

Farmakologiczne próby zapobiegania restenozie

Dariusz Bielecki i Marek Dąbrowski

Oddział Kliniczny Kardiologii Zespołu Klinicznego Instytutu Medycyny Doświadczalnej
i Klinicznej PAN CSK MSWiA

Od chwili przeprowadzenia przez Gruntziga pierwszej skutecznej przezskórnej angioplastyki w tętnicy wieńcowej minęło ponad 20 lat. Choć w kardiologii inwazyjnej dokonał się w tym czasie olbrzymi postęp (zarówno w sferze technologii, jak i myśli naukowej), ryzyko nawrotu zwężenia oceniane obecnie na 30–50% pozostaje dużym ograniczeniem przezskórnych zabiegów rewaskularyzacyjnych. Restenoza (będąca wynikiem swoistego procesu gojenia uszkodzonej w trakcie zabiegu ściany naczynia) jest procesem bardzo złożonym i nadal nie do końca wyjaśnionym. Do jej poznanych elementów należą m.in.: zjawisko elastycznego odbicia (*elastic recoil*), tworzenie przyściennego zakrzepu oraz proliferacja komórek mięśni gładkich i synteza substancji międzykomórkowej (*neointima*) [1]. Znaczenie dwóch pierwszych mechanizmów w wystąpieniu restenozy istotnie ograniczyła terapia przeciwplatekowa i przeciwzakrzepowa w okresie okołozabiegowym oraz wprowadzenie stentów wewnątrznaczyniowych. nierozwiązany problemem pozostaje proliferacja komórek mięśni gładkich. Przez wiele lat podejmowano próby farmakologicznej kontroli tego zjawiska. Badaniami objęto wiele grup leków, jednak w większości przypadków nie uzyskano oczekiwanego rezultatu.

W uszkodzonym śródbłonku dochodzi do nadmiernej syntezy tromboksanu A_2 (TXA_2), który wchodząc w interakcje z płytkami krwi, odpowiedzialny jest za formowanie przyściennej skrzepliny w miejscu pęknięcia zmiany, reakcji naczynioskurczowej, a w końcu — poprzez uwolnienie z płytek krwi wielu mediatorów wzrostu — również za proli-

ferację komórek mięśni gładkich [2]. Ponieważ tromboksan A_2 oraz płytki krwi spełniają podstawową rolę w powstawaniu restenozy, badacze zajęli się oceną przydatności dużej grupy leków przeciwplatekowych w prewencji restenozy. Najstarszym środkiem z tej grupy jest kwas acetylosalicylowy. Choć redukuje on występowanie ostrych powikłań PTCA, co potwierdziło wiele badań klinicznych [3, 4], to jednak nie powoduje zmniejszenia częstości restenozy, jak to sugerowały wcześniejsze doświadczenia na modelach zwierzęcych. W badaniu przeprowadzonym w Kanadzie przez Schwartza różnica w częstości nawrotu zwężenia nie przekroczyła 1% w porównaniu z grupą otrzymującą placebo (37,7% vs 38,6%) [5]. Wykazano jedynie, że stosowanie kwasu acetylosalicylowego zmniejszyło nasilenie ponownego zwężenia. Taylor i wsp. przedstawili korzystniejsze wyniki podawania tego leku (35% vs 43,6%), ale nie była to różnica znamienna statystycznie [6]. Początkowo sądzono, że przyczyną niepowodzeń są zbyt małe dawki, na co miały wskazywać badania Dariusza i wsp. [7], którzy stwierdzili rzadsze występowanie restenozy w grupie pacjentów otrzymujących 500 mg kwasu acetylosalicylowego w porównaniu z 100 lub 40 mg. Późniejsza metaanaliza kilku dużych badań nie potwierdziła powyższej tezy [8]. Stwierdzono natomiast, że wyższe dawki działają niekorzystnie. Brak spodziewanych efektów tłumaczono stosunkowo słabym działaniem przeciwplatekowym kwasu acetylosalicylowego, bowiem TXA_2 jest tylko jednym z wielu potencjalnych czynników aktywujących płytki krwi. Wśród innych należy wymienić: ADP, epinefrynę, trombinę oraz kolagen. Dodatkowo kwas acetylosalicylowy, blokując cyklooksygenazę, zmniejsza syntezę prostacykliny (PGI_2) zarówno w komórkach śródbłonka, jak i w komórkach płytek, co wyjaśnia również coraz mniejsze korzyści przy stosowaniu jego dużych dawek i obserwowany relatywny wzrost ryzyka restenozy do 1,2.

Adres do korespondencji: Lek. med. Dariusz Bielecki
Oddział Kliniczny Kardiologii
Zespołu Klinicznego Instytutu Medycyny Doświadczalnej
i Klinicznej PAN CSK MSWiA
ul. Wołoska 137, 02-507 Warszawa

Naturalnym uzupełnieniem w terapii wydawał się być dipirydamol, który blokując fosfodiesterazę i zwiększając syntezę cAMP oraz bezpośrednio zwiększając uwalnianie PGI₂, może kompensować niekorzystne działanie kwasu acetylosalicylowego [9]. Niestety, brakuje danych potwierdzających korzystny wpływ na restenozę takiej terapii skojarzonej.

