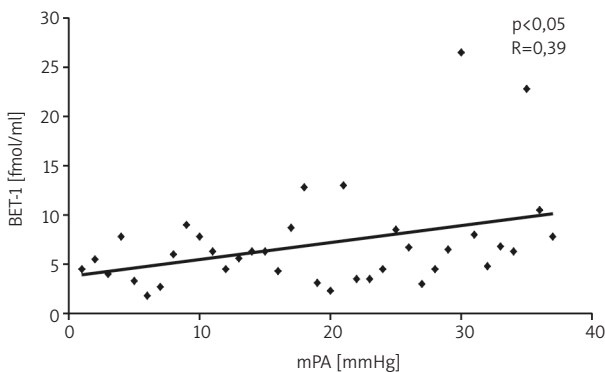
Ryc. 2. Stężenie BET-1 u chorych z CHF w zależności od klasy czynnościowej NYHA



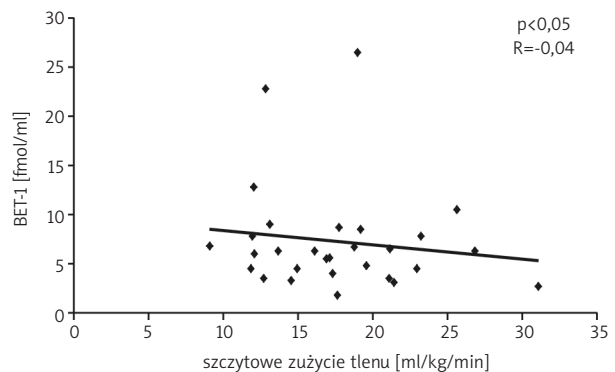
Ryc. 3. Korelacja pomiędzy BET-1 a kwasem moczowym



Ryc. 4. Korelacja pomiędzy BET-1 a CRP



Ryc. 5. Korelacja pomiędzy BET-1 a średnim ciśnieniem w tętnicy płucnej



Ryc. 6. Korelacja pomiędzy BET-1 a szczytowym zużyciem tlenu

**Tabela III.** Jedno- i wieloczynnikowa analiza hazardu proporcjonalnego Coxa wybranych parametrów u chorych z CHF

	Przeżycie			HR
	p (analiza jednoczynnikowa)	p (analiza wieloczynnikowa)	współczynnik analizy wieloczynnikowej	
sód (Na)	0,010	0,027	0,040	1,04
średnie ciśnienie w tętnicy płucnej (PA)	0,029	0,045	- 0,302	0,74
duża endotelina (BET-1)	0,707 (NS)	0,410 (NS)	- 0,112	0,89
kwaz moczowy (UA)	0,857 (NS)	0,878 (NS)	-0,152	0,86
frakcja wyrzutowa (EF)	0,383 (NS)	0,447 (NS)	0,076	1,08
VO <sub>2</sub> maks.	0,149 (NS)	0,405 (NS)	0,672	1,96

ka ostrej fazy (CRP) ( $R = + 0,57$ ;  $p < 0,01$ ) (ryc. 4.) oraz PA ( $R = + 0,39$ ;  $p < 0,05$ ) (ryc. 5.), a ujemnie ze szczytowym zużyciem tlenu ( $R = - 0,4$ ;  $p < 0,05$ ) (ryc. 6.).

U chorych z grupy 1 i 3. wybrane parametry kliniczne podane zostały analizie regresji jedno- i wieloczynnikowej z wykorzystaniem metody proporcjonalnego hazardu Coxa (tab. III). Jedynie stężenie sodu w surowicy krwi (Na) i średnie PAP stanowiły niezależne czynniki prognozujące 3-letni czas przeżycia chorych z CHF, natomiast nie obserwowano takiej zależności w odniesieniu do BET-1. Obserwacja roczna w analizie wieloczynnikowej wykazała jedynie trend (na granicy istotności statystycznej,  $p = 0,062$ ) w kierunku prognostycznej wartości BET-1 u chorych z CHF. Podobnie jak w odległej obserwacji, czynnikami prognozującymi przebieg CHF w ciągu roku okazały się: stężenie Na, średnie PAP, ale również średnie PCWP.

