

# Endotelin Sistemi

THE ENDOTHELIN SYSTEM

Prot.Dr.Nazmi GÜLTEKİN\*, Doç.Dr.Adnan YALDIRAN\*\*,  
Dr.Sinan ÖZBAYRAKÇI", Uz.Dr.Serdar KÜÇÜKOĞLU\*, Uz.Dr.Haşim MUTLU\*

\* İstanbul Üniversitesi Kardiyoloji Enstitüsü

\*\* İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ABD, İSTANBUL

## ÖZET

Endotelin (ET)-1 kuvvetli vazokonstriktör etkilen yanı sıra mitojenik etkileri de olan 21 amino asitli bir peptiddir. Normal kişilerde plazma düzeyleri düşük olmakla beraber, litrede (0.26-5 ng) hipertansiyon, ateroskleroz, akut myokard enfarktüsü, konjestif kalp yetersizliği ve renal yetersizlik gibi birçok hastalıkta plazma düzeyinin yükseldiği saptanarak bu hastalıkların patogenezinde rol oynadığı düşünülmektedir. Endotelinin 3 isopeptidi (ET-1, ET-2, ET-3) bulunmakla beraber, sadece ET-1 damar endoteli tarafından sentez edilir. Endotelinin vasküler etkilerine aracı olan iki endotelin reseptörü, ET-A, ET-B bulunmuş ve bunların cDNA 'lan (moleküler yapıları) belirlenmiştir.

Son zamanlarda ET-A antagonistleri, FR-139317 ve BO-123, ET-B agonisti sarafatoxin S6c ve ortak ET-A-ETB reseptör antagonisti RO 47-0203 (bosentan) geliştirilmiş olup, bunlar sayesinde ET'nin hastalıkların patogenezindeki rolü ve muhtemel terapötik etkileri incelemeye başlanılmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Endotelin, Endotelin reseptörleri

T Klin Kardiyoloji 1994, 7:234-238

Günümüzde endotel hücrelerinin kan ve damar düz kası arasında yarı geçirgen bir bariyer olmaktan başka aktif bir metabolik ve endokrin organ sistemi ve antikoagulan, antitrombotik yüzey oluşturdıkları kabul edilmektedir. Endotel hücrelerinin bütünlüğünü ve kanın akışkanlığını sağlamak için birçok aktif madde sentezlenmektedir (Tablo 1). Bunlar düz kas hücrelerinin çoğalmasında kontrol eden heparan sülfat ve büyüme faktörleri; hücre dışı matriks yapısının komponentleri olan kollajen, elastin, fibronektin ve glikozaminler; faktör VIII

Geliş Tarihi: 08.08.1994

Kabul Tarihi: 19.08.1994

Yazışma Adresi: Prot.Dr.Nazmi GÜLTEKİN

İstanbul Üniversitesi Kardiyoloji Enstitüsü,  
İSTANBUL

## SUMMARY

Endothelin (ET)-1 is a 21 amino acid peptide that has strong vasoconstrictor as well as mitogenic activity. Its plasma levels are very low in normal subjects but are augmented in many disease states such as in certain patients with hypertension, atherosclerosis, acute myocardial infarction and renal failure suggesting that it may play a pathophysiological role in these situations. Three isoforms of endothelin (ET-1, ET-2, ET-3) are known, but only ET-1 is produced by the vascular endothelium. Two endothelin receptors (ie, ETA and ET-B) that mediate the vascular effects of ET-1 have been characterized and their cDNAs cloned. Recently, ET-A selective antagonists, SR134317 and BQ-123, ET-B ligand sarafatoxin S6c and combined ET-A, ET-B receptor antagonists R047-0203 (bosentan) have been developed and are being thoroughly investigated on their role as therapeutic agents.

**Key Words:** Endothelin, Endothelin receptors

Turk J Cardiol 1994, 7:234-238

antijeni, von Willebrand faktörü ve plasminojen aktivatörü gibi koagülasyonda etkili maddeler; prostasiklin, EDRF, (endothelium derived relaxing factor), "endotelial hiperpolarizing faktör" gibi vazodilatasyon ve endotelin (ET), "endothelial contracting factor" gibi vazokonstriksiyon yapan maddelerdir (Tablo 1). Bunlar arasında yazımızın konusu olan ET, Yanagisawa ve arkadaşları tarafından keşfedilmiş olup bilinen en kuvvetli vazokonstriktör maddedir (1).

