

# Zmniejszanie osoczowego stężenia płytkopodobnego czynnika wzrostu przez duże dawki simwastatyny nie wpływa na stężenia markerów aktywacji immunologicznej

Katarzyna Mizia-Stec<sup>1,2</sup>, Zbigniew Gąsior<sup>1</sup>, Barbara Zahorska-Markiewicz<sup>2</sup>,  
Joanna Janowska<sup>2</sup>, Magdalena Mizia<sup>1</sup>, Piotr Pysz<sup>1</sup>,  
Michał Holecki<sup>2</sup> i Grażyna Knauer-Janicka<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Katedra i Klinika Kardiologii Śląskiej Akademii Medycznej w Katowicach

<sup>2</sup>Katedra i Zakład Patofizjologii Śląskiej Akademii Medycznej w Katowicach

## Streszczenie

**Wstęp:** Korzystny efekt wczesnego stosowania statyn w ostrych zespołach wieńcowych (ACS) może wynikać z ich działania przeciwzapalnego i przeciwplatekowego. Celem przedstawionego badania było porównanie wpływu standardowych i dużych dawek statyn w ACS na osoczowe wskaźniki markerów aktywacji płytek i układu immunologicznego.

**Materiał i metody:** Czterdziestu czterech pacjentów z ACS leczonych przezskórną angioplastyką wieńcową przydzielono do 2 grup: S(+) — 22 chorych otrzymujących duże dawki simwastatyny (80 mg/d.) przez 1 miesiąc od wystąpienia ACS oraz S(–) — 22 pacjentów leczonych standardowymi dawkami statyn. Laboratoryjne oznaczenia obejmowały określenie stężeń w surowicy krwi: TNF- $\alpha$ , sTNFR 1 i 2, IL-2, IL-10 oraz PDGF wyjściowo, po 7. i 30. dniu od wystąpienia ostrego zespołu wieńcowego.

**Wyniki:** Przebieg kliniczny ACS i wyjściowe stężenia ocenianych markerów były porównywalne w badanych grupach. Nie odnotowano różnic w kolejnych oznaczeniach stężeń TNF- $\alpha$ , sTNFR 1, sTNFR 2, IL-2 i IL-10. Stężenie PDGF korelowało negatywnie z terapią dużą dawką simwastatyny ( $r = -0,416$ ;  $p = 0,014$ ) i było istotnie mniejsze w 7. i 30. dniu w grupie S(+) (odpowiednio:  $6111 \pm 1834$  pg/ml;  $p = 0,037$  i  $5735 \pm 1089$  pg/ml;  $p = 0,016$ ) w porównaniu z grupą S(–) (odpowiednio:  $7292 \pm 1952$  pg/ml;  $7034 \pm 2008$  pg/ml).

**Wnioski:** Stosowanie dużych dawek simwastatyny w ciągu 1 miesiąca od ACS wiąże się z istotnym obniżeniem osoczowego stężenia PDGF, natomiast nie wpływa na wartości stężeń innych markerów aktywacji immunologicznej. (Folia Cardiologica Excerpta 2006; 1: 63–68)

**płytkopochodny czynnik wzrostu, cytokiny, ostre zespoły wieńcowe**

## Wstęp

Od kilku lat publikuje się artykuły na temat problematyki stosowania dużych dawek statyn w ostrych zespołach wieńcowych (ACS, *acute coronary syndrome*). W analizie wyników badań klinicznych (MIRACL, PROVE-IT) wskazuje się, że celem terapeutycznym jest nie tyle normalizacja stężeń

Adres do korespondencji: Dr hab. med. Katarzyna Mizia-Stec  
Katedra i Klinika Kardiologii Śl. AM  
ul. Ziołowa 45/47, 40–635 Katowice  
tel./faks (0 32) 252 74 07  
e-mail: biboch@slam.katowice.pl; kmizia@op.pl  
Nadesłano: 29.09.2005 r.      Przyjęto do druku: 16.05.2006 r.

parametrów lipidowych, co zmniejszenie ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych [1–3]. Dlatego wczesne zastosowanie tych leków w ACS jest uzasadnione, bez względu na wartości stężeń lipidów.