Obiecujące natomiast wydaje się być zastosowanie nowego leku przeciwplatekowego (cilostazolu), który — podobnie jak dipirydamol — poprzez blokowanie fosfodiesterazy typu III zwiększa stężenie cAMP w płytkach krwi, hamując tym samym ich agregację [10] oraz aktywność płytkowych czynników wzrostu, odpowiedzialnych za migrację i proliferację komórek mięśni gładkich [11–13]. Wykazuje on również właściwości wazodylatacyjne [14]. W badaniach *in vitro* w hodowli komórek mięśni gładkich pobranych z aorty szczura stwierdzono, że cilostazol powoduje wzrost cAMP oraz zmniejsza wychwyt 3H-tymidyny, co może sugerować, że fosfodiesteraza typu III wpływa na przemiany kwasu dezoksyrybonukleinowego, kontrolując jednocześnie proliferację komórek [13]. Pierwsze badania kliniczne Tsuchikane i wsp. [15] z zastosowaniem aterektonii kierunkowej (DCA) i ultrasonografii wewnątrznacyniowej (IVUS) potwierdziły zdolność cilostazolu do hamowania proliferacji mięśni gładkich u pacjentów poddanych skutecznej angioplastyce. Według ostatnio opublikowanych danych cilostazol zmniejsza o ponad połowę występowanie restenozy (17,9% vs 39,5%) [16]. Jednak są to pojedyncze doniesienia, wymagające potwierdzenie w kolejnych dużych, randomizowanych badaniach przeprowadzanych metodą podwójnie ślepej próby, z dokładną kontrolą angiograficzną.

Biorąc pod uwagę rolę przypisywaną TXA₂ w powstawaniu restenozy, podejmowano również próby z bardziej selektywnym nań oddziaływaniem. Stosowanie antagonisty receptora TXA₂ (wapiprost) w badaniu CARPORT (*the Coronary Artery Restenosis Prevention on Repeated Tromboxane — Antagonism Trial*) [17] oraz solutrobanu w badaniu M-HEART II [18] nie przyniosło spodziewanych efektów. Yabe [19] zwrócił natomiast uwagę na korzystne działanie inhibitora syntetazy tromboksanu, który zmniejszył występowanie restenozy do 22,2% w porównaniu z 53,3% w grupie otrzymującej placebo. Ze względu na małą liczbę pacjentów poddanych analizie różnica ta nie osiągnęła znamienności statystycznej. Wiele badań poświęcono również naturalnemu antagoniście TXA₂ — prostacyclinie. Według niektórych badaczy jej niedobór może mieć związek z szybszym nawro-

tem zwężenia [20]. W doświadczeniach z analogiem PGI₂, ciprostenem, stwierdzono niewielki, ale widoczny, korzystny wpływ na odległe wyniki PTCA z 23-procentową redukcją klinicznych wykładników restenozy, takich jak potrzeba ponownej rewaskularyzacji, zawał serca, zgon, w porównaniu z 39% w grupie kontrolnej [21]. Nadzieje jednak rozwiały późniejsze badania Gershlicka i wsp. [22] z epoprostenolem — egzogenną PGI₂. Analizując obrazy angiograficzne, nie stwierdzili oni istotnych różnic w występowaniu restenozy.

Nowe możliwości zapobiegania restenozie, uwzględniając rolę, jaką tromboksan A₂ i płytki krwi odgrywają w jej powstawaniu, pojawiły się wraz z przeciwciałami monoklonalnymi przeciw płytkowemu receptorowi IIb/IIIa. Badanie EPIC (*Evaluation of c7E3 Prevention of Ichemic Complication*), które objęło 2099 pacjentów z grupy wysokiego ryzyka z objawami niestabilnej choroby wieńcowej, rozwijającego się zawału serca lub też złożoną morfologią zmiany (których poddano PTCA lub DCA), wykazało, że zarówno ostre zamknięcie naczynia, jak i kliniczne objawy późnego nawrotu zwężenia określone przez wystąpienie groźnych incydentów niedokrwienia lub potrzebę ponownej rewaskularyzacji w trakcie 6-miesięcznej obserwacji były znacznie rzadsze, odpowiednio o 26 i 23% w grupie otrzymującej c7E3 Fab [23]. Wieloośrodkowe badania prowadzone w ramach programu EPILOG (*Evaluation of PTCA to Improve Long-term Outcome by cF7E3 Glycoprotein receptor blockade*) również potwierdziły korzystny wpływ abciximabu na zmniejszenie śmiertelności i występowania zawału serca w trakcie 6-miesięcznej obserwacji [24]. Rzadziej występowała konieczność ponownej rewaskularyzacji, ale tylko w pierwszych 30 dniach po zabiegu. Ze względu na ryzyko powikłań krwotocznych stosowanie preparatu ograniczone jest do wyselekcjonowanej grupy chorych z objawami ostrego niedokrwienia, u których niezwykle ważną rolę odgrywa agregacja płytek krwi tworzenie świeżej skrzepliny.

