

Existuje diurnální variabilita big endotelinu a NT-proBNP u nemocných s těžkým chronickým srdečním selháním?

O. Ludka¹, J. Špinar¹, Z. Pozdíšek¹, V. Musil¹, L. Špinarová², J. Vítovec², J. Tomandl³

¹ Interní kardiologická klinika Lékařské fakulty MU a FN Brno, pracoviště Bohunice, přednosta prof. MUDr. Jindřich Špinar, CSc., FESC

² I. interní kardiologická klinika Lékařské fakulty MU a FN u sv. Anny Brno, přednosta prof. MUDr. Jiří Vítovec, CSc., FESC

³ Biochemický ústav Lékařské fakulty MU Brno, přednostka prof. RNDr. Eva Tábořská, CSc.

Souhrn: Úvod: Existence cirkadiálního rytmu je již dlouhou dobu známa u řady biologických pochodů, jako je např. sekrece hormonů či aktivita autonomního nervového systému. Trvale narůstá také počet důkazů o existenci cirkadiálního rytmu u kardiovaskulárních příhod, zejména u infarktu myokardu, náhlé srdeční smrti a také u cévní mozkové příhody. I když jsou patofyziologie a mechanismus těchto variací trvale předmětem výzkumu, nejsou zatím dostatečně známy. Srdeční frekvence, krevní tlak a některé neurohumorální vazoaktivní faktory, jako je norepinefrin a renin, vykazují vzestup v ranních hodinách. Cílem naší práce bylo posoudit diurnální variabilitu plazmatických hladin big endotelinu a NT-proBNP u nemocných s těžkým chronickým srdečním selháním. Soubor nemocných: 13 nemocných s těžkým srdečním selháním, stabilní alespoň jeden měsíc, muži/ženy – 8/5, NYHA III/IV – 11/2, průměrná ejekční frakce levé komory $23 \pm 5\%$, průměrný kardiotorakální index $59 \pm 7\%$, všichni léčeni blokádou RAAS (11krát ACE-I, 2krát ARB), všichni léčeni diuretiky, 12 nemocných léčeno beta-blokátory, 7 digoxinem. Etiologie srdečního selhání – ICHS/DKMP – 9/4. Metodika: Během standardního denního režimu byla odebírána krev na stanovení plazmatické hladiny big endotelinu a NT-proBNP každé 2 hod. Výsledky: Průměrná plazmatická hladina big endotelinu statisticky významně kolísala v rozmezí od 1,25 do 1,71 pmol/l (norma do 0,7 pmol/l). Průměrná plazmatická hladina NT-proBNP statisticky významně kolísala v rozmezí od 782 do 934 pmol/l (norma do 350 pmol/l). Závěr: Plazmatická hladina NT-proBNP je stabilní po celých 24 hod a nevykazuje diurnální variabilitu. Plazmatická hladina big endotelinu má ranní vrchol po postupném vzestupu v době klidu. Plazmatickou hladinu NT-proBNP je možno odebrat kdykoliv během 24 hod, plazmatická hladina big endotelinu by se měla odebírat za standardních podmínek.

Klíčová slova: NT-proBNP – big endotelin – diurnální variabilita – srdeční selhání

Is there circadian variation of big endothelin and NT-proBNP in patients with severe congestive heart failure?

Summary: Introduction: Circadian rhythms have long been recognized to occur in many biologic phenomena, including secretion of hormones as well as autonomic nervous system. There is increasing evidence that circadian rhythms have been also found in cardiovascular events, for example, myocardial infarction, sudden cardiac death as well as stroke have shown a circadian pattern of the distribution. The pathophysiology and the mechanism underlying these variations are the focus of much investigation, while it is not fully understood up to date. Heart rate, blood pressure, neurohumoral vasoactive factors, such as plasma norepinephrine levels and renin activity, and probably also contractility are increased in the morning hours. The aim of our study was to evaluate the circadian variability of plasma big endothelin and NT-proBNP level in patients with severe heart failure. Patients: 13 patients with severe heart failure, stable for at least one month, male/female – 8/5, NYHA III/IV – 11/2, mean left ventricle ejection fraction $23 \pm 5\%$, mean cardiothoracic ratio $59 \pm 7\%$, all treated with RAAS blockade (11× ACE-I, 2× ARB), all treated with diuretics, 12 patients treated with beta-blockers, 7 with digoxin. The cause of heart failure was ischemic heart disease (9) or dilated cardiomyopathy (4). Methods: Blood samples for big endothelin and NT-proBNP were taken every two hours during a standardised daily regime. Results: Mean plasma level of big endothelin (ranging from 1.25 to 1.71 pmol/l) had significant diurnal variability (upper limit of normal values 0.7 pmol/l). Mean plasma level of NT-proBNP (ranging from 782 to 934 pmol/l) had no diurnal variability (upper limit of normal values of 350 pmol/l). Summary: Plasma level of NT-proBNP is stable during 24 hours and shows no circadian variability. Plasma big endothelin showed a morning peak after a systematic increase during bed rest. NT-proBNP could be evaluated any time during the day, big endothelin sample should be taken during standardised condition.

