

Wpływ wielkości urazu naczynia związanego z implantacją stentu na odpowiedź zapalną

The impact of the magnitude of stenting-related vessel injury on the inflammatory response

Marek Koziński¹, Jacek Kubica¹, Adam Sukiennik¹, Radosław Piasecki¹,
Marek Radomski¹, Waclaw Kochman¹, Grzegorz Raczak², Grzegorz Grześk¹,
Maria Bogdan¹ i Marcin Rychter¹

¹Katedra i Klinika Kardiologii i Chorób Wewnętrznych *Collegium Medicum* im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

²II Klinika Chorób Serca Instytutu Kardiologii Akademii Medycznej w Gdańsku

Abstract

Background: *The magnitude of inflammatory response triggered in patients undergoing coronary stenting is believed to be a reliable predictor of the long-term outcome. We aimed to determine whether procedure-related variables such as stent dimensions, area of vessel injury and maximal implantation pressure have any impact on the magnitude of inflammatory response in these subjects.*

Material and methods: *198 stable angina patients treated with single vessel stainless steel coronary stenting were enrolled into the prospective cohort study. C-reactive protein (CRP), serum amyloid A (SAA) were measured in blood samples collected before and 6, 24 hours and 1 month after the intervention. Clinical follow-up visits were performed 7 days*, 1*, 3, 6*, 12 months (*with exercise test) after stenting. Any symptoms of restenosis were verified angiographically.*

Results: *At 1 year follow-up clinical restenosis occurred in 30 patients. A comparable pattern of inflammatory response in terms of CRP and SAA with the peak values at 24 hours was observed in subjects who developed clinical restenosis as well as in subjects who did not. However, the magnitude of the inflammatory response and correlation coefficient with preprocedural level were significantly higher in the restenosis group. Moreover, an analysis with the application of the logistic regression model revealed increased baseline SAA concentrations and elevated levels of both CRP and SAA at 24 hours as reliable predictors of clinical restenosis. Stent dimensions, area of vessel injury and maximal implantation pressure but baseline concentrations of acute phase reactants did not correlate with the highest markers' values.*

Conclusions: *The magnitude of systemic inflammatory response induced by coronary stenting remains independent from stent dimensions, area of vessel injury and maximal implantation pressure but is closely correlated with the preprocedural levels of inflammatory reactants, in*

Adres do korespondencji: Lek. Marek Koziński
Klinika Kardiologii i Chorób Wewnętrznych
ul. Marii Skłodowskiej-Curie 9, 85–094 Bydgoszcz
tel. (0 52) 585 40 23, faks (0 52) 585 40 24
e-mail: marekkoziński@wp.pl

Nadesłano: 30.05.2005 r. Przyjęto do druku: 16.06.2005 r.

particular in patients who experienced clinical restenosis. Baseline SAA level and peak concentrations of both CRP and SAA at 24 hours after the procedure possess a significant predictive value in terms of the clinical restenosis prediction. (Folia Cardiol. 2005; 12: 481–492)

inflammatory response, C-reactive protein, serum amyloid A, coronary stenting, vessel injury, percutaneous transluminal coronary angioplasty

Wstęp

Wynalezienie stentów stało się kamieniem milowym w rozwoju kardiologii inwazyjnej. Ich powszechna dostępność znacząco zmniejszyła występowanie restenozy oraz istotnie wpłynęła na redukcję ryzyka ostrych powikłań [1, 2]. Wykazano, że użycie stentów ze stali nierdzewnej w porównaniu z optymalną farmakoterapią u chorych z ostrymi zespółami wieńcowymi wiąże się ze zmniejszeniem śmiertelności oraz ponownych zdarzeń sercowo-naczyniowych, a w przypadku pacjentów z dławicą stabilną — z ustąpieniem objawów podmiotowych [3–5].

Ze względu na wysoki odsetek nawrotów zwężenia u pacjentów poddanych implantacji stentu ze stali nierdzewnej restenoza jest podstawowym problemem klinicznym przezskórnej śródnaczyniowej angioplastyki wieńcowej (PTCA, *percutaneous transluminal coronary angioplasty*). Dotychczas zidentyfikowano kilkanaście klinicznych, angiograficznych i związanych z zabiegiem czynników wiążących się ze zwiększonym ryzykiem restenozy, takich jak ostry zespół wieńcowy (jako powód angioplastyki), cukrzyca i niewydolność nerek w wywiadzie, długa zmiana miażdżycowa, wszczepienie długiego stentu, mała średnica segmentu referencyjnego, zwapnienia, ekscentryczny charakter blaszki miażdżycowej, angioplastyka pomostów żylnych i rekanalizacja przewlekle zamkniętych naczyń, ostialna lub w rozwidleniu naczyń lokalizacja zmiany, wcześniejszy rozwój krążenia obocznego, niedopięnięcie stentu, niskie ciśnienie implantacji i mała średnica końcowa naczynia [6]. Jednak z uwagi na ich ograniczoną wartość predykcyjną oraz wysokie koszty stentów powlekanych lekami, trwają poszukiwania nowych, niezależnych czynników prognostycznych nawrotu zwężenia.

Udowodniono kluczową rolę reakcji zapalnej jako procesu łączącego powstawanie i progresję miażdżycy oraz tworzenie się neointymy w stencie [7, 8]. Zarówno miażdżycy, jak i restenoza obejmują szeroki zakres złożonych procesów, które można scharakteryzować jako odpowiedź zapalną na uraz — wzmoczoną ekspresję cytokin, cząstek adhezyjnych, czynników chemotaktycznych i białek ostrej

fazy z udziałem komórek zapalnych, przede wszystkim makrofagów i limfocytów T. Z klinicznego punktu widzenia wskaźniki zapalne, zwłaszcza białko C-reaktywne (CRP, *C-reactive protein*), posiadają udokumentowaną wartość jako niezależne czynniki rokownicze zgonu i zdarzeń sercowo-naczyniowych zarówno u pacjentów z chorobą wieńcową, jak i u osób zdrowych [9–12], a ich oznaczanie okazało się przydatne w przewidywaniu restenozy [13–15].

Zaobserwowano istnienie ogólnoustrojowej odpowiedzi zapalnej wywołanej przez implantację stentu u stabilnych i niestabilnych pacjentów [16–21]. Ponadto jej wielkość jest prawdopodobnie wiarygodnym zastępczym kryterium oceny określającym ryzyko nawrotu zwężenia u tych chorych [22–27].

Celem niniejszej pracy jest ocena wpływu wyjściowych stężeń wybranych białek ostrej fazy i związanych z zabiegiem czynników — takich jak wymiary stentu, pole powierzchni urazu naczynia i maksymalne ciśnienie implantacji — na wielkość odpowiedzi zapalnej u pacjentów poddanych elektywnemu wszczepieniu stentu do natywnej tętnicy wieńcowej oraz porównanie obserwowanych zależności u chorych, u których rozwinęła się restenoza, oraz u osób bez tego schorzenia.

Materiał i metody

Przebieg badania oraz charakterystyka populacji

Do badania o charakterze prospektywnej próby z podziałem na grupy, obejmującego roczny okres klinicznej obserwacji, włączono 198 osoby, w tym 153 mężczyzn w wieku 39–81 lat (średnio 58,0 lat). Wszystkich pacjentów objętych badaniem poddano PTCA z powodu dławicy stabilnej z implantacją co najmniej 1 stentu ze stali nierdzewnej. Od każdej osoby uzyskano dane demograficzne oraz zebrano dokładny wywiad w kierunku czynników ryzyka choroby wieńcowej, przebytych i towarzyszących schorzeń oraz aktualnego leczenia. Przeprowadzono badanie przedmiotowe i echokardiograficzne. W krwi pobranej z żyły odłokciowej oznaczano stężenia: kreatyniny, cholesterolu całkowitego, cholesterolu frakcji HDL i triglicerydów, a stężenie chole-

sterolu frakcji LDL obliczano ze wzoru Friedewalda. Dokładną kliniczną i demograficzną charakterystykę pacjentów przedstawiono w tabeli 1.