Zdolność blokowania receptora dla TXA₂ posiadają również wyizolowane z jadu niektórych węży oligopeptydy [25]. Prace nad większością z nich są na etapie badań eksperymentalnych. Heptapeptyd integrelina była przedmiotem dwóch dużych badań klinicznych: IMPACT [26] i IMPACT II (*The Integrelin to Minimize Platelet Aggregation and Prevent Coronary Thrombosis*) [27]. Podobnie jak w przypadku przeciwciał monoklonalnych skierowanych przeciw płytkowemu receptorowi IIb/IIIa uzyskano redukcję poważnych komplikacji PTCA i poprawę stanu niektórych chorych w ciągu pierwszych 30 dni po zabiegu. Nie potwierdził się też korzystny wpływ

integreliny na wyniki przeprowadzonej po 6 miesiącach kontroli angiograficznej. Bez wpływu na częstość restenozy okazał się również inny inhibitor receptora IIb/IIIa — tirofiban, stosowany w badaniu RESTORE (*Randomized Efficacy Study of Tirofiban for Outcomes and Restenosis*) [28].

W trakcie zabiegu PTCA rutynowo stosowana jest heparyna. Zapobiega ona ostrym powikłaniom zakrzepowym w tętnicy wieńcowej zwykle wywołwanym dyssekcją i prowadzącym do nagłego jej zamknięcia [29]. Mówi się również o jej właściwościach antyproliferacyjnych w stosunku do komórek mięśni gładkich ściany naczynia [30]. Mechanizm ten prawdopodobnie jest związany z bezpośrednim hamowaniem syntezy DNA i RNA w jądrze komórkowym, co prowadzi do utrzymywania komórki w fazie S [31, 32]. Wykazano przy tym istnienie w organizmie ludzkim naturalnych molekuł zbliżonych budową do heparyny, pełniących rolę regulatora wzrostu komórek mięśni gładkich [33]. Mimo potencjalnych możliwości heparyna niefrakcjonowana okazała się nieskuteczna w prewencji restenozy. Zarówno przedłużona do 18–24 h po zabiegu infuzja dożylna w badaniu Ellisa i wsp. [34], jak i podawanie heparyny niefrakcjonowanej podskórnie przez 4 miesiące w badaniu SHARP (*The Subcutaneous Heparin and Angioplasty Restenosis Prevention*) [35] nie wpłynęło na odległe wyniki angioplastyki.

Klinicznej ocenie poddano również heparyny drobnocząsteczkowe, których zdolność antyproliferacyjna w badaniach *in vitro* i *in vivo* na modelach zwierzęcych okazała się znacznie wyższa od heparyny niefrakcjonowanej [36]. Jednocześnie podawana podskórnie wykazuje większą biodostępność, dłuższy okres półtrwania oraz znacznie mniejsze ryzyko wystąpienia powikłań krwotocznych. Jednak (wbrew obiecującym wynikom doświadczalnym) duże, randomizowane badania z zastosowaniem enoksaparyny — 40 mg/d przez 4 tygodnie w badaniu ERA (*Enoxaparin Restenosis after Angioplasty trial*) [37], 60 mg/d przez 6 tygodni w badaniu EMPAR (*Enoxaparin MaxEPA Prevention of Angioplasty Restenosis*) [38], oraz rewiparyny — 3500 IU przez 28 dni w badaniu REDUCE (*Randomized, Double-blind, Unfractionated heparin and placebo-controlled, multicenter trial*) [39], nie potwierdziły skuteczności heparyny drobnocząsteczkowej w prewencji restenozy. Na wyniki nie wpłynęło również leczenie 3 dni przed zabiegiem i do 3 miesięcy po nim (nadroparyna w badaniu FACT — *Fraxiparine Angioplastie Coronarie Transluminale*) [40].

Podobnie nieskuteczne w prewencji restenozy okazały się bezpośrednie inhibitory trombiny: hiru-dyna (badanie HELVETICA, *Hirudin in a Europe-*

an trial versus heparin in the prevention of restenosis after PTCA) [41] oraz hirulog, który w porównaniu z heparyną wykazywał nawet nieznacznie wyższy odsetek restenozy (68% vs 61%) [42]. Nie zanotowano także korzyści ze stosowania doustnych antykoagulantów [43].