Key words: NT-proBNP – big endothelin – circadian variation – heart failure

Úvod

Více než 40 let byl syndrom srdečního selhání považován za hemodynamickou poruchu, jejíž patofyziologický základ vycházel z parametrů určujících srdeční výdej, tzn. ze srdeční stažlivosti,

náplně komory na konci diastoly, napětí stěny komory během systoly a srdeční frekvence. Přesné odlišení centrálních a periferních hemodynamických faktorů je však velmi obtížné, neboť srdeční funkce určuje perfuzi tkání a pe-

riferní cirkulace naopak ovlivňuje srdeční výdej. Hemodynamické faktory jistě hrají hlavní roli při vzniku symptomů srdečního selhání, ale na druhé straně je známo, že při určitém stupni poruchy srdeční funkce dochází k ak-

tivaci neurohumorálního systému, což zpočátku pomáhá hemodynamické abnormality korigovat tím, že zvyšují inotropii a chronotropii selhávajícího myokardu a tím, že modulují cévní reakci. Cévní tonus je tak řízen přes mediátory, které buď dilatují, nebo kontrahují cévy v různých oblastech organismu tak, aby byl zajištěn průtok krve činnými orgány (metabolická vazodilatace) a aby se přitom vazokonstrikcí udržel přiměřený perfuzní tlak. Humorální působky dělíme podle jejich působení na vazokonstrikční, vazodilatační a cytokiny.

Mezi významné vazokonstrikční působky patří endoteliny. Jako endoteliny označujeme skupinu tří izoform 21aminokyselinových peptidů, tvořených v řadě tělesných tkání. Zvýšené koncentrace plazmatického endotelinu nacházíme kromě městnavého srdečního selhání také u esenciální hypertenze, dále u některých sekundárních hypertenzí, jako jsou primární hyperaldosteronismus, hypertenze při renálním selhání, hypertenze po cyklosporinu a u feochromocytomu. Vedle vazokonstrikčního působení, které je přibližně 10násobné oproti účinnosti angiotenzinu II, se v kardiovaskulární patologii uplatňuje i svým proliferacním a růst stimulujícím účinkem na vzniku srdeční hypertrofie a remodelaci srdeční (moduluje obrát kolagenu a fibroblastů). Účinek stimulující růst a migraci hladkého svalstva cév přispívá k rozvoji časných fází aterosklerózy. Endoteliny se rovněž podílejí na tvorbě neointimy a intimální proliferaci u restenóz po PCI. Vlastní účinný endotelin vzniká z prekurzoru pre-proendotelinu přes pro-endotelin, též někdy nazývaný big endotelin, jeho konverze na endotelin je kontrolována pomocí endotelin konvertujícího enzymu. Největší význam v kardiovaskulární problematice má endotelin-1 (ET-1), který je produkován v endoteliálních buňkách a také v buňkách hladké svaloviny cév. Jeho tvorbu podporují různé faktory, mezi něž patří tlakové a objemové přetížení, epinef-

rin, angiotenzin II, stres, hypoxie, endotoxin, cytokiny, interleukiny, trombin a aktivované krevní destičky [1]. Plazmatické koncentrace jsou relativně nízké a představují jen menší část endotelinu (25–30%) tvořeného endoteliálními buňkami. Za fyziologických okolností je totiž 70–75% endotelinu uvolňováno buňkami endotelu abnormálně směrem k buňkám hladkého svalstva [2]. Big endotelin, který je prekurzorem endotelinu, může lépe odrazit nadprodukcí tohoto působku než samotný cirkulující endotelin, který je rychle štěpen a nemusí dosáhnout ani plicní cirkulace. Proto cirkulující plazmatické koncentrace endotelinů neodrážejí zcela přesně lokální koncentrace peptidu v cévní stěně, a je tedy vhodnější sledování jeho prekurzoru big endotelinu. V mnoha studiích byl prokázán význam big endotelinu jako diagnostického, ale také jako prognostického neurohumorálního markeru u rozvinutého srdečního selhání. Hladina endotelinu koreluje s tíží srdečního selhání, prognózou a s výší plicní hypertenze [3–5]. Pro standardizaci odběru tohoto působku je velmi důležité určení jeho 24hodinové variability. Zatím však existují jen rozporuplná data týkající se diurnální variability ET-1 a neexistují jasná doporučení pro nejvhodnější dobu odběru ET-1, resp. big-endotelinu.