## Dyskusja

Uzyskane rezultaty wskazują na ograniczoną przydatność kliniczną jednorazowego oznaczania BET-1 u chorych z CHF. Nie potwierdzono roli BET-1 w przewidywaniu przeżycia w 3-letniej obserwacji badanej grupy chorych z zaawansowaną CHF. Wyniki badania są zbieżne z wcześniejszymi doniesieniami Bergera i wsp., którzy wykazali prognostyczne znaczenia BET-1 jedynie w rocznej obserwacji, nie potwierdzili natomiast wartości tego oznaczenia w przewidywaniu 2- i 3-letniej śmiertelności. W badaniach tych autorów jedynie u pacjentów z ciężką niewydolnością serca, w klasach NYHA III i IV oraz frakcją wyrzutową lewej komory  $< 20\%$ , stężenie BET-1 okazało się niezależnym czynnikiem rokowniczym zarówno w obserwacji krótkookresowej (rok), jak i odległej [11]. Cenną obserwacją pochodzącą z tego badania było natomiast wykazanie istotnej roli peptydów natriuretycznych, zarówno w prognozowaniu zgonu, jak i konieczności wykonania transplantacji serca w grupie chorych o mniejszym stopniu zaawansowania CHF.

Cytowane badanie i wyniki naszych badań są odmienne od wyników Selvais i wsp. [10], którzy w swej pracy udokumentowali istotną rolę ET-1 jako czynnika prognozującego 3-letnie przeżycie u 109 chorych z CHF i frakcją wyrzutową lewej komory  $< 35\%$ . W odróżnieniu od badania Bergera i wsp. [11], wykazali oni przewagę ET-1 nad peptydami natriuretycznymi w monitorowaniu odległych losów badanej grupy chorych. Podobnie Pacher i wsp. [9] w swym badaniu obejmującym 113 chorych z frakcją wyrzutową lewej komory  $< 20\%$ , stwierdzili ścisły związek pomiędzy podwyższonymi stężeniami BET-1 w surowicy chorych z CHF a gorszą prognozą. Autorzy ci uznali BET-1 za istotny i niezależny czynnik prognostyczny w obserwacji rocznej. Nasze wyniki nie potwierdziły tych wcześniejszych optymistycznych doniesień o roli BET-1 u chorych z CHF. Uzyskano jedynie trend w kierunku prognostycznej wartości BET-1 w obserwacji rocznej. Różnice w wynikach mogą być związane z odmiennymi cechami badanej populacji. Szczególną rolę może odgrywać leczenie beta-adrenolitykami i spironolaktonem. W naszym badaniu leki te otrzymywała większość chorych. Poza tym istotne mogło być także kwalifikowanie przez nas do badań stężenia BET-1 jedynie pacjentów z pełną stabilizacją układu krążenia, trwającą przynajmniej 3 mies.

Wśród ocenianych parametrów klinicznych jedynie średnie ciśnienie w tętnicy płucnej oraz stężenie sodu okazały się w analizie wieloczynnikowej niezależnymi czynnikami, pozwalającymi na przewidywanie czasu przeżycia chorych z CHF. Potwierdzają to wcześniejsze obserwacje, iż obniżony poziom sodu w krwi żyłnej jest czynnikiem komplikującym przebieg kliniczny niewydolności serca, wskazującym na niekorzystne rokowanie [15–21]. Średnie ciśnienie w tętnicy płucnej jest również uznanym i niezależnym czynnikiem rokowniczym w CHF [3, 9, 18, 19]. Wyniki prezentowanego badania potwierdzają te doniesienia. Ścisła zależność pomiędzy stężeniami BET-1 a nadciśnieniem

płucnym wynika najpewniej z faktu, iż łożysko naczyniowe płuc jest głównym źródłem oraz narządem docelowym dla endoteliny. Jest ona główną substancją zwiększającą opór płucny [19, 20]. Nadciśnienie płucne ogranicza zarówno skuteczność i korzyści terapii wazodylatacyjnej, jak i limituje możliwość kwalifikacji chorych ze skrajną postacią CHF do zabiegu transplantacji serca [3, 4, 14]. Z uwagi na to, że wiele czynników ma wpływ na naczyniowy opór płucny, a jego wartość uzależniona jest od rzetelnego pomiaru pojemności minutowej serca, nieprecyzyjny pomiar tej ostatniej obniża przydatność PVR do oceny stopnia nadciśnienia płucnego. W ocenie krążenia płucnego w przedstawianej pracy kierowano się głównie wielkością gradientu transpulmonalnego, który zdaniem wielu autorów jest parametrem lepiej oddającym stan naczyń płucnych niż wartość naczyniowego oporu płucnego [14]. Stężenie BET-1 korelowało ze stopniem zaawansowania CHF, co potwierdza wcześniejsze obserwacje wskazujące na zależność między stężeniem BET-1 a stopniem zaawansowania niewydolności serca [9, 18]. Wei i wsp. [2] wskazali BET-1 jako marker zaawansowanej przewlekłej niewydolności serca, związanej z dysfunkcją śródbłonna naczyniowego. Obserwowany w naszym badaniu brak związku pomiędzy stężeniami BET-1 a etiologią niewydolności serca potwierdza wcześniejsze doniesienia [2, 18] i sugeruje, że stężenie BET-1 odzwierciedla bardziej zjawiska zachodzące w całym układzie krążenia niż w samym sercu.