Patofizjologia restenozy obejmuje m.in. nacieki komórek zapalnych z uwolnieniem wielu mitogenów i czynników chemotaktycznych z intensywną odpowiedzią komórek mięśni gładkich w postaci ich proliferacji. Kortykosteroidy hamują angiogenezę i proliferację komórek oraz wywołują wiele reakcji przeciwzapalnych, których mechanizm nie jest do końca poznany. Udowodniono, że zmniejszają tworzenie *neointimy* u szczurów i królików [44, 45], ale reakcji obserwowanych na modelach zwierzęcych nie można bezpośrednio odnieść do ludzi. Stone i wsp. [46] oraz grupa związana z badaniem M-HEART [47], oceniając wpływ dużej pojedynczej dawki metylprednizonu, zgodnie stwierdzili, że nie prowadzi ona do zmniejszenia częstości restenozy w 6-miesięcznej obserwacji. Próba powrotu koreańskich badaczy do tej koncepcji po 10 latach w odniesieniu do PTCA z implantacją stentów wewnątrzwieńcowych również nie dała spodziewanych efektów, ponieważ różnica w ryzyku wystąpienia nawrotu zwężenia wyniosła zaledwie –0,009; tj. tylko 9 chorych na 1000 poddanych kuracji z zastosowaniem uderzeniowej dawki leku steroidowego może odnieść jakąkolwiek korzyść [48].

Z grupy leków niesteroidowych przeciwzapalnych, które działają analogicznie do kwasu acetylosalicylowego, obiecujący wydaje się być tylko Ebselen — heterocykliczny niesteroidowy lek przeciwzapalny zawierający selen, który prawdopodobnie posiada dodatkowo właściwości oksydoredukcyjne. Był on przedmiotem badania, które objęło nieliczną grupę osób (80). Angiograficzna kontrola wykonana 3 miesiące po skutecznej angioplastyce wykazała, że w grupie aktywnie leczonej odsetek restenozy wyniósł 18,6 w porównaniu z grupą kontrolną otrzymującą placebo, gdzie nawrót zwężenia wystąpił u 38,2% osób [49].

Innym lekiem uwzględniającym działanie przeciwzapalne, który prawdopodobnie może przynieść korzyści w walce z restenozą, jest tranilast. Stosowany głównie w schorzeniach alergicznych, hamuje również tworzenie keloidu (bliznowca) poprzez supresyjny wpływ na monocyty, makrofagi oraz fibroblasty [50, 51]. W badaniu TREAT (*Tranilast Restenosis Following Angioplasty Trail*) w 3-miesięcznej kontroli uzyskano znamienne zmniejszenie częstości restenozy u chorych przyjmujących tranilast w dawce 600 mg/d (14,7%) w porównaniu z pacjen-

tami otrzymującymi placebo (46,5%) [52]. Choć standardem w tego typu ocenie jest kontrola angiograficzna po 6 miesiącach, wyniki są bardzo obiecujące.

Ponieważ wiele danych potwierdziło udział czynnika wzrostu w zjawisku restenozy, niektórzy badacze skoncentrowali swoją uwagę na ocenie różnych jego antagonistów. Z aktywowanych płytek krwi i komórek śródbłonna mięśni gładkich oraz monocytów/makrofagów uwalniany jest PDGF — silny czynnik mitotyczny i chemotaktyczny [53]. Dobrze poznany jego antagonist — trapidyl — okazał się skuteczny w prewencji restenozy na modelach zwierzęcych [54]. Korzystny wpływ u ludzi potwierdziło włoskie badanie STARC (*Studio Trapidil versus Aspirin nell Restenosi Coronarica*). W 6-miesięcznej obserwacji u pacjentów aktywnie leczonych częstość nawrotu zwężenia stwierdzona na podstawie wyników badań angiograficznych wyniosła 24,2% (vs 39,7% w grupie placebo) [55, 56].

Do licznej grupy aktywatorów proliferacji komórek mięśni gładkich, których wzrost obserwuje się przy uszkodzeniu ściany naczynia wskutek przeprowadzonego zabiegu, oprócz wymienionego wyżej PDGF, należą: IGF-1, EGF, bFGF, TGF-1 [57,58]. Ich wspólną cechą jest działanie poprzez kinazę tyrozyny [59]. Po połączeniu ze swoistym receptorem dochodzi do aktywacji kinazy tyrozyny, co wywołuje pobudzenie komórek do podziału. Somatostatyna oraz jej analogi, oktreotyd i angiopeptyna, aktywują fosfatazę tyrozyny, co z kolei prowadzi do fosforylacji receptorów dla swoistych czynników wzrostu, a to zaś — do ich unieczynnienia i zahamowania aktywności mitotycznej komórek [60, 61]. Dodatkowo efekt ten wzmacnia bezpośrednio hamowanie aktywności osi hormon wzrostu/IGF-1 [62]. Oba wymienione wyżej analogi hamują proliferację komórek mięśni gładkich z ludzkich tętnic wieńcowych w hodowli *in vitro* oraz nadmierny wzrost *neointimy* w badaniach na różnych modelach zwierzęcych [63, 64]. Po obiecujących wynikach badania skandynawskiego, w którym stwierdzono istotne zmniejszenie występowania restenozy u pacjentów otrzymujących angiopeptynę w porównaniu z placebo (7,5% vs 37,8%) [65], kolejne duże badania Emanuellssona (554 pacjentów) [66] i Kenta (1246 pacjentów) [67] zdają się nie potwierdzać tej zależności. W obu przypadkach nie udało się wykazać korzystnego wpływu angiopeptyny na wyniki angiograficzne po 6 miesiącach od skutecznego przeprowadzonego zabiegu angioplastyki, choć stwierdzono zmniejszenie częstości poważnych incydentów niedokrwiennych i konieczności wykonywania powtórnej rewaskularyzacji. Bez wpływu na restenozę, a nawet częstość ostrych incydentów wień-