Endotelin (ET) iki disülfid köprü (Cys1-Cys15 ve Cys3-Cys11) içeren 21 amino asitli lineer bir peptid olup, 3 boyutlu yapısı konikal bir spiraldir. Diğer memeli peptid gruplarının yapısına benzemeyen yapısı bir grup yılan zehirinin (sarafatoxin) yapısına benzemektedir. Her ikisi de vazokonstriksiyon, vazodilatasyon ve mitogenesis gibi ortak biyolojik etkilere sahiptir.

**Tablo 1. Endotel tarafından sentez edilen maddeler**

<b>Vazodilatörler</b>
1. Prostatiklin
2. EDRF
3. EDHF ("Endotelin derived hiperpolarizing faktör")
<b>Vazokonstriktörler</b>
1. Endotelin
2. EDCF (endotelin derived constrictor faktör)
<b>Koagülasyon/fibrinolitik ile ilgili olanlar</b>
1. F VIII antijen
2. Von Willebrand faktörü
3. Plasminojen aktivatörü
<b>Düz kas hücre çoğalmasını etkileyenler</b>
Heparan sülfat
Büyüme faktörleri (PDGFG...)
<b>Ekstraselüler matriksin yapısal elemanları</b>
1. Kollajen
2. Elastin
3. Fibronectin
4. Glikozaminler

insan ve diğer memelilerde yapısal ve farmakolojik etkilen farklı 3 ET isopeptidi bulunmaktadır. Bunlar ET-1 (insan veya domuz endotelini) ET-2 ve ET-3 (koyun endotelini)dir. ET-1, ET-3'e göre daha güçlü bir konstriktör etkiye sahiptir (2).

ET-1 endotel hücrelerinde sentez edilen yegane endotelindir. ET-2 böbreklerde bulunmakla beraber tam yapım yeri belirlenmemiştir (3). ET-3 ise esas olarak sinir dokusu ile ilişkilidir (2).

Diğer birçok aktif peptid gibi ET'de prepropeptidlerden yapılmaktadır. Yaklaşık 200 amino asitli bir prepropeptidten önce 28 amino asitli "büyük endotelin" oluşmakta ve bunu endotelin dönüştürücü enzim (ECE) yardımı ile triptofan 21 ve valin 22 residüleri arasındaki proteolitik ayrışma ile endotelinin oluşumu izlemektedir. Endotelinin sentezi mRNA transkripsiyonu seviyesinde kontrol edilmektedir (2).

Damar endotel hücrelerinde sentez edilen ET ekzositoz yolu ile salgı yollarından atılır, diğer birçok vazoaaktif hormonda değişik tipteki uyarıcılarla görülen adeta patlarcasına salınım ET için gösterilememiştir (1). Sağlıklı insanlarda plazmanın radioimmunoassay ile ölçülen ET-1 düzeyleri litrede 0.26-5 ng sınırlarında bulunmaktadır (4,5). Büyük ET-1'in plazma düzeyi normal kişilerde litrede 3.2-14 ng sınırlarında bulunur (6,7).

ET sistemik olmaktan çok lokal, parakrin, otokrin bir hormon olarak etkisini gösterir. Endotelin reseptörlerine sahip hedef hücrelerin endotelini sentez edici hücreler ile aynı dokuda birarada bulunmaları, endotelinin plazma düzeylerinin farmakolojik etkilerin gerektirdiğinden çok düşük olması ve endotelinin hızla ve etkili şekilde akciğer ve diğer organlarca dolaşımdan uzaklaştırılması lokal etkiyi destekleyen bulgulardır. Bu nedenlerle sistemik plazma konsantrasyonları lokal sentezi tam olarak yansıtmayabilir (7).