Do końca nie poznano mechanizmów pozalipidowego działania statyn odpowiedzialnych za ich korzystny wpływ na przebieg i powikłania ostrych zespołów wieńcowych. Wiele danych wskazuje na ich wpływ na procesy zapalne będące podstawą miażdżycy i jej powikłań [4]. Wydaje się, że znacznie mają nie tylko wczesne zastosowanie tych leków, ale także dawka stosowanego leczenia [5, 6]. W obserwacjach autorów niniejszej pracy wykazano, że duże dawki simwastatyny stosowane w ACS poprawiają funkcję śródbłonna w obserwacji odległej [7]. W niniejszym opracowaniu podjęto próbę oceny wpływu dużych dawek simwastatyny stosowanych miesiąc od ACS na zmiany aktywacji immunologicznej w tym okresie.

### Material i metody

Do badanej grupy włączono 44 chorych, u których rozpoznano ACS — 12 z niestabilną chorobą wieńcową (klasa IIIB wg Braunwalda) i 32 z ostrym zawałem serca. Wszystkich pacjentów leczono inwazyjnie w Klinice Kardiologii Śl. AM od czerwca do października 2002 r.

Utworzono następujące grupy (zgodnie z protokołem badania), do których przydzielono losowo pacjentów:

- grupa S(+) — grupa osób otrzymujących dawkę 80 mg simwastatyny/dobę 1 miesiąc od wystąpienia ostrego zespołu wieńcowego, a następnie kontynuowano terapię statynami, uwzględniając wynik lipidogramu;
- grupa S(–) — grupa leczona standardowo (kontynuowano dotychczasową terapię hipolipemizującą bez względu na stężenia lipidów w surowicy krwi — śr. 20 mg simwastatyny/dobę — lub włączono simwastatynę 20 mg/dobę, jeżeli nie była stosowana dotychczas); 10 osób stosowało statyny przed włączeniem do badania. Przyjęto następujące kryteria wyłączenia z badania:
  - przebyty zawał serca w ciągu ostatnich 6 miesięcy;
  - stany zapalne oraz choroby nowotworowe (potwierdzone badaniami klinicznymi, laboratoryjnymi, a w wątpliwych przypadkach — konsultacjami specjalistycznymi);
  - zmiany wyjściowe w zapisie EKG utrudniające interpretację.

Wszystkich pacjentów poddano badaniu przedmiotowemu i podmiotowemu. U każdego badanego wykonywano następujące badania:

- laboratoryjne — stężenie lipidów w surowicy krwi, stężenia następujących cytokin w surowicy krwi: płytkopochodnego czynnika wzrostu (PDGF, *platelet-derived growth factor*), czynnika martwicy nowotworów-alfa (TNF, *tumour necrosis factor-alpha*), rozpuszczalnych form receptorów 1 i 2 dla TNF (sTNFR 1 and 2, *soluble tumour necrosis factor receptors-alpha 1 and 2*) interleukiny-2 (IL-2) oraz interleukiny IL-10;
- zapis EKG (kryterium diagnostyczne);
- badanie echokardiograficzne — oceniano frakcję wyrzutową lewej komory (LVEF, *left ventricular ejection fraction*), wskaźnik kurczliwości ścian (WSMI, *wall motion score index*), masę lewej komory (LVM, *left ventricular mass*), wskaźnik masy mięśnia lewej komory (LVMI, *left ventricular mass index*);
- koronarografię — uwzględniano podział na badanych z 1-, 2- i 3-naczyniową chorobą wieńcową;

Oceny pacjentów dokonywano 3-krotnie — w momencie włączenia do badania, w 7. i 30. dniu od wystąpienia ACS.

Od wszystkich badanych uzyskano dane na temat palenia tytoniu (wyróżniono chorych, którzy nigdy nie palili tytoniu, pacjentów, którzy palili w przeszłości, tj. od co najmniej od 3 miesięcy nie palą, oraz aktywnych palaczy tytoniu), a także współistniejących chorób (nadciśnienie tętnicze, cukrzyca).