Jako kryteria wykluczenia z badania przyjęto:

- jakikolwiek jawny klinicznie towarzyszący proces zapalny;
- chorobę nowotworową;
- stosowanie steroidów, leków immunosupresyjnych i niesteroidowych preparatów przeciwzapalnych (z wyjątkiem małych dawek kwasu acetylosalicylowego);
- zawał serca lub dławicę niestabilną w ciągu 6 miesięcy poprzedzających włączenie do badania;
- wyjściowe podwyższone stężenie troponiny I;
- niewydolność serca (definiowaną jako kliniczne objawy niewydolności serca i/lub wartość frakcji wyrzutowej lewej komory $\leq 30\%$);
- niewydolność nerek (stężenia kreatyniny $> 1,5$ mg/dl).

Tabela 1. Kliniczna i demograficzna charakterystyka badanej populacji (n = 198)

Table 1. Clinical and demographic characteristics of investigated population (n = 198)

| | |
|--|--------------------|
| Wiek (lata) | 58,0 (51,0–64,0) |
| Płeć (mężczyźni/kobiety) | 153/45 |
| Czynniki ryzyka choroby wieńcowej | |
| Wskaźnik masy ciała [kg/m ²] | 27,2 (25,0–29,6) |
| Nadciśnienie tętnicze | 131 (66%) |
| Cukrzyca | 31 (16%) |
| Palenie tytoniu — obecnie | 37 (19%) |
| Palenie tytoniu w wywiadzie | 117 (59%) |
| Obciążający wywiad rodzinny | 84 (42%) |
| Cholesterol frakcji LDL [mg/dl] | 124,0 (96,0–155,0) |
| Cholesterol frakcji HDL [mg/dl] | 47,8 (41,0–55,0) |
| Triglicerydy [mg/dl] | 133,0 (95,0–185,0) |
| Wywiad kardiologiczny i badania dodatkowe | |
| I klasa wg CSS | 15 (7%) |
| II klasa wg CSS | 132 (67%) |
| III klasa wg CSS | 51 (26%) |
| Zawał serca w wywiadzie | 94 (47%) |
| Przezskórna angioplastyka wieńcowa w wywiadzie | 28 (14%) |
| Pomostowanie aortalno-wieńcowe w wywiadzie | 11 (5%) |
| Frakcja wyrzutowa lewej komory | 59,0% (49,0–65,0%) |
| Choroba wielonaczyniowa | 123 (62%) |
| Stosowane leki | |
| Kwas acetylosalicylowy | 195 (98%) |
| Statyny | 193 (97%) |
| Inhibitory konwertazy angiotensyny | 156 (79%) |
| Beta-blokery | 168 (85%) |
| Blokery kanałów wapniowych | 51 (26%) |

Badania kontrolne z próbą wysiłkową według protokołu Bruce'a przeprowadzono po 7 dniach, miesiącu oraz po pół roku od angioplastyki. Badaniu bez próby wysiłkowej poddano pacjentów po 3 oraz 12 miesiącach od zabiegu. Jakikolwiek objawy restenozy — nawrót dolegliwości dławicowych lub nowe zmiany niedokrwienne w czasie próby wysiłkowej albo istotne pogorszenie wydolności wysiłkowej u chorych z wcześniejszym dodatnim wynikiem próby wysiłkowej — weryfikowano angiograficznie. Jako główne kryterium oceny przyjęto potwierdzoną angiograficznie restenozę kliniczną w rocznym okresie obserwacji.

Zgodę na udział w badaniu uzyskano od wszystkich pacjentów. Projekt prowadzono zgodnie z Deklaracją Helsińską, a na jego realizację uzyskano pozwolenie lokalnej komisji bioetycznej.

Koronarografia i przezskórna śródnaczyniowa angioplastyka wieńcowa

Koronarografię wykonywano standardową techniką z dostępu od tętnicy udowej. Stosowano niejonowy środek kontrastowy wybrany przez operującego lekarza — jomeprol (Iomeron 350, Bracco ALTANA Pharma GmbH, Konstanz, Niemcy), jodiksanol (Visipaque 320, Amersham Health, Princeton, USA) lub jopromid (Ultravist 370, Schering AG, Berlin, Niemcy). Każdorazowo elektywną implantację stentu poprzedzano angioplastyką balonową. Obecność zwężenia rezydualnego nieprzekraczającego 20% średnicy segmentu referencyjnego lub jego brak traktowano jako optymalny bezpośredni wynik zabiegu. Dokładną charakterystykę zabiegu przedstawiono w tabeli 2. Przed interwencją pacjentom podawano dożylnie heparynę niefrakcjonowaną (100 IU/kg). Minimum 2 dni przed zabiegiem cho-

Tabela 2. Charakterystyka zabiegu (n = 198)

Table 2. Characteristics of the procedure (n = 198)

| | |
|--|---------------------|
| Optymalny wynik zabiegu | 190 (96%) |
| Liczba implantowanych stentów | |
| 1 | 168 (85%) |
| 2 | 27 (14%) |
| 3 | 3 (1%) |
| Długość stentu/stentów [mm] | 18,0 (13,0–23,0) |
| Średnica stentu/stentów [mm] | 3,0 (2,5–3,25) |
| Pole powierzchni urazu naczynia [mm ²] | 163,3 (125,6–216,7) |
| Rodzaj użytego kontrastu | |
| jodiksanol | 72 (36%) |
| jopromid | 15 (7%) |
| jomeprol | 113 (57%) |
| Maks. ciśnienie implantacji [atm.] | 14,0 (12,0–16,0) |

rzy otrzymywali tiklopidynę 2×250 mg rano i wieczorem. Dodatkowo tiklopidynę w powyższej dawce stosowano przez miesiąc po zabiegu PTCA, a przyjmowanie kwasu acetylosalicylowego w dawce 1×75 mg zalecono dożywotnio. W czasie koronarografii wykonywano co najmniej 5 projekcji na lewą tętnicę wieńcową i 3 projekcje na prawą tętnicę wieńcową po uprzednim dowieńcowym podaniu nitrogliceryny (0,3 mg). Zwężenia w projekcji, gdzie były najciaśniejsze, oceniał wzrokowo doświadczony lekarz operujący. W przypadku zwężeń w przedziale 40–70% dodatkowo wykonywano angiografię ilościową (DFP-60A, Toshiba Co, Japan). Restenozę definiowano jako nawrót zwężenia powyżej 50% w miejscu wcześniejszego zabiegu w porównaniu z segmentem referencyjnym. W przypadku implantacji powyżej 1 stentu do obliczeń przyjmowano jako długość stentu sumę długości wszystkich wszczepionych stentów, a jako średnicę średnią arytmetyczną ze średnic implantowanych stentów. Pole powierzchni urazu obliczono ze wzoru na powierzchnię boczną walca, tj. $\pi \times$ średnica stentu \times długość stentu.

Badania laboratoryjne

Krew z żyły odłokciowej pobierano bezpośrednio przed zabiegiem oraz po 6 i 24 godzinach, a także po miesiącu od interwencji. Po odwirowaniu surowice przechowywano w temperaturze -80°C do czasu wykonania oznaczeń, czyli pod koniec okresu obserwacji.

Stężenie sercowej troponiny I zbadano testem immunoenzymatycznym AxSYM Troponin-I za pomocą analizatora AxSYM (Abbott Laboratories, Abbot Park, IL, Stany Zjednoczone).

Stężenia białek ostrej fazy mierzono 2-krotnie, a końcowy wynik był średnią arytmetyczną obu pomiarów. Do analiz CRP i surowiczego amyloidu A (SAA, *serum amyloid A*) zastosowano metodę nefelometryczną z użyciem ogólnie dostępnych testów *N Latex high-sensitivity CRP test* i *N Latex SAA test* oraz urządzenia *Behring Nephelometer II* (Dade Behring, Marburg, Niemcy).