Významnými vazodilatačními působky jsou natriuretické peptidy. Mezi natriuretické peptidy řadíme atriální natriuretický peptid (ANP), B-typ natriuretického peptidu (BNP), C-typ natriuretického peptidu (CNP) a další. Pro stanovení diagnózy, ale i prognózy některých kardiovaskulárních onemocnění je používán především BNP a jeho N-terminální fragment (NT-proBNP). BNP je C-reziduální peptid, který vzniká z 134aminokyselinového prekurzoru pre-proBNP, kdy odštěpením 26aminokyselinového signálního peptidu vzniká proBNP o 108 aminokyselinách, jako N-terminální fragment se označuje zbytek proBNP po odštěpení vlastního BNP. NT-proBNP je od-

straňován z oběhu mnohem pomaleji (biologický poločas 120 min), a proto cirkuluje ve vyšší koncentraci než vlastní BNP (biologický poločas 20 min). Účinky BNP spočívají v uvolnění vazokonstrikce cév, snížení plicního tlaku, ve zvýšeném vylučování natria ledvinami, v inhibici sekrece reninu a aldosteronu a ve snížení produkce vazopresinu. BNP tak podporuje natriurézu a diurézu, dilatuje aferentní arterioly a kontrahuje eferentní arterioly, čímž vzniká zvýšení glomerulární filtrace bez zvýšení průtoku ledvinami. Zvýšená koncentrace BNP je používána jako screeningová metoda pro detekci srdečního selhání a dobře koreluje s tíží postižení funkce levé komory. Je významným prediktorem mortality u pacientů s chronickým srdečním selháním [6,7]. O diurnální variabilitě BNP, resp. NT-proBNP je toho známo ještě méně než o variabilitě ET-1.

Cíl

Cílem naší práce bylo posoudit diurnální variabilitu plazmatických hladin big endotelinu a NT-proBNP u nemocných s těžkým chronickým srdečním selháním.

Soubor nemocných a metodika

Soubor tvořilo 13 nemocných, starších 18 let, s těžkým chronickým srdečním selháním (NYHA III–IV), s ejekční frakcí pod 30% a kardiorakálním indexem nad 50% s normální funkcí ledvin, kteří byli ve stabilizovaném stavu s neměnnou medikací po dobu více než jednoho měsíce. Po podepsání informovaného souhlasu jsme od těchto nemocných nejprve získali anamnestická data, poté je klinicky vyšetřili a provedli základní laboratorní vyšetření, elektrokardiografii, RTG hrudníku a echokardiografii. Plazmatické hladiny big endotelinu a NT-proBNP jsme stanovovali v 24hodinových intervalech v průběhu 24 hod po celonočním klidu na lůžku. Všichni pacienti měli po dobu sledování standardizovaný režim. Všechny vzorky krve byly okamžitě centrifugovány (15 min, 2 700 g) při 4 °C,

Tab. 1. Průměrné hladiny big endotelinu a NT-proBNP v jednotlivých měřeních.

Hodina odběru	Big endotelin (pmol/l)	NT-proBNP (pmol/l)
2	1,63 ± 0,92	832 ± 416
4	1,68 ± 1,02	782 ± 422
6	1,71 ± 0,81	829 ± 454
8	1,45 ± 0,69	782 ± 362
10	1,3 ± 0,5	895 ± 465
12	1,26 ± 0,5	930 ± 446
14	1,27 ± 0,54	876 ± 393
16	1,37 ± 0,55	923 ± 501
18	1,35 ± 0,63	934 ± 496
20	1,28 ± 0,46	833 ± 381
22	1,25 ± 0,44	866 ± 435
24	1,4 ± 0,47	806 ± 387

Tab. 2. Hodnoty párového t-testu vztažené k 6. hod ranní.