### Analiza statystyczna

W celu utworzenia bazy danych materiału klinicznego wykorzystano arkusz kalkulacyjny EXCEL v. 2000 firmy Microsoft, który następnie poddano analizie statystycznej, wykorzystując standardowe procedury statystyczne.

W analizie statystycznej opisowej zmiennych logicznych podstawą były ich wartości odsetkowe. W analizie statystycznej zmiennych liczbowych obliczano: średnią arytmetyczną, błąd standardowy średniej, a w niektórych przypadkach wartości mediany.

Test *t*-Studenta, który poprzedzono testem Fishera sprawdzającym jednorodność wariancji, zastosowano wobec zmiennych charakteryzujących się normalnym rozkładem w celu porównania 2 średnich wartości w 2 różnych grupach dla zmiennych niepowiązanych.

Wobec zmiennych charakteryzujących się rozkładem odbiegającym od normalnego w porównaniu 2 grup zastosowano test U Manna-Whitneya.

W celu oceny częstości występowania wybranych cech jakościowych stosowano test niezależności  $\chi^2$ , uzupełniony w razie potrzeby o poprawkę Yatesa.

Przyjęto następujące poziomy zmienności statystycznej:  $p \geq 0,05$  — brak zmienności statystycznej,  $p < 0,05$  — znamienność statystyczna.

## Wyniki

Badaniem objęto 44 pacjentów, u których rozpoznano ACS — 12 osób z niestabilną chorobą wieńcową klasy IIIB według Braunwalda (śr. wieku  $51,8 \pm 8,5$  roku; czas trwania objawów choroby wieńcowej — od 2 dni do 16 lat, śr.  $2,8 \pm 1,2$  roku) oraz 32 badanych z rozpoznaniem ostrym zawałem serca (śr. wieku  $51,7 \pm 10,6$  roku; czas trwania wywiadu wieńcowego — od 2 godz. do 11 lat, śr.  $2,7 \pm 1,3$  roku).

Parametry charakteryzujące grupę osób z ostrym zawałem serca to: średni czas od początku bólu zawalowego ( $5,6 \pm 1,0$  h), średnia wartość maksymalnej aktywności kinazy kreatynowej ( $2329,7 \pm 55,8$  j.m./l), średnia wartość maksymalnej aktywności izoenzymu sercowego (MB, *myocardial bound*) kinazy kreatynowej ( $452 \pm 16,8$  j.m./l), maksymalne uniesienie odcinka ST ( $5,1 \pm 0,7$  mm).

Koronarografię z jednoczesną angioplastyką (u 31 chorych założono stenty) wykonano w trybie pilnym, uzyskując przepływ w skali TIMI: TIMI 3 — 37 chorych (88,6%), TIMI 2 — 5 chorych (11,4%), w tym 2 z grupy S(+) i 3 z grupy S(-).

Po uwzględnieniu przeprowadzonej randomizacji porównano wyniki badań w zależności od stosowania dużych dawek simwastatyny [grupa S(+) vs. grupa S(-)]. W porównaniu parametrów klinicznych wyznaczonych wyjściowo w badanych grupach nie wykazano istotnych różnic (tab. 1).

Badane grupy nie różniły się pod względem wieku, wskaźnika masy ciała (BMI, *body mass index*), parametrów lipidowych, funkcji skurczowej i masy lewej komory, zaawansowania zmian w koronarografii, wyników leczenia inwazyjnego, danych na temat palenia tytoniu oraz współistniejących chorób.

Oprócz różnicującej grupy dawki statyn (simwastatyna 80 mg vs. średnia dawka simwastatyny 20 mg) nie stwierdzono rozbieżności w pozostałej stosowanej terapii; częstość stosowania w grupach S(+) i S(-) kwasu acetylosalicylowego (100% vs. 100%), tiklopidyny, blokerów receptorów beta-adrenergicznych, inhibitorów konwertazy angiotensyny i azotanów była porównywalna.

Średnie stężenia markerów aktywacji immunologicznej oznaczane wyjściowo w 7. i 30. dniu po wystąpieniu ACS przedstawiono w tabeli 2.