Endotelinler farmakolojik ve moleküler olarak farklı yapıdaki iki reseptöre bağlanarak etkilerini gösterirler. Bunlar ET-A ve ET-B reseptörleridir. Bu reseptörlerin dağılımı değişik cinslerde ve dokularda çok büyük farklılıklar gösterir (8). Her üç endotelin ET-B reseptörüne karşı eşit affinité gösterirlerse de ET-A reseptörüne karşı affiniteleri farklıdır. En fazla affinité ET-1'e sonra ET-2 ve en az olarak da ET-3'e karşı mevcuttur (8).

Endotelinlerin ETA ve ETB reseptörlerine bağlanması sonucu hücre içi sinyal sistemleri harekete geçer. Bunlar arasında G proteinleri uyarımı sonucu fosfolipaz C aktivasyonu inositol fosfat ve diacilgliserol salınım ve hücre içi kalsiyum depolarından kalsiyum düzeylerinin yükselmesi söz konusudur (9).

ET'nin en çarpıcı etkisi damar tonusunun belirlenmesidir. ET şimdiye kadar bilinen en etkili vazopressör maddedir ve angiotensinden 10 kat daha etkilidir. Kimyasal olarak denerve edilen kobaylarda ETI'nin tek bir enjeksiyonu kan basıncını 1 saatten fazla yüksek tutar (1). Diğer türlerde de IV infüzyonu yine vazokonstriksiyona ve arter kan basıncının yükselmesine yol açar (10,11). Böbrek arterleri ET-1'in vazokonstriktör etkilerine diğer damarsal bölgelerden 10 kat daha duyarlıdır (11,12). Böbrek arterlerinin artması mezangial hücrelerin kontraksiyonu sonucu Glomeruler Filtrasyon Hızı (GFR) ve idrar hacmi önemli ölçüde azalmaktadır. ET-1 aynı zamanda izole böbrek preparatlarında renin salınımını inhibe etmekte (13,14) ise de anestezi altındaki köpeklerde renin salınımını artırmaktadır (15).

Endotelinlerin vazokonstriktör etkileri hem ET-A, hem ET-B reseptörleri uyarılmasını sağlar. Ancak kobaylarda IV. infüze edildiğinde oluşan pressor etkinin prostatiklin ve EDRF tarafından güçlü bir şekilde sınırlandırıldığı gösterilmiştir (16,17). Gerçekten de endotel ile ET-A reseptörlerin uyarılmasının' yalnız vazokonstriksiyona yol açtığı, ET-B reseptörlerin uyarılmasını ise vazokonstriksiyona ya da vazodilatasyona neden olduğu gösterilmiştir (8). Günümüzde bu vasodilatör etkinin ET-B reseptörlerinin uyarımı sonucu EDRF salınımı nedeniyle olduğu düşünülmektedir. Cinsler ve dokular arasında ET-A ve ET-B reseptörlerine cevapta çok büyük farklılıklar vardır (8). Örneğin renal vazokonstriksiyon köpeklerde ET-A, farelerde ET-B reseptörleri yolu ile olur. Pulmoner arterlerin endoteline bağlı kontriksiyona köpeklerde ve insanda ET-A, tavşanlarda ise ET-B reseptörlerinin uyarılması sebep olmaktadır (8).

ET'nin damar tonusunu ve RAA sistemi üzerine etkileri yanında miyokard üzerine pozitif inotropik ve kronotropik etkisi vardır (18,19), atrial natriüretik peptid salgılanmasını inhibe eder (20), sempatik terminallerden norepinefrin salınımını etkiler (21). Ayrıca mitogenik etkisi de vardır (Tablo 2) (47).

ET'nin kardiovasküler düz kas hücrelerinde, fibroblastlarda ve mesangial hücrelerde gösterilmiş olan mitogenik etkisi, perivasküler yara iyileşmesi ve ateroskleroz gelişiminde bir büyüme faktörü gibi rol oy-

Tablo 2. Endotelinin biyolojik etkileri

1. Damar tonus regülasyonu  
Vazokonstriksiyon  
Vazodilatasyon
2. Myokarda etkileri  
(+) inotropik etki  
(+) kronotropik etki
3. Atrial natriüretik peptid salgılanımı inhibisyonu
4. Sempatik terminallerden norepinefrin salınımı
5. Mitogenetik etki  
Düz kas hücrelerine  
Fibroblastlara  
Mesengial hücrelere

nayabileceğini düşündürmektedir. ET hemostaz (pıhtılaşma) ya da yara iyileşmesi gibi acil ya da savunma durumlarında artar. Trombin, transforme edici büyüme faktörü B gibi lezyon yerinde üretilen faktörlerin preproendotelin mRNA'sını uyarması da bu fikri desteklemektedir.