Hodina odběru	Hodnota párového t-testu (vztaženo k 6. hod ranní) big endotelin	Hodnota párového t-testu (vztaženo k 6. hod ranní) NT-proBNP
2	0,3	0,9
4	0,7	0,06
6	–	–
8	0,03	0,4
10	0,03	0,2
12	0,004	0,1
14	0,004	0,4
16	0,02	0,1
18	0,008	0,2
20	0,02	0,9
22	0,01	0,4
24	0,05	0,5

poté byla separována plazma, která byla následně zamrazena na -20°C , všechny vzorky byly vždy následující den po posledním odběru vyhodnoceny. Výše uvedené peptidy jsme stanovovali pomocí heterogenní imunoenzymové metody (ELISA – enzyme-linked immunosorbent assay) pomocí komerčních imunoenzymových setů firem Biomedica GmbH (NT-proBNP, norma do 350 pmol/l) a Peninsula Laboratories Ltd. (BACHEM AG) (big endotelin, norma do 0,7 pmol/l). Statistické zpracování bylo provedeno na osobním počítači programem Excel a Statistica.

Výsledky

13 nemocných, z toho 8 mužů, 5 žen, průměrný věk 64 ± 12 let, jako základní diagnóza převažovala chronická ischemická choroba srdeční – 9 nemocných nad dilatační kardiomyopatií – 4 nemocní. Z námi sledovaných onemocnění se hypertenzní nemoc vyskytla u 7 osob (54%), cévní mozková příhoda u 2 osob (15%), angina pectoris u 6 osob (46%), infarkt myokardu u 8 osob (62%), diabetes mellitus 1. typu u žádné osoby, diabetes mellitus 2. typu u 8 osob (62%), hyperlipoproteinémie u 6 osob (46%), chronická renální insuficience u 1 osoby (8%) a ischemická choroba dolních končetin u 2 osob (15%). Podle funkční klasifikace NYHA bylo 11 nemocných

v III. třídě a 2 nemocní ve IV. třídě. Průměrný systolický krevní tlak byl v našem souboru 127 ± 20 mm Hg a diastolický 78 ± 9 mm Hg, průměrná tepová frekvence 81 ± 15 /min. Normální nález na elektrokardiogramu měla 1 osoba (8%), sinusový rytmus byl dokumentován u 11 osob (85%), doba trvání PQ intervalu byla v průměru 160 ± 24 ms a QRS intervalu 95 ± 33 ms. Průměrná ejekční frakce levé komory určená echokardiograficky byla $23 \pm 5\%$, z dalších echokardiograficky zjistitelných parametrů jsme sledovali rozměr levé síně, který byl průměrně 46 ± 5 mm, dále levé komory v diastole s průměrem 72 ± 8 mm, levé komory v systole s průměrem 63 ± 9 mm. Na RTG snímku hrudníku jsme hodnotili jednak kardiotorakální index, který byl průměrně $59 \pm 7\%$, a jednak známky plicního městnání podle klasifikace do 3 stupňů. Bez známek plicního městnání byli pouze 3 nemocní (23%), redistribuci plicní kresby (1. stupeň) mělo 10 nemocných (77%).

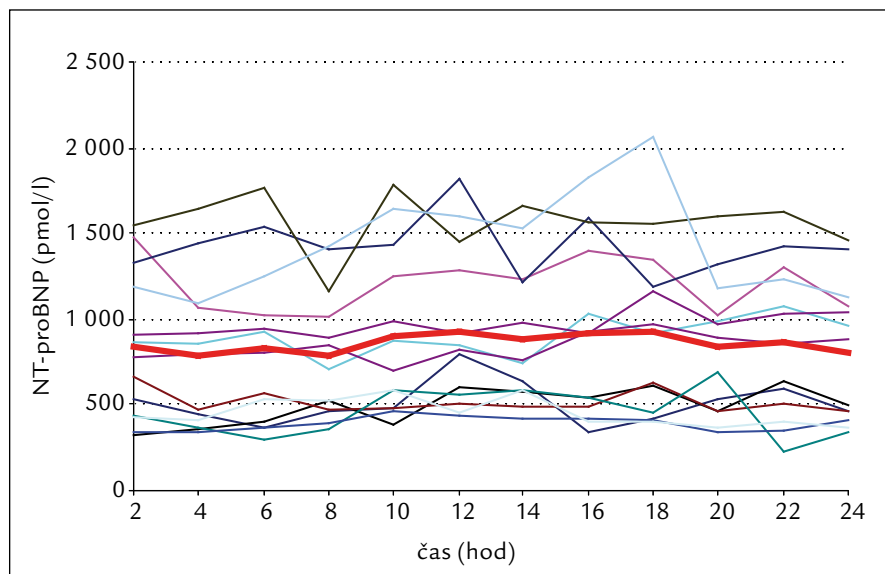
ACE-I nebo ARB užívalo 13 nemocných (100%), diuretika 12 nemocných (92%), beta-blokátory 12 nemocných (92%). Kyselinu acetylsalicylovou užívalo 5 nemocných (38%), spironolacton 6 nemocných (46%), digitalis 7 nemocných (54%), perorální antidiabetika 3 nemocní (23%), inzulin 5 nemocných (38%), nitráty