W grupie S(+) obserwowano zmniejszenie stężenia PDGF, natomiast w grupie S(-) wzrost stężenia PDGF w kolejnych dniach obserwacji.

**Tabela 1.** Charakterystyka kliniczna badanych chorych w momencie włączenia do badania

	Grupa S(+)	Grupa S(-)
N	22	22
MI	15 (68,2%)	17 (77,3%)
UA	7 (31,8%)	5 (22,7%)
Wiek (lata)	$49,4 \pm 10,5$	$54,3 \pm 10,5$
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	$27,6 \pm 4,0$	$26,6 \pm 5,2$
Cholesterol całkowity [mg/dl]	$231,6 \pm 67,4$	$227,1 \pm 54,0$
Cholesterol frakcji HDL [mg/dl]	$47,4 \pm 2,5$	$49,4 \pm 1,3$
Cholesterol frakcji LDL [mg/dl]	$140,6 \pm 57,4$	$140,9 \pm 40,9$
Triglicerydy [mg/dl]	$188,3 \pm 121,9$	$153,6 \pm 70,6$
LVMI [g/m <sup>2</sup> ]	$141,4 \pm 39,0$	$159,1 \pm 42,7$
EF (%)	$49,0 \pm 6,7$	$45,0 \pm 8,2$
WMSI	$1,349 \pm 0,24$	$1,526 \pm 0,39$
Koronarografia:		
1-naczyniowa CAD	8 (36,4%)	7 (31,8%)
2-naczyniowa CAD	2 (9,1%)	4 (18,2%)
3-naczyniowa CAD	12/54,5	11 (50,0%)
Palenie tytoniu:		
aktywny palacz	11 (50,0%)	12 (54,5%)
były palacz	4 (18,2%)	4 (18,2%)
nigdy niepalący	7 (31,8%)	5 (22,7%)
Choroby współistniejące:		
SH	11 (50,0%)	13 (59,1%)
DM	3 (13,6%)	5 (22,7%)

CAD (*coronary artery disease*) — choroba wieńcowa; DM (*diabetes mellitus*) — cukrzyca; MI (*myocardial infarction*) — zawał serca; EF (*ejection fraction*) — frakcja wyrzutowa; LVMI (*left ventricular mass index*) — wskaźnik masy lewej komory; WMSI (*wall motion score index*) — wskaźnik kurczliwości ścian; SH (*systemic hypertension*) — nadciśnienie tętnicze; UA (*unstable angina*) — niestabilna choroba wieńcowa; p = NS — nieistotne statystycznie

W grupie S(-) stężenie PDGF było istotnie wyższe w 30. dniu od ACS w porównaniu z oznaczeniem wyjściowym ( $p = 0,017$ ).

Ponadto wykazano istotne statystycznie różnice między grupami S(+) i S(-) w pomiarach wykonanych w 7. i 30. dniu obserwacji. Średnie stężenia PDGF w grupie S(+) w 7. i 30. dniu obserwacji były istotnie mniejsze w porównaniu ze stężeniami stwierdzanymi w grupie S(+).

W przeprowadzonej analizie stężeń TNF- $\alpha$  i sTNFR 1 wykazano, że w obydwu badanych grupach największe stężenia tych wskaźników występowały w okresie ACS, a następnie ulegały zmniejszeniu. Istotne różnice stwierdzono w grupie S(-) — stężenia TNF- $\alpha$  i sTNFR 1 były istotnie mniejsze w 7. dniu badania w porównaniu z wartościami wyjściowymi. W 30. dniu obserwacji nie wykazano istotnych różnic; stężenia TNF- $\alpha$  wykazywały dużą zmienność osobniczą.