cowych, pozostaje także zastosowanie oktreotydu (badanie VERAS, *Verringerung der Restenoserate nach Angioplastie durch ein Somatostatin-analogon*) [68]. Nie udowodniono również skuteczności w prewencji restenozy ketanseryny — inhibitora innego czynnika wzrostu — serotoniny (badanie PARK, *Post-Angioplasty Restenosis Ketanserin Trial*) [69].

Od chwili stwierdzenia (początkowo na modelach zwierzęcych, a następnie w badaniach klinicznych u ludzi), że w uszkodzonej ścianie naczynia zwiększa się stężenie enzymu konwertującego i angiotensyny II [70], inhibitory enzymu konwertującego stały się przedmiotem wielu badań nad ich zastosowaniem w prewencji restenozy. Zainteresowanie tą grupą leków uzasadniał fakt, że angiotensyna II stymuluje syntezę DNA oraz pobudza migrację i wzrost komórek mięśni gładkich [71, 72]. Inhibitory ACE hamują również wzrost *neointimy* poprzez zwiększenie poziomu bradykininy, co nasila syntezę grup NO i wewnątrzkomórkową produkcję cGMP — silnego inhibitora wzrostu. Niestety badania nad klinicznym zastosowaniem różnych preparatów, m.in. cylazaprylu (badanie MERCATOR, *Multicenter European Research trial with Cilazapril after Angioplasty to prevent Transluminal coronary Obstruction and Restenosis*) [73], fozynoprylu [74] czy enalaprylu [75], nie przyniosły spodziewanych efektów. Być może był to wynik użycia zbyt małych dawek, ograniczonych efektem hipotensyjnym, dla wywołania korzystnego efektu lub zbyt małą kumulacją powyższych leków na poziomie tkankowym. Jest to zatem wyzwanie do podejmowania prób nad metodami pozwalającymi uzyskać większe miejscowe stężenie leku bez nasilenia działania ogólnego.

Angioplastyka nieodzwrotnie wiąże się z uszkodzeniem śródbłonna, który w warunkach prawidłowych jest źródłem tlenku azotu (NO). Jego deficyt teoretycznie może prowadzić do nawrotu zwężenia z uwzględnieniem kilku mechanizmów. Po pierwsze, NO zmniejsza adhezję [76] i agregację płytek [77] oraz adhezję leukocytów [78]. Po drugie, zmniejsza syntezę DNA w komórkach mięśni gładkich, a przez to wpływa hamująco na ich proliferację [79, 80]. Po trzecie, inaktywuje nadtlenki (metabolity o silnym działaniu utleniającym [81]), a także korzystnie wpływa na przebudowę ściany naczynia [82]. W badaniach na zwierzętach wykazano, że regenerujący się śródbłonek ma obniżoną zdolność do produkcji lub uwalniania tlenku azotu [83]. Tlenek azotu charakteryzuje się bardzo krótkim okresem półtrwania, co czyni go zupełnie nieprzydatnym w praktycznym zastosowaniu. Innym wyjściem w badaniach eksperymentalnych stało się użycie L-argininy, fizjologicznego prekursora NO, która sku-

tecnie hamowała wzrost *neointimy*. W dużym, randomizowanym badaniu klinicznym ACCORD (*Angioplastie Coronarie Corvasal Diltiazem Study*) jako donora NO użyto preparaty z grupy sydnonimin, znane w leczeniu bolesnej dławicy piersiowej: molsidominę oraz — otrzymywaną z niej poprzez hydroksylację i dekarboksylację — linsidominę [84]. Grupę kontrolną stanowili chorzy otrzymujący diltiazem. Kontrola angiograficzna wykazała, że w grupie leczonej donorem tlenu azotu rzadziej występował nawrót zwężenia (38% vs 46,5%; $p = 0,052$), powierzchnia światła była większa (1,54 vs 1,38 mm²; $p = 0,009$), zaś późna jego utrata — mniejsza (0,35 vs 0,46 mm²; $p = 0,053$). Prawdopodobnie na wyniki wpłynął fakt, że u pacjentów po wstępnym leczeniu linsidominą stwierdzano większą średnicę referencyjną naczyń (2,94 mm vs 2,83 mm; $p = 0,014$), więc stosowano większe balony, choć stosunek balon/naczynie w obu grupach pozostał praktycznie taki sam (1,04 vs 1,05; $p = 0,523$). Uzyskane w tym badaniu dane wymagają zatem weryfikacji.