Dodatkowym potwierdzeniem tej koncepcji jest obserwowana w naszym badaniu ujemna korelacja pomiędzy BET-1 a szczytowym zużyciem tlenu. Poza czynnością serca ten ostatni parametr odzwierciedla w znacznej mierze zjawiska zachodzące w płucach, mięśniach i dystalnych częściach układu krążenia. Podobne do naszych obserwacje poczynili także inni autorzy. Krum i wsp. [21] badali związek między stężeniem różnych substancji naczynio-kurczących, m.in. stężeniem ET-1 a stopniem tolerancji wysiłku u chorych z CHF. Z testowanych przez nich substancji wazokonstrykcyjnych tylko ET-1 korelowała ujemnie z zużyciem tlenu i wentylacyjnym ekwiwalentem dwutlenku węgla. Badacze ci wskazali na bezpośredni wpływ ET-1 na upośledzenie zdolności do rozszerzania naczyń obwodowych podczas wysiłku u chorych z CHF i mniejszą perfuzję pracujących mięśni. W konsekwencji mogło to doprowadzić do upośledzenia tolerancji wysiłku. Od dawna znana jest rola testu maksymalnego zużycia tlenu jako ważnego czynnika rokowniczego w CHF. Mancini i wsp. [13] wskazali na dużą wartość szczytowego zużycia tlenu ( $pVO_2$ ) w przewidywaniu zgonów w tej grupie chorych. Zaproponowany przez nich zakres wartości  $pVO_2$ , pomocnych w rozstrzygnięciu o konieczności transplantacji serca (pomiędzy 14 a 10 ml/kg/min) jest obecnie tematem dyskusji. Nie ma natomiast wątpliwości, że  $pVO_2$  poniżej 10 ml/kg/min wiąże się ze złym rokowaniem [22, 23]. W odróżnieniu od cytowanych autorów, nasze ba-

danie nie potwierdziło progностycznej wartości szczytowego zużycia tlenu w badanej grupie chorych. Wyniki takie uzyskiwali także i inni autorzy [24], co świadczy o tym, że konieczne są kolejne analizy wartości rokowniczej  $pVO_2$ , szczególnie w kontekście stosowanej farmakoterapii i coraz powszechniejszego wykorzystania innych biochemicznych markerów zaawansowania niewydolności serca (predsionkowy peptyd natriuretyczny, kwas moczowy) [25–27].

Obserwowana w badaniu dodatnia korelacja BET-1 ze stężeniem CRP i kwasem moczowym dowodzi związku między czynnikami wazokonstrykcyjnymi a wskaźnikami reakcji zapalnej i obecnością systemowego pobudzenia immunologicznego. W ostatnim czasie zwraca się szczególną uwagę na zwiększone stężenia kwasu moczowego i czynników prozapalnych w surowicy krwi chorych z CHF [5, 28, 29]. Hiperurykemia może być zaś wynikiem zwiększonego rozpadu tkanek z jednoczesnym wzrostem dowozu substratu do powstania kwasu moczowego, zmniejszonego wydalania kwasu moczowego przez nerki spowodowanego hipoperfuzją lub też stresem oksydacyjnym. W warunkach stresu oksydacyjnego dochodzi bowiem do konwersji dehydrogenazy ksantynowej w oksydazę, podstawowego enzymu biorącego udział nie tylko w produkcji kwasu moczowego, ale poprzez aktywację leukocytów i komórek śródbłonna, także w reakcji zapalnej [29, 30]. Dotychczasowe badania wykazały, że hiperurykemia u chorych z CHF jest niezależna od stopnia perfuzji nerek czy stosowanych diuretyków [29] i ma znaczenie rokownicze [31]. Rola tego związku w patogenezie niewydolności serca jest złożona i wynika najpewniej z jego depresyjnego wpływu na kurczliwość mięśnia sercowego, dysfunkcję śródbłonna i nasilenie procesu zapalnego [32]. Z kolei wykazany w badaniu związek pomiędzy ET-1 a CRP obserwowali również inni autorzy. Verma i wsp. wykazali, że prozapalny i promiażdżycowy efekt CRP może być częściowo wywierany za pośrednictwem ET-1 i interleukiny-6 (IL-6) oraz osłabiany przez blokadę receptorów endotelinowych i zahamowanie IL-6 [33]. U chorych z niewydolnością serca, u których proces zapalny odgrywa istotną rolę, wzajemne powiązanie obu tych substancji wydaje się oczywiste.