**Tabela 2.** Średnie stężenia markerów aktywacji immunologicznej w surowicy krwi chorych z ostrym zespołem wieńcowym — wyniki kolejnych oznaczeń

	Grupa S(+)	Grupa S(-)
PDGF [pg/ml]	0) 6202 ± 2450 7) 6111 ± 1834 <sup>§</sup> 30) 5735 ± 1089 <sup>§</sup>	0) 5884 ± 1185* 7) 7292 ± 1952 30) 7034 ± 2008
TNF-α [pg/ml]	0) 22.0 ± 3.1 7) 18.2 ± 8.8 30) 18.6 ± 19.2 (Mediana: 12.5)	0) 22.0 ± 3.1 <sup>#</sup> 7) 15.9 ± 7.4 30) 26.3 ± 34.6 (Mediana: 14.2)
sTNFR 1 [pg/ml]	0) 1715 ± 546 7) 1613 ± 588 30) 1493 ± 590	0) 1664 ± 394 <sup>#</sup> 7) 1177 ± 391 30) 1445 ± 636
sTNFR 2 [pg/ml]	0) 2103 ± 607* 7) 1852 ± 380 30) 1721 ± 688	0) 2063 ± 634 7) 2082 ± 651 30) 2064 ± 690
IL-10 [pg/ml]	0) 19.0 ± 3.6 7) 18.5 ± 4.6 30) 17.1 ± 3.2	0) 19.3 ± 4.9 7) 17.8 ± 2.9 30) 16.1 ± 5.5
IL-2 [pg/ml]	0) 89.7 ± 12.7 7) 88.8 ± 10.6 30) 95.9 ± 36.7	0) 86.0 ± 28.4 7) 82.9 ± 25.2 30) 81.6 ± 37.3

0) — oznaczenie przy przyjęciu do szpitala; 7) — oznaczenie w 7. dniu; 30) — oznaczenie w 30. dniu od włączenia do badania; \*p < 0,05 vs. oznaczenie w 30. dniu; <sup>#</sup>p < 0,01 vs. oznaczenie w 7. dniu; <sup>§</sup>p < 0,05 vs. grupa S (-); PDGF (*platelet-derived growth factor*) — płytkopodobny czynnik wzrostu; sTNFR 1 i 2 (*soluble tumour necrosis factor receptors-alpha 1 and 2*) — rozpuszczalne formy receptorów 1 i 2 dla TNF; IL — interleukina

W grupie S(+) stężenia sTNFR 2 były istotnie niższe w 30. dniu terapii w porównaniu ze stężeniami wyjściowymi. Stężenia TNF-α, sTNFR 1 i sTNFR 2 były porównywalne między badanymi grupami.

Nie stwierdzono różnic między średnimi stężeniami IL-2 i IL-10, porównując zarówno kolejne dni obserwacji, jak i badane grupy.

## Dyskusja

Opublikowane dane wskazują na długotrwałą aktywację immunologiczną po epizodzie ostrego zespołu wieńcowego [8, 9]. W przeprowadzonej powyżej analizie potwierdzono te obserwacje, wykazując stosunkowo duże stężenia TNF-α, sTNFR 1, a także IL-2 i IL-10 w okresie ostrego zespołu wieńcowego. Co istotne, stosowanie dużych dawek simwastatyny nie zmieniało znacząco stężeń TNF-α, kluczowej cytokiny o plejotropowym działaniu prozapalnym, receptorów dla TNF modyfikujących aktywność TNF w surowicy krwi oraz stężeń interleukin — zarówno prozapalnej IL-2, jak i działającej antyzapalnie IL-10. Ciekawe wyniki uzyskano, analizując dynamikę zmian PDGF — czynnika produkowanego przez śródbłonek i płytki krwi, uczestniczącego w aktywacji procesów zapalnych i agregacji lub krzepnięcia. Stężenia PDGF w grupie S(+), wyjściowo nawet nieco większe niż w grupie S(-), ulegały stopniowemu zmniejszeniu. Już w 7. dniu

od przyjęcia obserwowano statystycznie znamienne różnice, która nasiliła się w 30. dniu. W grupie S(-) stężenia PDGF większe niż obserwowane przy przyjęciu utrzymywały się jeszcze w 30. dniu.

Pojedyncze dane na temat podobnego wpływu simwastatyny (hamującego uwalnianie PDGF) opisali również inni autorzy [10].