Najmniejsze wykrywalne stężenia dla CRP i SAA wynosiły odpowiednio: 0,175 mg/l i 2,9 mg/l. Współczynniki zmienności między oznaczeniami tej samej próbki (*intra-assay CV, coefficients of variations*) wynosiły 3,3% dla CRP i 5,2% dla SAA, podczas gdy współczynniki zmienności między pomiarami różnych próbek o tym samym stężeniu (*intra-assay CV*) miały wartość 3,2% dla CRP i 3,7% dla surowiczego amyloidu A.

Analiza statystyczna

Za pomocą testu Kołmogorowa-Smirnova stwierdzono, że rozkład badanych zmiennych ilo-

ściowych nie spełniał kryteriów rozkładu normalnego, zatem przedstawiono je jako mediany i przedziały kwartylowe. W celu porównań między medianami z ilościowych zmiennych niezależnych stosowano test Manna-Whitneya lub test Kruskala-Wallisa, w zależności od liczby porównywanych grup. Natomiast do porównań median z ilościowych zmiennych zależnych użyto testu Wilcozona. Aby ocenić korelację między zmiennymi ilościowymi, wykorzystano współczynnik korelacji Spearmana oraz test istotności dla tego współczynnika. Zmienne jakościowe zaprezentowano jako liczbę pacjentów z daną cechą oraz procent w analizowanej grupie. W celu analizy wpływu wielu zmiennych na zmienną ilościową zastosowano model regresji wielokrotnej. Natomiast aby ocenić niezależną wartość prognostyczną zmiennych jakościowych i ilościowych w kontekście wpływu na zmienną binarną, użyto modelu wieloczynnikowej regresji logistycznej. Zależności między rosnącymi stężeniami mediatorów zapalnych a prawdopodobieństwem wystąpienia kryterium oceny badania przedstawiono, podając iloraz szans (OR, *odds ratio*) i jego 95-procentowy przedział ufności (CI, *confidence intervals*). Wartości *p* mniejsze od 0,05 traktowano jako istotne statystycznie. Wartości *p* wynoszące 0,05–0,10, wyrażające trend ku istotności statystycznej, podawano jako dokładne wartości. Natomiast wartości *p* większe od 0,10 traktowano jako nieznamienne i zastępowano skrótem NS (nieistotny — *not significant*).

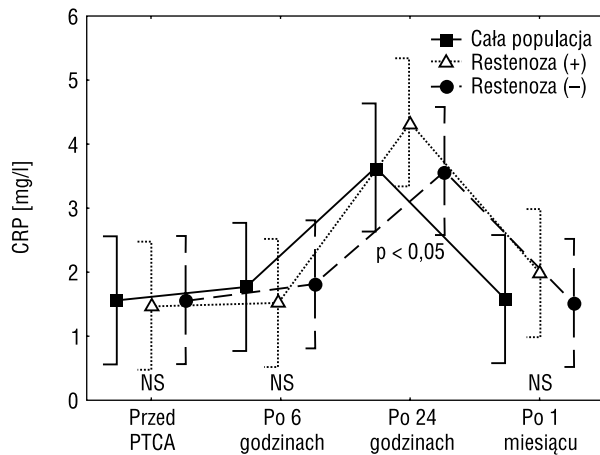
Wyniki

Wyniki bezpośrednie i zdarzenia w trakcie okresu obserwacji

Optymalny wynik zabiegu uzyskano u 190 osób (96%). W okresie obserwacji 1 pacjent (0,5%) zmarł, u 8 chorych (4%) wystąpił zawał serca, w tym u 2 (1%) był to zawał okołozabiegowy, a u 4 (2%) — wywołany restenozą w stencie. Koronarografię wykonano u 48 osób (24%), a 2 kolejne (1%) nie wyraziły zgody na badanie, mimo istniejących wskazań. Angiograficzną restenozę potwierdzono u 30 (15%) pacjentów, a istotne zwężenia innego naczynia niż pierwotnie poszerzane stwierdzono u 9 chorych (5%). Ponowną PTCA przeprowadzono u 35 pacjentów (18%), a 4 chorych (2%) zakwalifikowano do zabiegu pomostowania aortalno-wieńcowego.

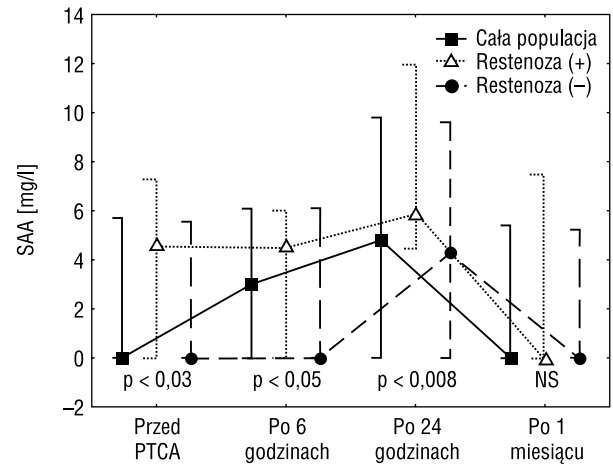
Odpowiedź zapalna

Maksymalne stężenia zarówno CRP, jak i SAA zaobserwowano po 24 godzinach od implantacji stentu (wartości *p* względem stężeń przed zabiegiem, odpowiednio: $p < 0,000001$ oraz $p < 0,000004$)



Rycina 1. Zmiany okołozabiegowych stężeń białka C-reaktywnego (CRP) wyrażonych jako mediany i przedziały kwartylowe. Wartości p dotyczą różnic między medianami w grupach z restenozą i bez restenozy

Figure 1. Changes in periprocedural C-reative protein (CRP) levels expressed as medians and interquartile ranges. P values are related to differences between medians in groups with and without restenosis



Rycina 2. Zmiany okołozabiegowych stężeń surowiczego amyloidu A (SAA) wyrażonych jako mediany i przedziały kwartylowe. Wartości p dotyczą różnic między medianami w grupach z restenozą i bez restenozy

Figure 2. Changes in periprocedural serum amyloid A (SAA) levels expressed as medians and interquartile ranges. P values are related to differences between medians in groups with and without restenosis

(ryc. 1, 2). Wyjściowe stężenia CRP oraz po 6 godzinach i miesiącu po angioplastyce nie różniły się istotnie między pacjentami, u których rozwinęła się kliniczna restenoza i u osób bez tego schorzenia. Zaobserwowano istotnie większe stężenia CRP w grupie z restenozą po 24 godzinach od zabiegu angioplastyki wieńcowej (ryc. 1). Wartości SAA różniły się znamienne między osobami z restenozą i bez tego schorzenia we wszystkich punktach pomiarowych, z wyjątkiem 1 miesiąca (ryc. 2). Stężenia CRP po 24 godzinach korelowały z wyjściowymi wartościami w całej populacji badanej ($R_s = 0,68$; $p < 0,000001$) oraz w grupach z restenozą ($R_s = 0,71$; $p < 0,00002$) i bez tego schorzenia ($R_s = 0,66$; $p < 0,000001$). Podobna zależność dotyczyła SAA (cała badana populacja — $R_s = 0,68$; $p < 0,000001$,

grupa z restenozą — $R_s = 0,71$; $p < 0,00002$, grupa bez tego schorzenia — $R_s = 0,66$; $p < 0,000001$).