Çeşitli biyolojik etkileri ET sistemini ateroskleroz, hipertansiyon, konjestif kalp yetmezliği akut koroner iskemik sendromlar, koroner vazospazm ve akut, kronik renal yetersizlikte rol alabileceğini düşündürmektedir (22,24,33,34,41).

Sarto ve arkadaşları (22), esansiyel hipertansiyonlu 20 hastada plazma ET-1 düzeylerini kontrol grubuna göre daha yüksek buldular. Ayrıca ET-1 düzeylerinin II ve III. evre hipertansiyonlulara I evredekilere göre daha yüksek olduğunu görmüşlerdir. ET-1 düzeyi düşük olan 12 hastanın 2'sinin, yüksek olan 8 hastanın 5'inin II ve III. evrede olduğu görülmüş ve ET-1 düzeyi ortalamadan yüksek olanlarda organ komplikasyonlarının fazla olduğu saptanmıştır. Ancak ET-1 düzeyleri ile sistolik kan basınçları ve yaş arasında korelasyon bulunmamıştır. ET-1'in güçlü vazokonstriktör etkisinin yanı sıra renin, aldosteron ve katekolaminlerin salınımı artırımının da hipertansiyona katkısı bulunabileceği varsayımı ileri sürülmektedir (6,23-26).

Akut myokard enfarktüsünden (AMI) sonraki ilk saatlerde plazma ET seviyeleri yüksek bulunmuştur (5,27-30). Bu yükselmenin komplikasyonsuz vakalarda kısa sürede normale indiği, komplikasyonlu vakalarda ise uzun süre yüksek kaldığı saptanmıştır (31). Ayrıca AMI esnasında, plazma ET düzeyleri akut myokard enfarktüsü sonrası 1 yıllık mortalite ile ilişkili bulunmuştur (31). AMI sonrası pulmonar kapiller wedge basınç (PCWP), pulmoner arter ortalama basınç, pulmoner vasküler rezistans ve kardiyak indeks ile ET düzeyleri arasında iyi bir korelasyon gösterilmiştir (32). AMI sonrası ET'nin yükselmesinin fizyolojik önemi tam bilinmemekteyse de, vazokonstriktör etkinin infarkt alanının genişlemesine yol açabileceği ve ET'nin direkt kardiyotoksik ve aritmogenik etkileri olduğu gösterilmiştir. ET'ye

karşı monoklonal antikorlar kullanılarak infarktüs alanının küçültülebileceği gösterilmiştir (33).

ET plazma seviyelerinin konjestif kalp yetersizliğinde de yükseldiği gösterilmiştir (33) ET'nin plazma düzeyi ile kardiyak hemodinamik bozukluklar ve fonksiyonel sınıflandırma arasında korelasyon göstermiştir (34). Plazma endotelin düzeylerinin yükseldiğinde PCVVP'nin da yükseldiği saptanmıştır (34). Bu gözlemler ET'nin vazokonstriktör olarak KKY patofizyolojisinde rol aldığını düşündürmektedir.

Deneysel ve klinik çalışmada ET'nin ateroskleroz (35,36), sepsis (37,38), kardiyenik şok (23) ve endotoksik şok (37) gibi daha birçok patolojik olayda rol oynadığını göstermiştir.

Birçok olayda patofizyolojik rolü olduğu düşünülen ve bu maddelerin inhibisyonunun tedavide önemli bir yol olabileceği çok açıktır. Gerçekten de ET reseptör antagonistleri (ET-A, ET-B, nonselektif) ve hatta ECE inhibitörleri üzerinde çalışmalar hızla sürmektedir.