W połowie lat 80. uważano, że spazm naczyniowy odgrywa najważniejszą rolę w występowaniu restenozy, a korzystny wpływ blokerów kanału wapniowego na ograniczenie nawrotu zwężenia wiązano jedynie z ich działaniem naczyniorozszerzającym. Obecnie skurczowi naczyń przypisuje się mniejszą rolę w występowaniu restenozy [85]. Wykazano bowiem, że potencjalne korzystne działanie tej grupy leków obejmuje nie tylko ograniczenie zjawiska elastycznego odbicia (*elastic recoil*), ale również wpływa na proliferację komórek mięśni gładkich [86]. Dodatkowo wskazuje się na ich łagodne działanie przeciwpłytkowe [87] i przeciwmiażdżycowe [88]. Korzyści z zastosowania blokerów kanału wapniowego przedstawił Corcos i wsp. [89] u 21 pacjentów z dławicą naczynioskurczową oraz organicznym zwężeniem, których poddano PTCA. Restenoza wystąpiła aż u 80% chorych, u których diltiazem odstawiono bezpośrednio po zabiegu, a tylko u 14%, u których terapia była kontynuowana. Nadal prowadzone są dyskusje dotyczące efektywności w prewencji restenozy u chorych bez dławicy naczynioskurczowej. Badanie Whitwortha i wsp. [90] z nifedypiną w dawce 40 mg/d oraz dwa inne z diltiazemem w dawce 170–280 mg/d [91, 92] nie wykazały różnic w częstości restenozy u pacjentów aktywnie leczonych i otrzymujących placebo. Istotne zmniejszenie nawrotu zwężenia wykazał natomiast Unverdorben i wsp. [93] przy zastosowaniu diltiazemu 180 mg/d. (21 vs 38%; $p < 0,03$) zwłaszcza u chorych z cukrzycą i hiperlipidemią. Podobne wyniki przedstawiono po zakończeniu badania VAS (*Verapamil Angioplasty Study*) z werapamillem w dawce 240 mg/d

[94]. Tutaj szczególnie korzyści uzyskali pacjenci ze stabilnym obrazem choroby niedokrwiennej serca (37,8 v 63,2%), natomiast różnica u chorych z niestabilną dławicą piersiową nie była tak duża (55,8% vs 62,2%). Należy również podkreślić, że uczestniczący w badaniu pacjenci zaliczani byli do tzw. grupy wysokiego ryzyka nawrotu zwężenia. Z metaanalizy 5 badań wynika, że stosowanie blokerów kanału wapniowego zmniejsza ryzyko wystąpienia restenozy o ok. 30% [95].

Nadmierny wzrost i proliferacja komórek mięśni gładkich (prowadzące do rozwoju restenozy) porównywane są przez niektórych autorów do procesu nowotworowego [96], zatem w badaniach uwzględniono także leki stosowane w onkologii, wykazujące właściwości antyproliferacyjne. Podczas próby wdrożenia większości z nich nie ukończono fazy badań doświadczalnych na modelach zwierzęcych ze względu na ich bardzo toksyczne działanie. Klinicznej ocenie poddano kolchicynę. Ten roślinny alkaloid, poprzez wpływ na układ mikrotubularny oraz procesy zachodzące w jądrze komórkowym, hamuje aktywność mitotyczną komórek. Kolchicina blokuje uwalnianie mediatorów stanu zapalnego oraz czynników chemotaktycznych i migracji dla komórek mięśni gładkich. Skutecznie zapobiegała ona restenozie w badaniach doświadczalnych na zwierzętach [96–98]. Nie znalazło to jednak bezpośredniego odbicia w badaniach klinicznych u ludzi. Zarówno przy dawce 1 mg podawanej przez 4 tygodnie, jak i dawce 1,2 mg — przez 6 miesięcy nie uzyskano zadowalających efektów [99, 100]. Prawdopodobnie stosowane dawki były zbyt małe, choć i tak 7% pacjentów wykluczono z badania z powodu nasilonych działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego [99].

Uwzględniając nowatorskie podejście do walki z restenozą, nie zapomniano również o potencjalnym korzystnym wpływie leczenia hipolipemicznego, które jest uznanym elementem wtórnej prewencji choroby niedokrwiennej serca. Kilka badań klinicznych wskazało, że nieprawidłowy profil lipidowy, zwłaszcza w odniesieniu do cholesterolu frakcji LDL i HDL oraz lipoproteiny A (LpA), może predysponować do szybszego nawrotu zwężenia. Shah i wsp. [101] wykazali bezpośrednią zależność między niskim poziomem cholesterolu frakcji HDL a zwiększoną częstością restenozy. Nawrót zwężenia wystąpił u 64% pacjentów z HDL ≤ 40 mg/dl i tylko u 17% z HDL > 40 mg/dl. Wpływ podwyższonego poziomu cholesterolu potwierdziły również badania japońskich naukowców. Po redukcji poziomu LpA o ponad 50% za pomocą aferezy częstość restenozy zmniejszyła się do 21,2%, podczas gdy