Czynniki predykcyjne wystąpienia klinicznej restenozy

Spośród analizowanych białek ostrej fazy oraz zmiennych przedstawionych w tabelach 1 i 2 znaczenie prognostyczne wystąpienia restenozy dotyczyły CRP po 24 godzinach, SAA przed angioplastyką, po 6 i 24 godzinach oraz maksymalnego ciśnienia implantacji. Wszystkie powyższe zmienne były zależne względem siebie, gdyż nie było możliwe stworzenie modelu regresji logistycznej, w którym dwie dowolne zmienne pozostawałyby istotne. Wśród mediatorów zapalnych największą wartość predykcyjną miały stężenia CRP i SAA oznaczone po 24 godzinach (tab. 3).

Tabela 3. Czynniki predykcyjne wystąpienia klinicznej restenozy

Table 3. Predictors of the clinical restenosis incidence

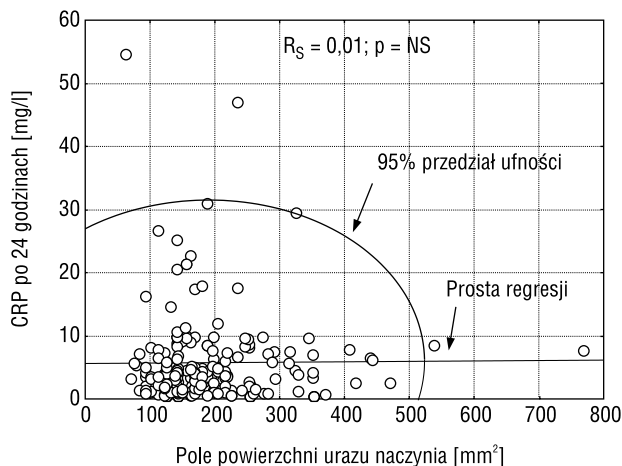
| | Wartości odcięcia: 3. tercyl; 1. tercyl [mg/l] | Iloraz szans: 3. tercyl vs. 1. tercyl | 95-procentowy przedział ufności | p |
|--|--|---|---------------------------------------|---------|
| Białko C-reaktywne po 24 godzinach | > 5,71; < 2,30 | 2,48 | 1,02–6,04 | < 0,05 |
| Surowiczy amyloid A przed zabiegiem | > 4,55; < 2,90 | 3,29 | 1,33–8,14 | < 0,008 |
| Surowiczy amyloid A po 6 godzinach | > 4,50; < 2,90 | 2,69 | 1,09–6,67 | < 0,03 |
| Surowiczy amyloid A po 24 godzinach | > 7,55; < 3,00 | 3,91 | 1,38–11,05 | < 0,007 |
| Maksymalne ciśnienie implantacji [atm.]* | | 0,88 | 0,79–0,99 | < 0,04 |

*Iloraz szans dla maksymalnego ciśnienia implantacji odnosi się do przyrostu ciśnienia o 1 atmosferę

Zmienne determinujące wielkość odpowiedzi zapalnej

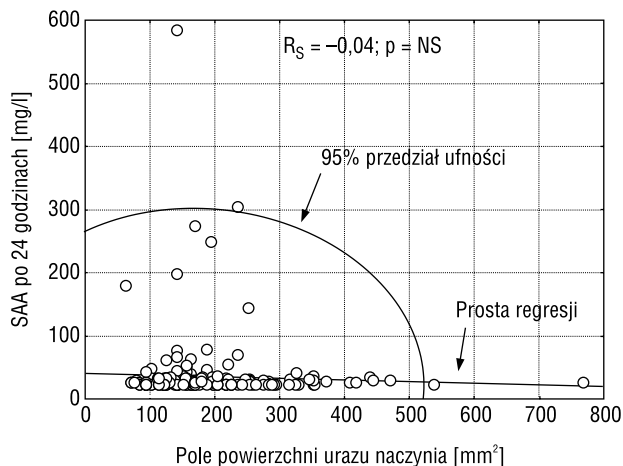
W analizie jednoczynnikowej stężenia CRP i SAA po 24 godzinach nie korelowały z polem powierzchni urazu naczyń (ryc. 3, 4). Podobnie porównania między grupami pod względem długości wszczepionych stentów/ów nie wykazały istot-

nych różnic w stężeniach CRP po 24 godzinach (ryc. 5, 6). Dodatkowo nie zaobserwowano zależności między maksymalnym ciśnieniem implantacji a wielkością odpowiedzi zapalnej (ryc. 7, 8). Analiza z wykorzystaniem modelu regresji wielokrotnej wpływu wyjściowych stężeń CRP, pola powierzchni urazu oraz maksymalnego ciśnienia implantacji



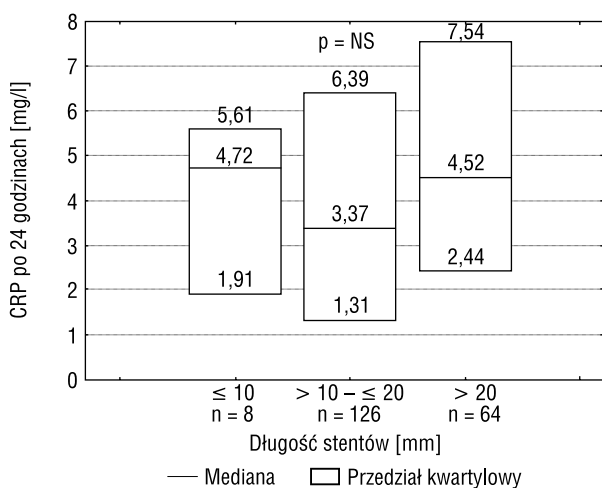
Rycina 3. Zależność między stężeniem białka C-reaktywnego (CRP) po 24 godzinach od zabiegu a polem powierzchni urazu naczyń

Figure 3. Relation between C-reactive protein (CRP) level at 24 hours after the procedure and the area of vessel injury



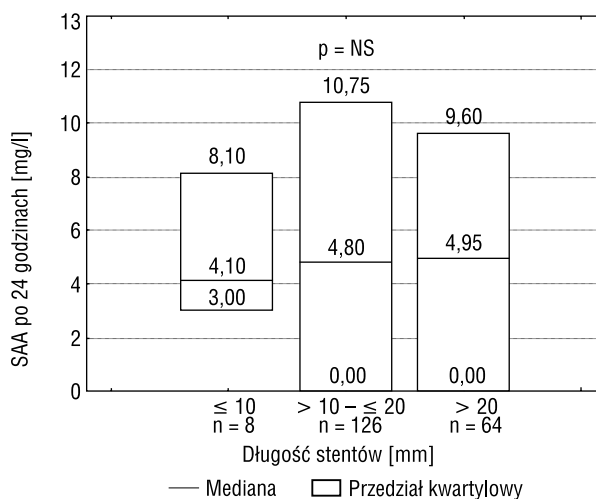
Rycina 4. Zależność między stężeniem surowiczego amyloidu A (SAA) po 24 godzinach od zabiegu a polem powierzchni urazu naczyń

Figure 4. Relation between serum amyloid A (SAA) level at 24 hours after the procedure and the area of vessel injury



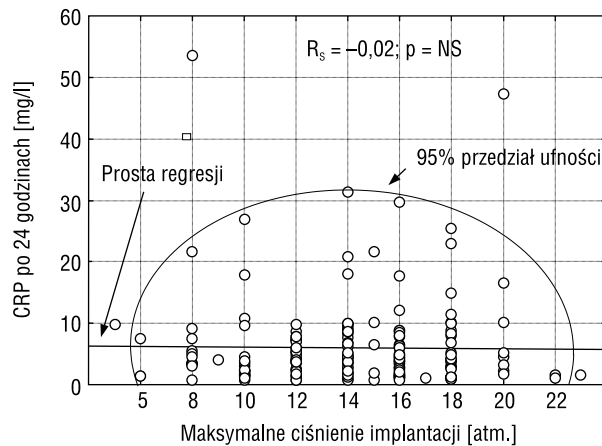
Rycina 5. Stężenia białka C-reaktywnego (CRP) po 24 godzinach od zabiegu w grupach w zależności od długość wszczepionych stentów. Wartość p dotyczy różnicy między medianami