Bu maddeler ile yapılan çalışmalar endotelinin patofizyolojik önemini anlaşılmasına da yardımcı olmaktadır. Ancak, cinsler ve dokular arasında reseptör farklılıkları ve ETB reseptörlerinin vazokonstriksiyonun yanı sıra vazodilatasyona neden olması, çalışmalarını zorlaştırmaktadır.

Yine de çeşitli reseptör antagonistleri ve endoteline karşı oluşan antikorlar ile yararlı çalışmalar yapılmıştır. Bu monoklonal antikorlar ET-A selektif reseptör antagonisti BQ-123 ve nonselektif reseptör antagonisti Ro 47-0203 ile iskemi ve siklosporinlere bağlı akut renal yetersizliğinin gerileyebileceği gösterilmiştir (39,40). ET-A selektif antagonisti, FR 139317'nin progresif proliferatif renal hastalığı önleyebildiği bildirilmiştir (41).

Tavşan, köpek ve farelerde antikorlar ve BQ-123'un akut myokard enfarktüsü alanını küçültücü etkisi gösterilmiştir (42-44). ET-A selektif reseptör antagonisti BQ-485 köpeklerde ve non selektif antagonist Ro 47-0203 tavşanda serebrovasküler spazmı önlemede etkili olmuştur. Tavşan ve farelerde çeşitli antagonistler ile tansiyonun düşürülebileceği ve hipertansiyona bağlı sekonder böbrek hastalığının geriletebileceği bildirilmiştir (45,46).

Inhibitör antikorlar ve reseptör antagonistleri dışında 3. bir potansiyel terapötik hedef endotelin dönüştürücü enzim ECE inhibisyonudur. Ancak ECE'nin moleküler yapısı tam belirlenmemiştir (47).

Sonuç olarak endotelinlerin vazokonstriksiyon görülen hastalıklardaki rolü gün geçtikçe belirginleşmektedir. Gelecekte reseptör antagonistlerinin ve ECE inhibitörlerinin geliştirilmesi endotelinlerin sağlıklı ve hasta kişilerdeki rolünü daha iyi anlamamıza ve de tedavide yeni yaklaşımların ortaya çıkmasına yol açacaktır.