Znaczenie wyników przedstawionych przez autorów niniejszej pracy należy rozpatrywać, uwzględniając dostępne dane na temat płytkopodobnego czynnika wzrostu. Wpływu PDGF na przebieg choroby wieńcowej nie opisuje się jednoznacznie. Część autorów sugeruje jego działanie kardioprotekcyjne. Płytkopodobny czynnik wzrostu ma pobudzać angiogenezę w mięśniu sercowym po przebytym zawale [11, 12]. Jednak efekt ten ulega upośledzeniu wraz z wiekiem [12, 13]. U gryzoni PDGF pobudza powstawanie czynników stymulujących angiogenezę [angiopoetyna, naczyniopochozny czynnik wzrostu (VDGF, *vessel-driven growth factor*)] u osobników młodych, nie wywołując powyższego efektu u starszych [14]. W modelach doświadczalnych *in vitro* komórki śródbłonek zwiększają uwalnianie PDGF w obecności kardiomiocytów [15], z kolei sam PDGF przyspiesza różnicowanie się komórek pnia w kierunku kardiomiocytów [16].

Jednak najczęściej publikuje się doniesienia na temat korelacji między gorszymi efektami inwazyjnego leczenia choroby wieńcowej a zwiększoną

ekspresją markerów procesu zapalnego, w tym płytkopodobnego czynnika wzrostu. Podwyższone stężenie PDGF uznaje się za istotny czynnik ryzyka zjawiska restenozy wywołujący migrację i proliferację komórek mięśni gładkich naczyń (SMCs, *smooth muscle cells*) oraz hiperplazję intymy, szczególnie przy współistniejącej zmniejszonej aktywności fibrynolitycznej osocza [17]. Zastosowanie licznych metod obniżających aktywność PDGF koreluje z istotnym zmniejszeniem zjawiska restenozy w naczyniach poddawanych przezskórnej balonoplastyce i stentowaniu. Opisywane metody, stosowane głównie na modelach zwierzęcych, to m.in. zastosowanie: specyficznego inhibitora kinazy tyrozynowej receptora PDGF, który hamuje proliferację i migrację SMCs [18], dekoryny — proteoglikanu wiążącego PDGF — oraz specyficznych dla PDGF A-chimerycznych DNA-RNA rybozymów hamujących proliferację intymy po angioplastyce, a równocześnie przeciwciał przeciwko PDGF A i B wywołujących atrofię hiperplastycznej intymy [19, 20].

W jednym z randomizowanych badań klinicznych wykazano, że antagonistą PDGF (trapidil) w połączeniu z tiklopidyną był podobnie skuteczny w zapobieganiu restenozie po implantacji stentu jak skojarzenie kwasu acetylosalicylowego z tiklopidyną [21].

Wyniki odległych zabiegów leczenia interwencyjnego w opisanej grupie są nieznanne. Stosowane duże dawki simwastatyny, skutecznie obniżając osoczowe stężenie PDGF, mogą się przyczyniać do wystąpienia opisanego wyżej korzystnego wpływu inhibicji PDGF w okresie po przezskórnej interwencji wieńcowej. Zmniejszenie stężenia PDGF może mieć znaczenie zarówno dla występowania restenozy, jak i wczesnej zakrzepicy w stencie.

### Wnioski

Duże dawki simwastatyny stosowane w 1. miesiącu od ACS istotnie zmniejszają stężenie PDGF w surowicy krwi, nie wpływając na stężenia uznanych markerów aktywacji immunologicznej.