Figure 5. C-reactive protein (CRP) levels at 24 hours after the procedure in relation to the length of implanted stents. P value is related to difference between medians



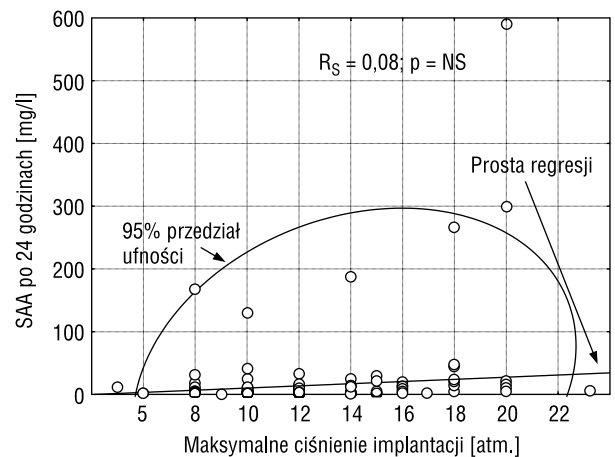
Rycina 6. Stężenia surowiczego amyloidu A (SAA) po 24 godzinach od zabiegu w grupach w zależności od długość wszczepionych stentów. Wartość p dotyczy różnicy między medianami

Figure 6. Serum amyloid A (SAA) levels at 24 hours after the procedure in relation to the length of implanted stents. P value is related to difference between medians



Rycina 7. Zależność między stężeniem białka C-reaktywnego (CRP) po 24 godzinach od zabiegu a maksymalnym ciśnieniem implantacji stentu

Figure 7. Relation between C-reactive protein level at 24 hours after the procedure and the maximal implantation pressure



Rycina 8. Zależność między stężeniem surowcowego amyloidu A (SAA) po 24 godzinach od zabiegu a maksymalnym ciśnieniem implantacji stentu

Figure 8. Relation between serum amyloid A (SAA) level at 24 hours after the procedure and the maximal implantation pressure

wykazała, iż spośród wymienionych zmiennych jedynie przedzabiegowe wartości CRP i SAA wpływają na wielkość wywołanej odpowiedzi zapalnej. Należy zauważyć, że współczynniki korelacji cząstkowej

między stężeniami przed zabiegiem PTCA i 24 godziny po nim zarówno w przypadku CRP, jak i SAA miały największą wartość w grupie z restenozą, gdzie wynosiły odpowiednio 86% i 91% zmienności (tab. 4, 5).

Tabela 4. Wpływ wybranych zmiennych na stężenie białka C-reaktywnego (CRP) po 24 godzinach po zabiegu

Table 4. The impact of selected variables on the C-reactive (CRP) protein level at 24 hours after the procedure

| | Współczynnik BETA | Błąd standardowy współczynnika BETA | Współczynnik kierunkowy B | Błąd standardowy współczynnika B | p |
|---|-------------------|-------------------------------------|---------------------------|----------------------------------|------------|
| Cała grupa badana (n = 198) | | | | | |
| Charakterystyka modelu: R = 0,40; R² = 0,16; p < 0,00001 | | | | | |
| Wyraz wolny | | | 4,898804 | 2,108704 | < 0,03 |
| Stężenie CRP przed zabiegiem | 0,402475 | 0,067307 | 0,293665 | 0,049110 | < 0,000001 |
| Pole powierzchni urazu | 0,016720 | 0,068438 | 0,001299 | 0,005315 | NS |
| Maksymalne ciśnienie implantacji | -0,022236 | 0,068443 | -0,045215 | 0,139172 | NS |
| Pacjenci z restenozą (n = 30) | | | | | |
| Charakterystyka modelu: R = 0,93; R² = 0,86; p < 0,00001 | | | | | |
| Wyraz wolny | | | 2,037204 | 3,365541 | NS |
| Stężenie CRP przed zabiegiem | 0,910117 | 0,074679 | 1,395380 | 0,114496 | < 0,000001 |
| Pole powierzchni urazu | -0,126638 | 0,078994 | -0,012439 | 0,007759 | NS |
| Maksymalne ciśnienie implantacji | 0,066056 | 0,078856 | 0,217215 | 0,259307 | NS |
| Pacjenci bez restenozą (n = 160) | | | | | |
| Charakterystyka modelu: R = 0,33; R² = 0,11; p < 0,0004 | | | | | |
| Wyraz wolny | | | 2,968846 | 2,073568 | NS |
| Stężenie CRP przed zabiegiem | 0,323544 | 0,075696 | 0,192739 | 0,045093 | < 0,00004 |
| Pole powierzchni urazu | 0,081729 | 0,076673 | 0,005651 | 0,005302 | NS |
| Maksymalne ciśnienie implantacji | 0,015797 | 0,076706 | 0,027491 | 0,133485 | NS |

Tabela 5. Wpływ wybranych zmiennych na stężenie surowcowego amyloidu A (SAA) po 24 godzinach po zabiegu
Table 5. The impact of selected variables on the serum amyloid A (SAA) level at 24 hours after the procedure

| | Współczynnik BETA | Błąd standardowy współczynnika BETA | Współczynnik kierunkowy B | Błąd standardowy współczynnika B | p |
|---|----------------------|--|------------------------------|---|------------|
| Cała grupa badana (n = 198) | | | | | |
| Charakterystyka modelu: R = 0,62; R² = 0,38; p < 0,00001 | | | | | |
| Wyraz wolny | | | 4,170870 | 14,36634 | NS |
| Stężenie SAA przed zabiegiem | 0,605846 | 0,058332 | 0,474004 | 0,04564 | < 0,000001 |
| Pole powierzchni urazu | -0,067831 | 0,059241 | -0,042063 | 0,03674 | NS |
| Maksymalne ciśnienie implantacji | 0,062651 | 0,059495 | 1,015253 | 0,96411 | NS |
| Pacjenci z restenozą (n = 30) | | | | | |
| Charakterystyka modelu: R = 0,95; R² = 0,91; p < 0,00001 | | | | | |
| Wyraz wolny | | | 3,983425 | 7,834219 | NS |
| Stężenie SAA przed zabiegiem | 0,947651 | 0,061855 | 1,144801 | 0,074724 | < 0,000001 |
| Pole powierzchni urazu | -0,040858 | 0,064059 | -0,011313 | 0,017738 | NS |
| Maksymalne ciśnienie implantacji | 0,013031 | 0,063955 | 0,120408 | 0,590952 | NS |
| Pacjenci bez restenozy (n = 160) | | | | | |
| Charakterystyka modelu: R = 0,61; R² = 0,37; p < 0,00001 | | | | | |
| Wyraz wolny | | | -1,48290 | 17,20999 | NS |
| Stężenie SAA przed zabiegiem | 0,595325 | 0,064162 | 0,45967 | 0,04954 | < 0,000001 |
| Pole powierzchni urazu | -0,058489 | 0,064790 | -0,04026 | 0,04459 | NS |
| Maksymalne ciśnienie implantacji | 0,079440 | 0,065164 | 1,37240 | 1,12577 | NS |

Wprowadzenie do modeli długości i szerokości stentu zamiast pola powierzchni urazu jako zmiennych zależnych nie spowodowało istotnych zmian w modelach — nieistotne było znaczenie nowych zmiennych przy zachowanym wpływie stężeń przed angioplastyką.