w grupie kontrolnej wynosiła ona 52,4% [102, 103]. Chociaż wyniki badań obejmujących małą liczbę pacjentów były obiecujące, duże badania z zastosowaniem inhibitorów HMG-CoA reduktazy (statyny) w prewencji restenozy były rozczarowujące. W jednym z największych badań (FLARE, *FLuvastin Angioplasty Restenosis Trial*) podawanie fluwastatyny w dawce 80 mg nie wpłynęło na wyniki kontroli angiograficznej po 6 miesiącach od skutecznej angioplastyki mimo obniżenia poziomu LDL o około 37%. Obserwowano natomiast redukcję o około 65% występowania zgonu lub zawału serca [104]. Podobne były wyniki badań z prawastatyną — PREDICT (*Prevention des Restenoses par Elisior après Dilatation Coronaire Transluminale*) [105] i lowastatyną — LRT (*Lovastin Restenosis Trial*) [106].

Okazało się natomiast, że korzystny wpływ na częstość restenozy ma inny lek hipolipemizujący — probukol. Choć jego zdolność obniżania poziomu cholesterolu jest niewielka w porównaniu ze statynami, wykazuje on działanie antyoksydacyjne i właśnie to prawdopodobnie odgrywa podstawową rolę w prewencji restenozy [107]. W wyniku uszkodzenia śródbłonna zwiększa się ilość wolnych rodników, które poprzez cały łańcuch reakcji prowadzą do jego dysfunkcji oraz oksydacji LDL [108, 109]. Te ostatnie mają natomiast zwiększoną skłonność do odkładania się w ścianie naczynia, któremu towarzyszy aktywacja makrofagów i uwalnianie z nich mediatorów proliferacji komórek mięśni gładkich [110]. W badaniu MVP (*Multivitamin and Probucol Trial*) oceniano wpływ, jaki na odległe efekty angioplastyki wywiera probukol w dawce 500 mg podawany łącznie z kompleksem witamin (β -karoten 30 000 IU, witamina E 700 IU oraz witamina C 500 mg) albo w monoterapii [111]. Okazało się, że po 6-miesięcznej kuracji restenoza wystąpiła u 25% pacjentów leczonych probukolem, u 35,9% otrzymujących dodatkowo kompleks witamin, u 42,2% otrzymujących tylko witaminy oraz u 42,9% w grupie placebo. Korzystne działanie probukolu staje się jeszcze bardziej wyraźne podczas przeprowadzania analizy w odniesieniu do poszerzonych segmentów, a wartości te wynoszą wtedy odpowiednio: 20,7, 28,9, 40,3 i 38,9%.

Brak wpływu witamin antyoksydacyjnych na restenozę w porównaniu z probukolem tłumaczy się jego zdolnością do bezpośredniego hamowania uwalniania przez makrofagi interleukiny 1 (IL-1), co prowadzi do zmniejszenia sekrecji metaloprotein przez komórki mięśni gładkich, to zaś powoduje tworzenie substancji zewnątrzkomórkowej [112].

W prewencji restenozy próbowano również wykorzystać zawarte w oleju ryb morskich wielonienasycone kwasy tłuszczowe ω -3, wykazują one bowiem korzystny wpływ na profil lipidowy (zmniejszają poziom LDL, VLDL oraz trójglicerydów, a podnoszą poziom HDL) [113]. Poprzez włączenie się w przemianę kwasu arachidonowego hamują również syntezę TXA₂ i leukotrienów. Jednak mimo korzystnych wyników kilku mniejszych prób [114, 115], trzy duże badania: EMPAR [37], FORT (*Fish Oil Restenosis Trial*) [116] oraz CART (*Coronary Angioplasty Restenosis Trial*) [117], obejmujące łącznie 1800 pacjentów, nie potwierdziły hipotezy, że suplementacja wielonienasyconych kwasów tłuszczowych zmniejsza ryzyko nawrotu zwężenia po angioplastyce.

Restenoza pozostaje nadal piętą achillesową kardiologii inwazyjnej. O ile można skutecznie zapobiegać ostrym powikłaniom PTCA, stosując leki przeciwplatekcyjne (kwas acetylosalicylowy, tiklopidyna, abciximab), lek przeciwzakrzepowy (heparyna) oraz stenty wewnątrznacyniowe, o tyle nie ma uznanej, skutecznej prewencji farmakologicznej przed późnym nawrotem zwężenia. Leczenie farmakologiczne w ograniczonym tylko stopniu poprawia odległe wyniki. Większości nielicznych preparatów, z którymi związane są nadzieje na przyszłość, nie stosuje się powszechnie. Przed ich wprowadzeniem do codziennej praktyki konieczne jest przeprowadzenie kolejnych dużych badań, które ostatecznie zweryfikują ich przydatność i bezpieczeństwo. Pewne nadzieje wiąże się z miejscowym podawaniem niektórych leków w celu osiągnięcia ich wysokiego miejscowego stężenia, które pozwoliłoby wzmocnić działanie przy minimalnym ryzyku objawów ogólnych. Być może rozwiązaniem okaże się terapia genowa, ponieważ wyniki prowadzonych badań są obiecujące.