5 nemocných (38%), hypolipidemika 6 nemocných (46%), allopurinol 3 nemocní (23%) a antikoagulační léčbou byli léčeni 3 nemocní (23%).

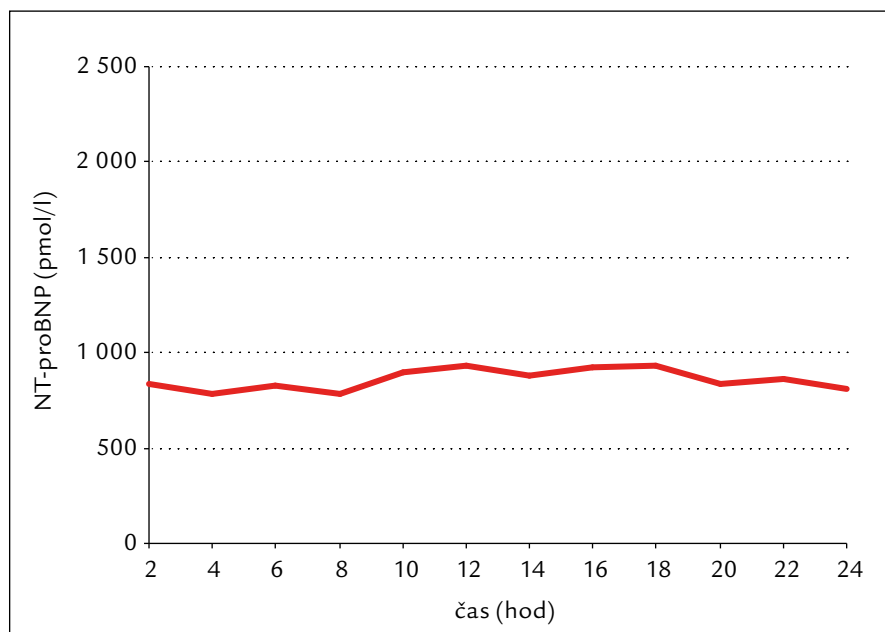
Z prováděných laboratorních parametrů uvádím jejich průměrné hodnoty: Na 139 ± 3 mmol/l, K $4,5 \pm 0,5$ mmol/l, urea $7,1 \pm 2,4$ mmol/l, kreatinin 104 ± 20 $\mu\text{mol/l}$, ALP $1,62 \pm 0,3$ $\mu\text{kat/l}$, GMT $0,82 \pm 0,67$ $\mu\text{kat/l}$, AST $0,41 \pm 0,11$ $\mu\text{kat/l}$, ALT $0,41 \pm 0,11$ $\mu\text{kat/l}$, celkový cholesterol $5,32 \pm 1,08$ mmol/l, HDL-cholesterol $1,09 \pm 0,45$ mmol/l, LDL-cholesterol $3,3 \pm 0,9$ mmol/l, TG $2,18 \pm 1,7$ mmol/l, KM 373 ± 112 $\mu\text{mol/l}$, glykemie $6,4 \pm 1,3$ mmol/l, bilirubin celkový $12,1 \pm 7,3$ $\mu\text{mol/l}$, hematokrit 37 ± 5 , erytrocyty $4,26 \pm 0,5 \times 10^{12}/\text{l}$, leukocyty $7,9 \pm 3,5 \times 10^9/\text{l}$, trombocyty $233 \pm 96 \times 10^9/\text{l}$, hemoglobin $12,5 \pm 1,3$ g/dl, fibrinogen $4,5 \pm 0,5$ g/l, mukoproteiny 52 ± 10 $\mu\text{mol/l}$, CRP $17,7 \pm 24$ mg/l.