## KAYNAKLAR

1. Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S, et al. A novel patent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature* 1988; 332:411-5.
2. Inoue A, Yanagisawa M, Kimura S, et al. The human endothelin family: Three structurally and pharmacologically distinct isopeptides predicted by three separate genes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989; 86:2863-7.
3. Kosaka T, Suzuki N, Matsumoto H, et al. Synthesis of the vasoconstrictor peptide endothelin in kidney cells. *FEBS Lett* 1989; 249:42-6.
4. Hartier E, Woloszczuk W. Radioimmunoassay of endothelin. *Lancet* 1989; 1:909.
5. Tatsune K, Mouri T, Takahashi M, et al. Detection of immunoreactive endothelin in plasma of hemodialysis patients. *FEBS Lett* 1989; 249:239-42.
6. Miyauchi T, Yanagisawa M, Tomizawa T, et al. Increased plasma concentrations of endothelin-1 and big endothelin-1 in acute myocardial infarction. *Lancet* 1989; 2:53-4.
7. Saito Y, Nakao K, Itoh IT, et al. Endothelin in human plasma and culture medium of aortic endothelial cells: Detection and characterization with radioimmunoassay using monoclonal antibody. *Biochem Biophys Res Commun* 1989; 161:320-6.
8. Seo Bonggwon, Oemar Barry S, Sebenman Robert, Segesser B, von Ludwig, Luscher TF. Both ETA and ETB Receptors Mediate Contraction to Endothelin-1 in Human blood vessels. *Circulation* 1994; 89:1203-8.
9. Simonson MS, Wann S, Mene P, DUBYAK GR, Kester M, Bunn MT. Endothelin-1 activates the phosphoinositole cascade in cultured glomerular mesangial cells. *J Cardiovasc Pharmacol* 1989; 13(Suppl 5):580-3.
10. Walder CE, Thomas R, Thiemermann C, Vane JR. The hemodynamic effects of endothelin-1 in the pithed rat. *J Cardiovasc Pharmacol* 1989; 13(Suppl 5):593-7.
11. Pernow J, Franco-Cereceda A, Matran R, Lundberg JM. Effect of endothelin-1 on regional vascular resistances in the pig. *J Cardiovasc Pharmacol* 1989; 13(Suppl 5):5205-6.
12. Kon V, Yoshioka T, Fogo A, Ichikawa I. Glomerular actions of endothelin in vivo. *J Clin Invest* 1989; 1762-7.
13. Tokuyama M, Matsuoka H, Atarashi K, Yagi S. Endothelin a new inhibitor of renin release. *Biochem Biophys Res Commun* 1988; 157:1164-8.
14. Matsumura Y, Nakase K, Ikegawa R, Hayashi K, Ohyama T, Morimoto S. The Endothelium derived vasoconstrictor peptide endothelin inhibits renin release in vitro. *Life Sci* 1989; 44:149-57.
15. Miller WL, Redfield MM, Burnett JC Jr. Integrated cardiac, renal and endocrine actions of endothelin. *J Clin Invest* 1989; 83:317-20.
16. De Nucci G, Thomas KD, Orleans-Juste P, et al. Pressor effects of circulating endothelin are limited by its removal in the pulmonary circulation and by the release of prostacyclin and endothelium derived relaxing factor. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988; 85:9797-800.
17. Rakugi H, Nakamaru M, Tabuchi Y, Nagano M, Mikami H, Ogihara T. Endothelin stimulates the release of prostacyclin from rat mesenteric arteries. *Biochem Biophys Res Commun* 1989; 160:924-8.
18. Ishikawa T, Yanagisawa M, Kimura S, Goto K, Masaki T. Positive inotropic action of novel vasoconstrictor peptide endothelin on guinea pig atria. *Am J Physiol* 1988; 255:H970-H973.
19. Ishikawa T, Yanagisawa M, Kimura S, Goto K, Masaki T. Positive chronotropic effects of endothelin a novel endothelium derived, vasoconstrictor peptide. *Pflugers Arch* 1988; 413:108-10.
20. Fukuda Y, Hirata Y, Yoshimi H, Takatsugu K, Kobayashi Y, Yanagisawa M, Masaki T. Endothelin is a potent secretagogue for atrial natriuretic peptide in cultured rat atrial myocytes. *Biochem Biophys. Res Commun* 1988; 155:167-72.
21. Wiklund ND, Ohlen A, Cederqvist B. Inhibition of adrenergic neuroeffector transmission by endothelin in the guinea pig femoral artery. *Acta Physiol Scand* 1988; 134:311-312.
22. Sarto Y, Nakao K, Mukoyama M, Imura H. Increased plasma endothelin level in patients with essential hypertension. *N Engl J Med* 1990; 322(3):205.
23. Cernacek P, Stewart DJ. Immunoreactive endothelin in human plasma: Marked elevations in patients in cardiogenic shock. *Biochem Biophys Res Commun* 1983; 161:562-7.
24. Şarto Y, Nakao K, Yamada T, et al. Plasma endothelin-1 like immunoreactivity level (ET-1-LI) in healthy subjects and patients with hypertension. *Hypertension* 1989; 14:335-6 (abstract).
25. Cozza EN, Gomez-Sanchez CE, Foecking MF, Chrou S. Endothelin binding to cultured calf adrenal zona glomerulosa cells and stimulation of aldosterone secretion. *J Clin Invest* 1989; 84:1032-5.
26. Boarder ME, Marriott DB. Characterization of endothelin-1 stimulation of catecholamine release from adrenal chromaffin cells. *J Cardiovasc Pharmacol* 1989; 13(Suppl 5):5223-4.
27. Stewart DJ, Kubac G, Costello KB, Cernacek P. Increased plasma endothelin-1 in the early hours of acute myocardial infarction. *Am J Coll Cardiol* 1991; 18:38-43.
28. Ray SG, Mc Murray JS, Marlon JJ, Dargie HJ. Circulating endothelin in acute ischemic syndromes. *Br Heart J* 1992; 67:383-6.
29. Yasuda M, Kohno M, Tahara A, Itagane H, Toda I, Akioka K, et al. Circulating immunoreactive endothelin in ischemic heart disease. *Am Heart J* 1990; 119:801-6.
30. Salminen K, Tikkanen I, Saijonmaa O, Nieminen M, Fyhrquist F, Frick MH. Modulation of coronary tone in acute myocardial infarction by endothelin. *Lancet* 1989; 2:747 (Letter).
31. T. Omland, Roly Terje Lie, Asbjørn Aokvaag, Tarbjørn Aorsland RN, Kenneth Dickstein. Plasma endothelin determination as a prognostic indicator of 1 Year mortality after acute myocardial infarction. *Circulation* 1994; 89:1573-9.
32. Tomada H. Plasma endothelin-1 in acute myocardial infarction with heart failure. *Am Heart J* 1993; 125:667-72.