Dyskusja

Od czasu pierwszego doniesienia na temat ogólnoustrojowej odpowiedzi zapalnej wywołanej implantacją stentu do tętnicy wieńcowej zaproponowano wiele potencjalnych czynników wyzwalających ten proces. Sugerowane mechanizmy obejmują: mechaniczne pęknięcie blaszki miażdżycowej, uraz ściany tętnicy, martwicę kardiomiocytów w wyniku zatorowości obwodowej, uwolnienie czynników zapalnych i chemotaktycznych przez leukocyty i aktywację płytek krwi — jako konsekwencję naprzemiennego niedokrwienia i reperfuzji podczas inflacji balonu [19, 28], chociaż dowiedziono, że niepowikłana koronarografia także wywołuje odpowiedź zapalną, ale o mniejszym nasileniu [29]. Ze względu na powyższe zjawisko zaproponowano także inne patomechanizmy wspólne dla obu procedur, takie jak uszkodzenie śródbłonna w wyniku toksyczności środka cieniującego, miejscowy proces zapalny w miejscu

nakłucia tętnicy, krwiak w miejscu wkłucia oraz destabilizację blaszek miażdżycowych w aorcie w czasie manipulacji prowadnikiem i cewnikiem [29, 30].

Jednocześnie okazało się, że wyjściowe stężenia CRP dobrze korelowały z ich maksymalnymi wartościami i charakteryzowały się niezależną wartością prognostyczną w przewidywaniu restenozy i zdarzeń sercowo-naczyniowych [13, 14, 17, 29]. Jednak, jak donoszą autorzy kilku ostatnich doniesień, stężenia CRP przed zabiegiem nie miały znaczenia prognostycznego dotyczącego ryzyka restenozy, co próbowano wytłumaczyć wysokim odsetkiem stosowania statyn w badanych populacjach [16, 31–33]. Co ciekawe, poczynione obserwacje nie odnosiły się do znaczenia prognostycznego wielkości odpowiedzi zapalnej [25, 27, 34, 35].

Niniejsze badanie wnosi wkład w serię prac na temat mechanizmów nawrotu zwężenia w stencie, w szczególności wzajemnych zależności między wybranymi zmiennymi związanymi z zabiegiem implantacji stentu a odpowiedzią zapalną i wynikami odległymi. Bodźcem do podjęcia przez autorów tego tematu była praca Kornowskiego i wsp. [36], w której na modelu świni udowodniono, że rozległość urazu naczynia spowodowana wszczępieniem stentu ściśle koreluje z wielkością nacieku zapalnego oraz

tworzeniem się neointimy. Na podkreślenie zasługuje fakt, że stenty wszczepiano do niezmiennych miażdżycowo tętnic wieńcowych, co oprócz zastosowania modelu zwierzęcego stanowi istotne ograniczenie tego badania. W niniejszej pracy nie potwierdzono hipotezy o związku rozległości i nasilenia urazu tętnicy z pozabiegowym wzrostem stężenia białek ostrej fazy. Analogiczne rezultaty uzyskali Korkmaz i wsp. [37], nie znajdując zależności między wymiarami stentu a wielkością odpowiedzi zapalnej.

Farb i wsp. [38] opisali zależność między stopniem uszkodzenia przez stent środkowej warstwy tętnicy i lipidowego rdzenia blaszki miażdżycowej a rozległością nacieku zapalnego i tworzeniem się neointimy. Na tej podstawie przypuszczano, że może istnieć związek między maksymalnym ciśnieniem implantacji a wielkością odpowiedzi zapalnej. Dane uzyskane przez autorów niniejszej pracy nie potwierdziły jego istnienia. W bazie Medline nie znaleziono prac dotyczących istnienia wspomnianej zależności lub jej braku.

Uzyskane wyniki podkreślają rolę toczącego się przed interwencją procesu zapalnego jako głównego czynnika determinującego wielkość odpowiedzi zapalnej u pacjentów poddanych zabiegowi implantacji stentu. Autorzy niniejszej pracy uważają, że decydujący wpływ na wielkość odpowiedzi zapalnej może mieć nasilenie lokalnego procesu zapalnego w obrębie blaszki miażdżycowej poddanej angioplastyce, a nie wielkość blaszki i powierzchnia urazu. Wspomnianą hipotezę prawdopodobnie potwierdza częstsze występowanie restenozy u chorych z ostrymi zespołami wieńcowymi w porównaniu z pacjentami z dławicą stabilną [6]. Wskazują na nią także prace Ishikawy i wsp. [39–41]. W niestabilnych blaszkach miażdżycowych stwierdzili oni obecność mRNA dla CRP, którego ilość determinowała stężenie CRP w krążeniu wieńcowym [39]. Następnie udowodnili, że stężenie CRP w blaszkach miażdżycowych usuniętych w czasie aterektomii kierunkowej dodatkowo korelowało z późną utratą światła i restenozą [40]. Dodatkowo wykazano mniejsze nasilenie odpowiedzi zapalnej u pacjentów, u których implantację stentu poprzedzono aterektomią kierunkową [41]. W badaniu Moreno i wsp. [46] liczba makrocząstek uzyskanych z blaszki miażdżycowej w czasie aterektomii kierunkowej u pacjentów z dławicą niestabilną korelowała z podatnością na restenozę. Ciekawym protokołem badawczym służącym do weryfikacji koncepcji łączącej aktywność lokalnego procesu zapalnego, wielkość odpowiedzi zapalnej i wystąpienie restenozy prawdopodobnie jest użycie termografii wewnątrznacyniowej. Za-

stosowano ją do określenia aktywności zapalnej blaszki z wykonaniem ultrasonografii wewnątrznacyniowej jako wiarygodnej metody ilościowej oceny ściany tętnicy przed implantacją stentu, bezpośrednio po zabiegu i po 3–6 miesiącach oraz seryjnymi pomiarami białka C-reaktywnego.

Warto wspomnieć o istnieniu przesłanek wskazujących na fakt, że wpływ odpowiedzi zapalnej na tworzenie się neointimy jest niezależny od mechanizmów ją wywołujących. Na modelu królika wykazano, iż implantacja stentu do uprzednio zdrowej tętnicy wieńcowej wiązała się z istotnie większą utratą światła u zwierząt, którym podawano ogólnoustrojowo lipopolisacharyd, w porównaniu z grupą kontrolną [43].

W aspekcie praktycznym pomiar stężenia CRP po 24–72 godzinach od implantacji stentu, w szczególności u stabilnych pacjentów, ma istotne ograniczenia. Przede wszystkim oznaczenie po zabiegu ogranicza możliwości terapeutyczne, uniemożliwiając np. uwzględnienie informacji o spodziewanym ryzyku restenozy przy wyborze stentu. Ponadto w wielu ośrodkach w tym czasie chorzy są już wypisani do domu. Mimo tych niedogodności istnieją próby uwzględnienia wielkości odpowiedzi zapalnej przy podejmowaniu decyzji terapeutycznych. W badaniu IMPRESS zastosowanie prednizonu przez 45 dni u chorych z utrzymującym się podwyższonym stężeniem CRP (> 5 mg/l) po 72 godzinach wiązało się z istotnym zmniejszeniem ryzyka restenozy w porównaniu z grupą przyjmującą placebo [44]. Bhatt [22] sugeruje potencjalne korzyści z podawania doustnych leków antyproliferycyjnych. Jego zdaniem taką terapię należałoby rozpocząć równocześnie z PTCA i zaprzestać po 48–72 godzinach u pacjentów z małym natężeniem odpowiedzi zapalnej. Ocena skuteczności, zwłaszcza bezpieczeństwa, takich schematów leczenia wymaga przeprowadzenia randomizowanych badań. Pierwsze doniesienia na temat doustnego stosowania rapamycyny przyniosły obiecujące rezultaty [45, 46].

Ograniczenia badania

Główne ograniczenie badania stanowi brak kontrolnej koronarografii u wszystkich chorych, co prawdopodobnie sprawia, że częstość występowania restenozy jest niedoszacowana.

Innym potencjalnym czynnikiem zakłócającym mogą być niedawno opisane zmiany stężenia CRP u pacjentów z dławicą stabilną [47].

Brak zależności między wymiarami stentu a ryzykiem restenozy wynika prawdopodobnie z ograniczonej ogólnej liczby restenoz i stosunkowo małej rozpiętości wymiarów stentów.