## Wnioski

Uzyskane rezultaty wskazują, iż jednorazowe badanie stężenia BET-1 u chorych z zaawansowaną ustabilizowaną niewydolnością serca nie ma znaczenia w przewidywaniu progresji choroby, stanowi natomiast dodatkowy wskaźnik oceny stopnia zaawansowania niewydolności serca.

## Piśmiennictwo

1. Levin ER: Endothelins. *N Engl J Med* 1995; 333: 356-363.
2. Wei CM, Lerman A, Rodeheffer RJ, McGregor CG, Brandt RR, Wright S, Heublein DM, Kao PC, Edwards WD, Burnett JC Jr: Endothelin in human congestive heart failure. *Circulation* 1994; 89: 1580-1586.

3. Cody RJ, Haas GJ, Binkley PF, Capers Q, Kelley R: Plasma endothelin correlates with the extent of pulmonary hypertension in patients with chronic congestive heart failure. *Circulation*. 1992; 85: 504-509.
4. Moe GW, Rouleau JL, Nguyen QT, Cernacek P, Stewart DJ: Role of endothelins in congestive heart failure. *Can J Physiol Pharmacol* 2003; 81: 588-597.
5. Tsutamoto T, Hisanaga T, Fukai D, Wada A, Maeda Y, Maeda K, Kinoshita M: Prognostic value of plasma soluble intercellular adhesion molecule-1 and endothelin-1 concentration in patients with chronic congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1995; 76: 803-808.
6. Omland T, Lie RT, Aakvaag A, Aarsland T, Dickstein K: Plasma endothelin determination as a prognostic indicator of 1-year mortality after acute myocardial infarction. *Circulation* 1994; 89: 1573-1579.
7. Underwood RD, Chan DP, Bumett JC: Endothelin: an endothelium derived vasoconstrictor peptide and its role in congestive heart failure. *Heart Failure* 1991; 7: 50-58.
8. Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S, Tomobe Y, Kobayashi M, Mitsui Y, Yazaki Y, Goto K, Masaki T: A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature* 1988; 332: 411-415.
9. Pacher R, Stanek B, Hulsmann M, Koller-Strametz J, Berger R, Schuller M, Hartter E, Ogris E, Frey B, Heinz G, Maurer G: Prognostic impact of big endothelin-1 plasma concentrations compared with invasive hemodynamic evaluation in severe heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 633-641.
10. Selvais PL, Robert A, Ahn S, van Linden F, Ketelslegers JM, Pouleur H, Rousseau MF: 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: 201-207.
11. Berger R, Strecker K, Huelsmann M, Moser P, Frey B, Bojic A, Stanek B, Pacher R: Prognostic power of neurohumoral parameters in chronic heart failure depends on clinical stage and observation period. *J Heart Lung Transplant* 2003; 22: 1037-1045.
12. Schuller M, Stetter R, Skrabal S, Missbichler A, Woloszczuk W, Hartter E: Radioimmunoassay of immunoreactive C-terminal big-endothelin(22-38). *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1991; 29: 147-150.
13. Mancini DM, Eisen H, Kusmaul W, Mull R, Edmunds LH Jr, Wilson JR: Value of peak exercise oxygen consumption for optimal timing of cardiac transplantation in ambulatory patients with heart failure. *Circulation* 1991; 83: 778-786.
14. Kormos RL, Thompson M, Hardesty RL: Utility of preoperative right heart catheterization data as a predictor of survival after heart transplantation. *J Heart Transplant* 1986; 5: 391-395.
15. Lee WH, Pacher M: Prognostic importance of serum sodium concentrations and its modification by converting enzyme inhibition in patients with severe heart failure. *Circulation* 1986; 73: 257-259.
16. Bogdan M, Grąbczewska Z, Nartowicz E: Hiponatremia w przewlekłej niewydolności serca. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej* 1999; C1: 5: 425-432.
17. Dei Cas L, Metra M, Leier CV: Electrolyte disturbances in chronic heart failure: metabolic and clinical aspects. *Clin Cardiol* 1995; 18: 370-376.