Průměrné hladiny big endotelinu a NT-proBNP v jednotlivých měřeních ukazuje tab. 1. V tab. 2 jsou uvedeny hodnoty párového t-testu vztažené k 6. hod ranní.

Graf 1 ukazuje jednotlivé hladiny NT-proBNP u jednotlivých pacientů, červená čára značí průměr všech pacientů. Každý jednotlivý výsledek se stanovuje při měření v páru, každá hodnota je tedy vlastně průměrem 2 měření, přesto minimálně u 4 nemocných jsme



Graf 1. Jednotlivé hladiny NT-proBNP u jednotlivých pacientů; červená čára značí průměr všech pacientů.



Graf 2. Průměr všech hodnot, který je více než dvojnásobkem normy. Je zde patrné, že neexistuje diurnální variabilita NT-proBNP.

zaznamenali určité zakolísání. Graf 2 ukazuje průměr všech hodnot, který je více než dvojnásobkem normy a je zde patrné, že neexistuje diurnální variabilita NT-proBNP.

Graf 24hodinového profilu big endotelinu ukazuje jasný postupný noční vzestup na ranní maximum v 6 hod, kdy se hodnoty v 6 hod ráno, po celonočním klidu, statisticky významně lišily od všech ostatních denních hodnot. Tento trend je zachován jak v průměru, tak u většiny jednotlivců (graf 3). Graf 4

ukazuje již samostatně průměr, který je více než 2násobkem normy a je zde jasně vidět postupný noční vzestup na ranní maximum v 6 hod. Kromě postupného nočního vzestupu už ostatní hodnoty neměly statisticky významné rozdíly.

Diskuze

Význam stanovení NT-proBNP a big endotelinu pro diagnózu a prognózu srdečního selhání je neoddiskutovatelný. Nás ale zajímalo, zda dochází

k dennímu kolísání těchto působků a zda je nutné provádět odběry pro stanovení těchto dvou působků za standardních podmínek. Proto jsme vyšetřili soubor 13 stabilních nemocných s těžkým chronickým srdečním selháním. Jednalo se o vybrané pacienty z ambulance srdečního selhání, proto měli zavedenou terapii tak, jak doporučují guidelines. Všichni tito nemocní byli přijati v den nula večer do nemocnice, abychom po klidu na lůžku do rána mohli začít s 24hodinovou variabilitou NT-proBNP a big endotelinu za standardních podmínek – standardní rehabilitačního program a standardní jídelníček. Odběry byly prováděny každé 2 hod.

Dostupné práce na malých a odlišných souborech ukazují jak téměř neměnné hladiny BNP v průběhu celého dne – 17 pacientů s akutní cévní mozkovou příhodou, odběr à 6 hod [8], tak vzestup hladiny BNP a NT-proBNP mezi 8. a 10. hod – 6 nemocných se stabilním srdečním selháním, odběr à 2 hod [9]. V našem souboru plasmatické hladiny NT-proBNP u jednotlivých pacientů a ani jejich průměr nevykazoval v průběhu dne žádné výchytky a prakticky se během 24 hod neměnil. Je třeba si ale uvědomit, že každý jednotlivý výsledek se stanovoval v páru, proto každá hodnota je vlastně průměrem 2 měření, přesto minimálně u 4 nemocných jsme zaznamenali určité zakolísání a je v současné chvíli nemožné říci, zda se jedná o chybu laboratorní metody nebo zakolísání u jednotlivého pacienta. Na druhé straně pokud pacienti byli výrazně nad normou, v průměru nebo pod průměrem, pohybovala se všechna jejich měření v daném rozmezí.

Některé práce na zdravých dobrovolnících ukazují ranní a večerní vzestup ET-1 – soubor 9 osob, odběr à 4 hod [10], jiné zase demonstrují stabilní hladinu ET-1 v průběhu celého dne – soubor 7 osob, odběr à 1 hod [11], soubor 6 osob, odběr à 6 hod [12]. Další práce týkající se nemocných se systémovou sklerodermií opět pouka-

zuje na stabilní hladinu ET-1 v průběhu 24 hod – soubor 6 nemocných, odběr à 6 hod [12]. Naopak pacienti se stabilní anginou pectoris vykazovali ranní vzestup plazmatické hladiny ET-1 – soubor 21 nemocných, odběr à 12 hod [13]. Tedy podobně jako u NT-proBNP data rozporuplná. Trochu jiný obraz než u NT-proBNP, nám dal 24hodinový profil big endotelinu, kde jsme našli jasný ranní vzestup, kdy hodnoty v 6 hod ráno po celonočním klidu se statisticky významně lišily od všech ostatních denních hodnot. Tento trend byl zachován jak v průměru, tak u většiny jednotlivců. Kromě postupného nočního vzestupu už ostatní hodnoty neměly statisticky významné rozdíly.