Uzyskane wyniki odnoszą się jedynie do pacjentów poddanych implantacji stentów ze stali nierdzewnej. W dwóch ostatnio opublikowanych pracach stwierdzono obecność odpowiedzi zapalnej u osób poddanych wszczepieniu stentów uwalniających rapamycynę o nasileniu zbliżonym do spotykanego u chorych, u których implantowano stenty ze stali nierdzewnej. Jednak tylko w tej drugiej grupie wielkość odpowiedzi zapalnej miała znaczenie prognostyczne w stosunku do ryzyka nawrotu zwężenia [34, 35]. Dodatkowo w subanalizie badania TAXUS IV u pacjentów, którym wszczepiono stent pokrywany paklitaksemem, stwierdzono brak zależności między długością stentu a rozwojem restenozy [48]. Nie ulega wątpliwości, że wprowadzenie do praktyki klinicznej stentów uwalniających

leki otwiera nowy rozdział badań nad patobiologią restenozy.

Wnioski

Wielkość odpowiedzi zapalnej wywołanej przez implantację stentu ze stali nierdzewnej do tętnicy wieńcowej pozostaje niezależna od wymiarów stentu, powierzchni urazu naczynia oraz maksymalnego ciśnienia implantacji. Stężenia białek ostrej fazy oznaczone przed zabiegiem korelują z ich najwyższymi wartościami po angioplastyce, szczególnie u pacjentów z restenozą. Podwyższone stężenia SAA przed zabiegiem oraz CRP i SAA po 24 godzinach są czynnikami predykcyjnymi wystąpienia klinicznej restenozy.

Streszczenie

Wstęp: *Wielkość odpowiedzi zapalnej u pacjentów poddanych implantacji stentu do tętnicy wieńcowej jest wiarygodnym zastępczym kryterium oceny w aspekcie prognozy wyników odległych. Celem niniejszej pracy było wyjaśnienie, czy związane z zabiegiem zmienne, takie jak wymiary stentu, pole powierzchni urazu naczynia oraz maksymalne ciśnienie implantacji, wpływają na wielkość odpowiedzi zapalnej.*

Material i metody: *Do prospektywnego badania z podziałem na grupy włączono 198 pacjentów z dławicą stabilną, leczonych przezskórną śródnaczyniową angioplastyką wieńcową (PTCA) z implantacją stentu ze stali nierdzewnej. Krew do oznaczeń białka C-reaktywnego (CRP) i surowiczego amyloidu A (SAA) pobierano przed zabiegiem oraz po 6 i 24 godzinach, a także po miesiącu od interwencji. Wizyty kontrolne połączone z próbą wysiłkową przeprowadzono po 7 dniach, miesiącu i po upływie pół roku od PTCA. Badania kontrolne bez próby wysiłkowej przeprowadzono po 3 miesiącach oraz po upływie roku od zabiegu. Kliniczne objawy restenozy weryfikowano angiograficznie.*

Wyniki: *W trakcie rocznego okresu obserwacji kliniczną restenozę stwierdzono u 30 pacjentów. Zanotowano porównywalny wzorzec odpowiedzi zapalnej z maksymalnymi stężeniami CRP i SAA po 24 godzinach od zabiegu zarówno u chorych z restenozą, jak i u osób bez tego schorzenia. Zaobserwowano istotnie większe nasilenie odpowiedzi zapalnej i wyższe współczynniki korelacji ze stężeniami początkowymi w grupie, w której rozwinęła się restenoza. Ponadto analiza z użyciem modelu regresji logistycznej wykazała podwyższone stężenia SAA przed zabiegiem oraz CRP i SAA po 24 godzinach jako czynniki predykcyjne wystąpienia restenozy. Wymiary stentu, powierzchnia urazu naczynia oraz maksymalne ciśnienie implantacji nie korelowały z najwyższymi stężeniami mediatorów zapalnych, w przeciwieństwie do ich przedzabiegowych wartości.*

Wnioski: *Wielkość odpowiedzi zapalnej wywołanej przez implantację stentu ze stali nierdzewnej do tętnicy wieńcowej jest niezależna od wymiarów stentu, powierzchni urazu naczynia oraz maksymalnego ciśnienia implantacji. Stężenia białek ostrej fazy oznaczone przed zabiegiem korelują z ich najwyższymi wartościami po angioplastyce, szczególnie u pacjentów, u których później dochodziło do restenozy. Podwyższone stężenia SAA przed zabiegiem oraz CRP i SAA po 24 godzinach są czynnikami predykcyjnymi wystąpienia klinicznej restenozy. (Folia Cardiol. 2005; 12: 481–492)*

odpowiedź zapalna, białko C-reaktywne, surowiczy amyloid A, implantacja stentu do tętnicy wieńcowej, uraz naczynia, kliniczna restenoza, przezskórna śródnaczyniowa angioplastyka wieńcowa

Piśmiennictwo

1. Serruys P.W., de Jaegere P., Kiemeneij F. i wsp. A comparison of balloon-expandablestent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. Benestent Study Group. *N. Engl. J. Med.* 1994; 331: 489–495.
2. Lincoff A.M., Popma J.J., Ellis S.G., Hacker J.A., Topol E.J. Abrupt vessel closure complicating coronary angioplasty: clinical, angiographic and therapeutic profile. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1992; 19: 926–935.
3. Weaver W.D., Simes R.J., Betriu A. i wsp. Comparison of primary coronary angioplasty and intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review. *JAMA* 1997; 278: 2093–2098.
4. Wallentin L., Lagerqvist B., Husted S., Kontny F., Stahle E., Swahn E. Outcome at 1 year after an invasive compared with a non-invasive strategy in unstable coronary artery disease: the FRISC II invasive randomised trial. FRISC II Investigators. *Lancet* 2000; 356: 9–16.
5. Henderson R.A., Pocock S.J., Clayton T.C. i wsp. Seven-year outcome in the RITA-2 trial: coronary angioplasty versus medical therapy. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003; 42: 1161–1170.
6. Silber S., Albertsson P., Aviles F.F. i wsp. Task Force Members. Guidelines for percutaneous coronary interventions: the task force for percutaneous coronary interventions of the European Society of Cardiology. *Eur. Heart J.* 2005; 26: 804–847.
7. Hansson G.K. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N. Engl. J. Med.* 2005; 352: 1685–1695.
8. Toutouzas K., Colombo A., Stefanadis C. Inflammation and restenosis after percutaneous coronary interventions. *Eur. Heart J.* 2004; 25: 1679–1687.
9. Ridker P.M., Hennekens C.H., Buring J.E., Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N. Engl. J. Med.* 2000; 342: 836–843.
10. Danesh J., Wheeler J.G., Hirschfield G.M. i wsp. C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease. *N. Engl. J. Med.* 2004; 350: 1387–1397.
11. van der Meer I.M., de Maat M.P., Kiliaan A.J., van der Kuip D.A., Hofman A., Witteman J.C. The value of C-reactive protein in cardiovascular risk prediction: the Rotterdam Study. *Arch. Intern. Med.* 2003; 163: 1323–1328.
12. Ridker P.M., Buring J.E., Shih J., Matias M., Hennekens C.H. Prospective study of C-reactive protein and the risk of future cardiovascular events among apparently healthy women. *Circulation* 1998; 98: 731–733.
13. Buffon A., Liuzzo G., Biasucci L.M. i wsp. Preprocedural serum levels of C-reactive protein predict early complications and late restenosis after coronary angioplasty. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1999; 34: 1512–1521.
14. Walter D.H., Fichtlscherer S., Sellwig M., Auch-Schwelk W., Schachinger V., Zeiher A.M. Preprocedural C-reactive protein levels and cardiovascular events after coronary stent implantation. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2001; 37: 839–846.
15. Grander W., Dichtl W., Prokop W. i wsp. C-reactive protein plasma levels but not factor VII activity predict clinical outcome in patients undergoing elective coronary intervention. *Clin. Cardiol.* 2004; 27: 211–216.
16. Segev A., Kassam S., Buller C.E. i wsp. Pre-procedural plasma levels of C-reactive protein and interleukin-6 do not predict late coronary angiographic restenosis after elective stenting. *Eur. Heart J.* 2004; 25: 1029–1035.
17. Liuzzo G., Buffon A., Biasucci L.M. i wsp. Enhanced inflammatory response to coronary angioplasty in patients with severe unstable angina. *Circulation* 1998; 98: 2370–2376.
18. Sanchez-Margalet V., Cubero J.M., Martin-Romero C., Cubero J., Cruz-Fernandez J.M., Goberna R. Inflammatory response to coronary stent implantation in patients with unstable angina. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2002; 40: 769–774.
19. Almagor M., Keren A., Banai S. Increased C-reactive protein level after coronary stent implantation in patients with stable coronary artery disease. *Am. Heart J.* 2003; 145: 248–253.
20. Erdogan O., Altun A., Gul C., Ozbay G. C-reactive protein and immunoglobulin-E response to coronary artery stenting in patients with stable angina. *Jpn. Heart J.* 2003; 44: 593–600.
21. Koziański M., Krzewina-Kowalska A., Kubica J. i wsp. Percutaneous coronary intervention triggers a systemic inflammatory response in patients treated for in-stent restenosis — comparison with stable and unstable angina. *Inflamm. Res.* 2005; 54: 187–193.
22. Bhatt D.L. Inflammation and restenosis: is there a link? *Am. Heart J.* 2004; 147: 945–947.
23. Schillinger M., Exner M., Mlekusch W. i wsp. Acute-phase response after stent implantation in the carotid artery: association with 6-month in-stent restenosis. *Radiology* 2003; 227: 516–521.
24. Gottsauner-Wolf M., Zasmata G., Hornykewycz S. i wsp. Plasma levels of C-reactive protein after coronary stent implantation. *Eur. Heart J.* 2000; 21: 1152–1158.
25. Krzewina-Kowalska A., Kubica J., Koziański M. i wsp. Wybrane białka osrej fazy u pacjentów poddanych angioplastyce wieńcowej. *Folia Cardiol.* 2003; 10: 733–742.
26. Kubica J., Koziański M., Krzewina-Kowalska A. i wsp. Combined periprocedural evaluation of CRP and TNF-alpha enhances the prediction of clinical restenosis and major adverse cardiac events in patients