18. Pacher R, Bergler-Klein J, Globits S, Teufelsbauer H, Schuller M, Krauter A, Ogris E, Rodler S, Wutte M, Hartter E: Plasma big endothelin-1 concentrations in congestive heart failure patients with or without systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1993; 71: 1293-1299.
19. Tsutamoto T, Wada A, Maeda Y, Adachi T, Kinoshita M: Relation between endothelin-1 spillover in the lungs and pulmonary vascular resistance in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23: 1427-1433.
20. Stewart DJ, Levy RD, Cernacek P, Langleben D: Increased plasma endothelin-1 in pulmonary hypertension: marker or mediator of disease? *Ann Intern Med* 1991; 114: 464-469.
21. Krum H, Goldsmith R, Wilshire-Clement M, Miller M, Packer M: Role of endothelin in the exercise intolerance of chronic heart failure. *Am J Cardiol* 1995; 75: 1282-1283.
22. Stevenson LW, Couper G, Natterson B, Fonarow G, Hamilton MA, Woo M, Creaser JW: Target heart failure populations for newer therapies. *Circulation* 1995; 92 (suppl II): II174-II181.
23. Opasich C, Pinna GD, Bobbio M, Sisti M, Demicheli B, Febo O, Forni G, Riccardi R, Riccardi PG, Capomolla S, Cobelli F, Tavazzi L: Peak exercise oxygen consumption in chronic heart failure: toward efficient use in the individual patient. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 766-775.
24. Parameshwar J, Keegan J, Sparrow J, Sutton GC, Poole-Wilson PA: Predictors of prognosis in severe chronic heart failure. *Am Heart J* 1992; 123: 421-426.
25. Zugck C, Haunstetter A, Kruger C, Kell R, Schellberg D, Kubler W, Haass M: Impact of beta-blocker treatment on the prognostic value of currently used risk predictors in congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 1615-1622.
26. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, Palensky J, Wittes J: The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999; 341: 709-717.
27. Packer M, Coats AJ, Fowler MB, Katus HA, Krum H, Mohacs P, Rouleau JL, Tendera M, Castaigne A, Roecker EB, Schultz MK, DeMets DL: Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Study Group. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001; 344: 1651-1658.
28. Levine B, Kalman J, Mayer L, Fillit HM, Packer M: Elevated circulating levels of tumor necrosis factor in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 1990; 323: 236-241.
29. Leyva F, Anker S, Swan JW, Godsland IF, Wingrove CS, Chua TP, Stevenson JC, Coats AJ: Serum uric acid as an index of impaired oxidative metabolism in chronic heart failure. *Eur Heart J* 1997; 18: 858-865.
30. Leyva F, Anker SD, Godsland IF, Teixeira M, Hellewell PG, Kox WJ, Poole-Wilson PA, Coats AJ: Uric acid in chronic heart failure: a marker of chronic inflammation. *Eur Heart J* 1998; 19: 1814-1822.
31. Anker SD, Doehner W, Rauchhaus M, Sharma R, Francis D, Knosalla C, Davos CH, Ciccoira M, Shamim W, Kemp M, Segal R, Osterziel KJ, Leyva F, Hetzer R, Ponikowski P, Coats AJ: Uric acid and survival in chronic heart failure: validation and application in metabolic, functional, and hemodynamic staging. *Circulation* 2003; 107: 1991-1997.
32. Hare JM, Johnson RJ: Uric acid predicts clinical outcomes in heart failure: insights regarding the role of xanthine oxidase and uric acid in disease pathophysiology. *Circulation* 2003; 107: 1951-1953.
33. Verma S, Li SH, Badiwala MV, Weisel RD, Fedak PW, Li RK, Dhillon B, Mickle DA: Endothelin antagonism and interleukin-6 inhibition attenuate the proatherogenic effects of C-reactive protein. *Circulation* 2002; 105: 1890-1896.