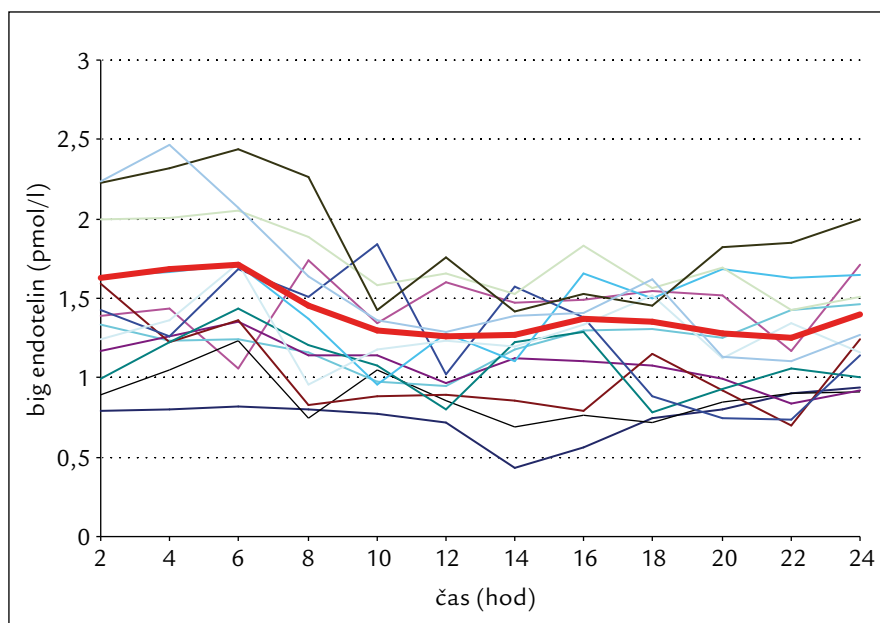
Lze tedy shrnout, že hladiny NT-proBNP jsou stabilní a odběr na NT-proBNP může být proveden kdykoliv během dne. Hladina big endotelinu vykazuje postupný ranní vzestup po celonočním klidu a během dne jsou hodnoty již stabilní. Proto by krev na big endotelin měla být odebírána za standardních podmínek a jeden odběr je dostačující. Hladiny big endotelinu v naší práci vykazovaly větší diurnální variabilitu než hladiny NT-proBNP, tato diurnální variabilita velmi připomíná diurnální variabilitu kortisolu, kdy podobné výsledky můžeme najít v literatuře u hypertoniků.

Závěr

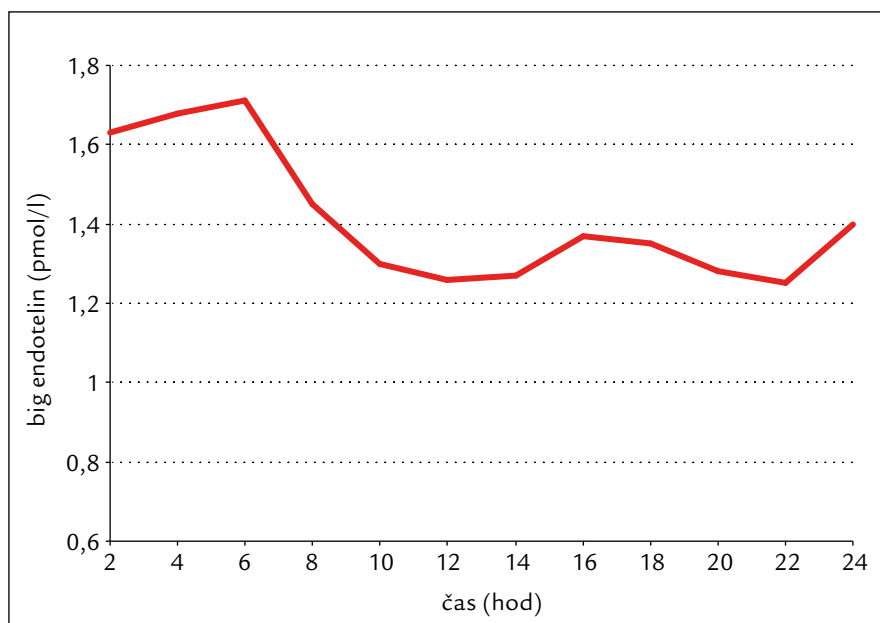
Plazmatické hladiny NT-proBNP nevykazují diurnální variabilitu u nemocných s těžkým chronickým srdečním selháním, plazmatické hladiny big endotelinu měly ranní vrchol, během dne byly hodnoty již ale stabilní.