- undergoing percutaneous coronary interventions. *Int. J. Mol. Med.* 2005; 16: 173–180.
27. Cipollone F., Marini M., Fazio M. i wsp. Elevated circulating levels of monocyte chemoattractant protein-1 in patients with restenosis after coronary angioplasty. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2001; 21: 327–334.
 28. Saadeddin S.M., Habbab M.A. Percutaneous coronary intervention in the context of systemic inflammation: more injury and worse outcome. *Med. Sci. Monit.* 2003; 9: RA193–RA197.
 29. Goldberg A., Zinder O., Zdoroviyak A. i wsp. Diagnostic coronary angiography induces a systemic inflammatory response in patients with stable angina. *Am. Heart J.* 2003; 146: 819–823.
 30. Laskey W.K., Gellman J. Inflammatory markers increase following exposure to radiographic contrast media. *Acta Radiol.* 2003; 44: 498–503.
 31. Gomma A.H., Hirschfield G.M., Gallimore J.R. Jr., Lowe G.D., Pepys M.B., Fox K.M. Preprocedural inflammatory markers do not predict restenosis after successful coronary stenting. *Am. Heart J.* 2004; 147: 1071–1077.
 32. Rittersma S.Z., de Winter R.J., Koch K.T. i wsp. Preprocedural C-reactive protein is not associated with angiographic restenosis or target lesion revascularization after coronary artery stent placement. *Clin. Chem.* 2004; 50: 1589–1596.
 33. Hoshida S., Nishino M., Takeda T., Tanouchi J., Yamada Y., Hori M. A persistent increase in C-reactive protein is a risk factor for restenosis in patients with stable angina who are not receiving statins. *Atheroscl.* 2004; 173: 285–290.
 34. Dibra A., Ndrepepa G., Mehilli J. i wsp. Comparison of C-reactive protein levels before and after coronary stenting and restenosis among patients treated with sirolimus-eluting versus bare metal stents. *Am. J. Cardiol.* 2005; 95: 1238–1240.
 35. de la Torre-Hernandez J.M., Sainz-Laso F., Burgos V. i wsp. Comparison of C-reactive protein levels after coronary stenting with bare metal versus sirolimus-eluting stents. *Am. J. Cardiol.* 2005; 95: 748–751.
 36. Kornowski R., Hong M.K., Tio F.O., Bramwell O., Wu H., Leon M.B. In-stent restenosis: contributions of inflammatory responses and arterial injury to neointimal hyperplasia. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1998; 31: 224–230.
 37. Korkmaz M.E., Tayfun E., Muderrisoglu H. i wsp. Carbon coating of stents has no effect on inflammatory response to primary stent deployment. *Angiology* 2002; 53: 563–568.
 38. Farb A., Weber D.K., Kolodgie F.D., Burke A.P., Virmani R. Morphological predictors of restenosis after coronary stenting in humans. *Circulation* 2002; 105: 2974–2980.
 39. Ishikawa T., Imamura T., Hatakeyama K. i wsp. Possible contribution of C-reactive protein within coronary plaque to increasing its own plasma levels across coronary circulation. *Am. J. Cardiol.* 2004; 93: 611–614.
 40. Ishikawa T., Hatakeyama K., Imamura T. i wsp. Involvement of C-reactive protein obtained by directional coronary atherectomy in plaque instability and developing restenosis in patients with stable or unstable angina pectoris. *Am. J. Cardiol.* 2003; 91: 287–292.
 41. Kawamoto R., Hatakeyama K., Imamura T. i wsp. Relation of C-reactive protein to restenosis after coronary stent implantation and to restenosis after coronary atherectomy. *Am. J. Cardiol.* 2004; 94: 104–107.
 42. Moreno P.R., Bernardi V.H., Lopez-Cuellar J. i wsp. Macrophage infiltration predicts restenosis after coronary intervention in patients with unstable angina. *Circulation* 1996; 94: 3098–3102.
 43. Danenberg H.D., Welt F.G., Walker M. 3rd, Seifert P., Toegel G.S., Edelman E.R. Systemic inflammation induced by lipopolysaccharide increases neointimal formation after balloon and stent injury in rabbits. *Circulation* 2002; 105: 2917–2922.
 44. Versaci F., Gaspardone A., Tomai F. i wsp. Immunosuppressive Therapy for the Prevention of Restenosis after Coronary Artery Stent Implantation (IMPRESS Study). *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002; 40: 1935–1942.
 45. Waksman R., Ajani A.E., Pichard A.D. i wsp. Oral rapamycin to inhibit restenosis after stenting of de novo coronary lesions: the Oral Rapamune to Inhibit Restenosis (ORBIT) study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004; 44: 1386–1392.
 46. Brito F.S. Jr., Rosa W.C., Arruda J.A., Tedesco H., Pestana J.O., Lima V.C. Efficacy and safety of oral sirolimus to inhibit in-stent intimal hyperplasia. *Catheter. Cardiovasc. Interv.* 2005; 64: 413–418.
 47. Bogaty P., Brophy J.M., Boyer L. i wsp. Fluctuating inflammatory markers in patients with stable ischemic heart disease. *Arch. Intern. Med.* 2005; 165: 221–226.
 48. Wong S.C., Hong M.K., Ellis S.G. i wsp. Influence of stent length to lesion length ratio on angiographic and clinical outcomes after implantation of bare metal and drug-eluting stents (the TAXUS-IV Study). *Am. J. Cardiol.* 2005; 95: 1043–1048.