33. Chi-Ming Wei, Amir Lerman, Richard Jij, Rodeheffer, Christopher GA, Mc Greger, Roland Bradt, Scott Wright et al. Endothelin in human congestive heart failure. *Circulation* 1994; 89:1580-6.
34. Rodeheffer RJ, Lerman A, Heublein DM, Bumett JC Sr. Increased plasma concentration of endothelin in congestive heart failure in humans. *Mayo Clin Proc* 1992; 67:719-24.
35. Lerman A, Edwards BS, Hallen SW, Heublein DM, Sandberg SM, Bumett JC Jr. Circulating and tissue endothelin immunoreactivity in advanced atherosclerosis. *N Eng J Med* 1991; 325:997-1001.
36. Egashira K, Inou T, Hirooka Y, Yemmede A, Marouko Y, Kai H, et al. Impaired coronary blood flow response to acetylcholine in patients with coronary risk factors and proximal atherosclerosis. *J Clin Invest* 1993; 91:29-37.
37. Sugiwa M, Inagami T, Ka V. Endotoxin stimulates endothelin release in vivo and in vitro as determined by radioimmunoassay. *Biochem Biophys Res Commun* 1989; 161:122-7.
38. Bone RC. The pathogenesis of sepsis. *Ann Intern Med* 1991; 115:457-9.
39. Kivlighn 50, Gabel RA, Siegl PKS. Effects of BQ-123 on renal function and acute cyclosporine induced renal dysfunction. *Kidney Int* 1993; 45:131-6.
40. Fogo A, Railings SE, Inagami T, Kon V. Endothelin receptor antagonism is protective in vivo acute cyclosporin toxicity. *Kidney Int* 1992; 42:770-4.
41. Benign A, Zoja C, Coma D, Orisia S, Langaretti L, Bertoni T, Remuzzi GA. Specific endothelin Subtype A receptor antagonist protects against injury in renal disease progression. *Kidney Int* 1993; 44:440-4.
42. Watanabe T, Suzuki N, Shimamoto N, Fujino M, Imada A. Contribution of endogenous endothelin to the extension of rabbit myocardial infarct size in rats. *Circ Res* 1991; 69:370-7.
43. Kusumoto K, Awane Y, Fujiwara S, Watanabe T. Role of endogenous endothelin in extension of rabbit myocardial infarction. *J Cardiovasc Pharmacol* 1993; 22(Suppl 8):5339-42.
44. Graver GJ, Dozwonczyk S, Parham CS. The endothelin-1 receptor antagonist BQ-123 reduces infarct size in a canine model of coronary occlusion and reperfusion. *Cardiovasc Res* 1993; 27:1613-8.
45. Ohlstein EH, Douglas SA, Ezekiel M, Gellai M. Antihypertensive effects on the endothelin receptor antagonist BQ-123 in conscious spontaneously hypertensive rats. *J Cardiovasc Pharmacol* 1993; 22 (Suppl 8):5321 -4.
46. Nishikibe M, Tsuchida S, Okada M, Fukuroda T, Shimamoto K, Yano M, Ishikawa K, Ikemoto F. Antihypertensive effect of a newly synthesized endothelin antagonist, BQ-123 in a genetic hypertensive model. *Life Sci* 1993; 52:717-24.
47. Masashi Yanagisawa. The endothelin system. A new target for Therapeutic intervention. *Circulation* 1994; 89:1320-2.