Zkratky

ACE-I – inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu, ALP – alkalická fosfatáza, ALT – alaninaminotransferáza, ARB – antagonisté angiotenzinu II, AST – aspartátaminotransferáza, BNP – B-typ natriuretického peptidu, CRP – C-reaktivní peptid, DKMP – dilatační kardiomyopatie, ET-1 – endotelin-1, GMT – gamaglutamyltranspeptidáza, ICHS – ischemická choroba srdeční,



Graf 3. Graf 24hodinového profilu big endotelinu. Jasný postupný noční vzestup na ranní maximum v 6 hod, kdy se hodnoty v 6 hod ráno, po celonočním klidu, statisticky významně lišily od všech ostatních denních hodnot. Tento trend je zachován jak v průměru, tak u většiny jednotlivců.



Graf 4. Samostatný průměr, který je více než 2násobkem normy, a je zde jasně vidět postupný noční vzestup na ranní maximum v 6 hod.

K – kalium, KM – kyselina močová, Na – natrium, NT-proBNP – N-terminální fragment B-typ natriuretického peptidu, PCI – perkutánní koronární intervence, RAAS – renin-angiotenzin-aldosteronový systém

Literatura

1. Bartůněk L. Endoteliny a chronická srdeční insuficience. Vnitř Lék 2000; 46: 54–57.

2. Frelin C, Guedin H. Why are circulating concentrations of endothelin-1 so low? Cardiovasc Res 1994; 28: 1613–1622.

3. Pacher R, Stanek B, Hüelsmann M et al. 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.

4. Sharma RB, Coats AJ, Anker SD. The role of inflammatory mediators in chro-

nic heart failure: cytokines, nitric oxide, and endothelin-1. *Int J Cardiol* 2000; 72: 175–186.

5. Špinar J, Špinarová L, Vítovec J et al. Big endothelin and chronic heart failure. *Vnitř Lék* 2002; 48: 3–7.

6. Gardner RS, Ozalp F, Murday AJ et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide. A new gold standard in predicting mortality in patients with advanced heart failure. *Eur Heart J* 2003; 24: 1735–1743.

7. Špinarová L, Toman J. Humorální změny u chronického srdečního selhání. *Cor Vasa* 2001; 43: 513–519.

8. Eguchi K, Kario K, Shimada K et al. Circadian variation of blood pressure and neurohumoral factors during the acute

phase of stroke. *Clin Exp Hypertens* 2002; 24: 109–114.

9. Bruins S, Fokkema MR, Römer JW et al. High intraindividual variation of B-type natriuretic peptide (BNP) and amino-terminal proBNP in patients with stable chronic heart failure. *Clin Chem* 2004; 50: 2052–2058.

10. Elherik K, Khan F, McLaren M et al. Circadian variation in vascular tone and endothelial cell function in normal males. *Clin Sci (Lond.)* 2002; 102: 547–552.

11. Herold M, Cornélissen G, Loeckinger A et al. About 8-hour variation of circulating human endothelin-1. *Peptides* 1998; 19: 821–825.

12. Maeda M, Kachi H, Takagi H et al. Is there circadian variation of plasma en-

dothelin (ET-1) in patients with systemic sclerosis (SSc)? *J Dermatol Sci* 1997; 16: 38–44.

13. Li JJ, Huang CX, Fang CH et al. Circadian variation in ischemic threshold in patients with stable angina: relation to plasma endothelin-1. *Angiology* 2002; 53: 409–413.

MUDr. Ondřej Ludka, Ph.D.
www.fnbrno.cz
e-mail: oludka@yahoo.com

Doručeno do redakce: 7. 12. 2009
Přijato po recenzi: 17. 2. 2010

www.kardiologickarevue.cz