### Piśmiennictwo

1. Schwartz G.G., Olsson A.G., Ezekowitz M.D. i wsp. Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL) Study Investigators: effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 285: 1711–1718.
2. Ridker P.M., Morrow D.A., Rose L.M., Rifai N., Cannon C.P., Braunwald E. Relative efficacy of atorvastatin 80 mg and pravastatin 40 mg in achieving the dual goals of low-density lipoprotein cholesterol < 70 mg/dl and C-reactive protein < 2 mg/l: an analysis of the PROVE-IT TIMI-22 trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2005; 45: 1644–1648.
3. Ong H.T. The statin studies: from targeting hypercholesterolaemia to targeting the high-risk patient. *QJM* 2005; 98: 599–614.
4. Braunwald E., Zipes D.P., Libby P. Heart disease. W.B. Saunders Company, Philadelphia 2001; 1070–1081.
5. Auer J., Weber T., Eber B. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N. Engl. J. Med.* 2004; 351: 714–717.
6. Patel M., McGuire D.K. How aggressive should lipid lowering be among patients with acute coronary syndromes? *Curr. Cardiol. Rep.* 2005; 7: 283–287.
7. Mizia-Stec K., Gąsior Z., Zahorska-Markiewicz B., Jastrzębska-Maj E., Gomulka S., Mizia M. Duże dawki simwastatyny stosowane w ostrych zespołach wieńcowych a dopplerowskie wskaźniki funkcji śródbłonna w obserwacji odległej. *Folia Cardiol.* 2004; 6: 425–432.
8. Mizia-Stec K., Mandrecki T., Zahorska-Markiewicz B. i wsp. Selected cytokines and soluble forms of cytokines receptors in patients with coronary artery disease. *Eur. J. Inter. Med.* 2002; 13: 115–122.
9. Zhou Y., Liu X., She M. Molecular basis for the effect of lipid lowering drugs on growth factors after endothelialization. *Chin. Med. J.* 2001; 114: 976–982.
10. Hao X., Mansson-Broberg, A., Gustafsson T. i wsp. Angiogenic effects of dual gene transfer of bFGF and PDGF-BB after myocardial infarction. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2004; 315: 1058–1063.
11. Edelberg J.M., Cai D., Xaymardan M. Translation of PDGF cardioprotective pathways. *Cardiovasc. Toxicol.* 2003; 3: 27–35.
12. Cai D., Xaymardan M., Holm J.M., Zheng, J., Kizer J.R., Edelberg J.M. Age-associated impairment in TNF- $\alpha$  cardioprotection from myocardial infarction. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2003; 285: H463–H469.
13. Xaymardan M., Zheng, J., Duignan I. i wsp. Senescent impairment in synergistic cytokine pathways that provide rapid cardioprotection in the rat heart. *J. Exp. Med.* 2004; 199: 797–804.
14. Edelberg J.M., Lee S., Kaur M. i wsp. Platelet-derived growth factor-AB limits the extent of myocardial infarction in a rat model: feasibility of restoring impaired angiogenic capacity in the aging heart. *Circulation* 2002; 105: 608–613.
15. Xaymardan M., Tang, L., Zagreda L. i wsp. Platelet-derived growth factor-AB promotes the generation

- of adult bone marrow-derived cardiac myocytes. *Circ. Res.* 2004; 94: E39–E45.
16. Fornitz G.G., Nielsen P., Amtorp O. i wsp. Impaired fibrinolysis determines the outcome of percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA). *Eur. J. Clin. Invest.* 2001; 31: 586–592.
  17. Bilder G., Amin D., Morgan L. i wsp. Stent-induced restenosis in the swine coronary artery is inhibited by a platelet-derived growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, TKI963. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2003; 41: 817–829.
  18. Kotani M., Fukuda N., Ando H. i wsp. Chimeric DNA-RNA hammerhead ribozyme targeting PDGF A-chain mRNA specifically inhibits neointima formation in rat carotid artery after balloon injury. *Cardiovasc. Res.* 2003; 57: 265–276.
  19. Nili N., Cheema A.N., Giordano F.J. i wsp. Decorin inhibition of PDGF-stimulated vascular smooth muscle cell function: potential mechanism for inhibition of intimal hyperplasia after balloon angioplasty. *Am. J. Pathol.* 2003; 163: 869–878.
  20. Englesbe M.J., Hawkins S.M., Hsieh P.C., Daum G., Kenagy R. D., Clowes A.W. Concomitant blockade of platelet-derived growth factor receptors alpha and beta induces intimal atrophy in baboon PTFE grafts. *J. Vasc. Surg.* 2004; 39: 440–446.
  21. Galassi A.R., Tamburino C., Nicosia A. i wsp. A randomized comparison of trapidil (triazolopyrimidine), a platelet-derived growth factor antagonist, versus aspirin in prevention of angiographic restenosis after coronary artery Palmaz-Schatz stent implantation. *Catheter Cardiovasc. Interv.* 1999; 46: 162–168.