Piśmiennictwo

1. Schwartz R.S. Patophysiology of restenosis: interaction of thrombosis, hyperplasia, and/or remodeling. *Am. J. Cardiol.* 1998; 81: 14E-17E.
2. Peterson M.B., Machaj V., Block P.C. i wsp. Thromboxane release during percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am. Heart J.* 1986; 111: 1-6.
3. Bourassa M.G., Schwartz L., Lesperance J. i wsp. Prevention of acute complication after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Thromb. Res.* 1990; 12 (supl.): 51-58.

4. Barnathan E.S., Schwartz J.S., Taylor L. i wsp. Aspirin and dipyridamole in prevention of acute coronary thrombosis complicating coronary angioplasty. *Circulation* 1987; 76: 125–134.
5. Schwartz L., Bourassa M.G., Lesperance J. i wsp. Aspirin and dipyridamole in the prevention of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *N. Eng. J. Med.* 1988; 318: 1714–1719.
6. Taylor R.R., Gibbson F.A., Cope G.D. i wsp. Effects of low-dose aspirin on restenosis after coronary angioplasty. *Am. J. Cardiol.* 1991; 68: 874–878.
7. Darius H., Sellig S., Belz G.G. i wsp. Aspirin 500 mg daily is superior to 100 and 40 mg daily for prevention of restenosis following PTCA. *Circulation* 1994; 90 (supl. I): 651 (streszczenie).
8. Herrman J.P.R., Hermans W.R.M., Vos J. i wsp. Pharmacologic approaches to prevention of restenosis following angioplasty. (Part I). *Drugs* 1993; 46: 18–52.
9. Fitzgerald G.A. Dipyridamole. *N. Engl. J. Med.* 1987; 316: 1247–1257.
10. Kimura Y., Tani T., Kanabe., Watanabe K. Effect of cilostazol on the platelet aggregation and experimental thrombosis. *Arzneimittelforschung/Drug Res.* 1985; 35: 1144–1149.
11. Matsumoto Y., Tani T., Watanabe K., Kimura Y. Effect of cilostazol, an antiplatelet drug, on smooth muscle cell proliferation after endothelial denudation in rats. *Japn. J. Pharmacol.* 1992; 58: 284.
12. Kubota Y., Kichikawa K., Uchida H. i wsp. Pharmacologic treatment of intimal hyperplasia after metallic stent placement in peripheral arteries. *Inest. Radiol.* 1995; 30: 532–537.
13. Takahashi S., Oida K., Fujiwara R. i wsp. Effect of cilostazol, a cyclic AMP phosphodiesterase inhibitor, on the proliferation of rat aortic smooth muscle cell in culture. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1992; 20: 900–906.
14. Tanaka T., Ishikawa T., Hagiwara M. i wsp. Effect of cilostazol, a selective cAMP phosphodiesterase inhibitor on the contraction of vascular smooth muscle. *Pharmacology* 1988; 36: 313–320.
15. Tsuchikane E., Katoh O., Sumitsuji S. i wsp. Impact of cilostazol on intimal proliferation after directional coronary atherectomy. *Am. Heart J.* 1998; 135: 495–502.
16. Tsuchikane E., Fukohara A., Kobayashi T. i wsp. Impact of cilostazol on restenosis after percutaneous coronary balloon angioplasty. *Circulation* 1999; 100: 21–26.
17. Serruys P.W., Rutsch W., Heyndrickx G.R. i wsp. Prevention of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty with thromboxane A2 receptor blockade. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Coronary Artery Restenosis Prevention on Repeated Thromboxane Antagonism Study (CARPORT).* *Circulation* 1992; 84: 1568–1580.
18. Savage M.P., Goldberg S., Bove A. i wsp. Effects of thromboxane A2 blockade on clinical outcome and restenosis after successful coronary angioplasty: Multi-Hospital Eastern Atlantic Restenosis Trial. *Circulation* 1995; 92: 3194–3200.
19. Yabe Y., Okamoto K., Oosawa H. i wsp. Does a thromboxane A2 synthetase inhibitor prevent restenosis after PTCA? *Circulation* 1989; 80 (supl II): 260 (streszczenie).
20. Kanaka S., Takenouchi S., Tajima T. i wsp. Increased platelet derived growth factor and reduced prostacyclin production in patients with restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Circulation* 1988; 78 (supl. II): 290 (streszczenie).
21. Raizner A., Hollman J., Demke D. i wsp. Beneficial effects of ciprostone in PTCA: A multicenter, randomized, controlled trial. *Circulation.* 1988; 78 (supl. II): 290 (streszczenie).
22. Gershlick A.H., Spriggins D., Davies S.W. i wsp. Failure of epoprostenol (prostacyclin PGI₂) to inhibit platelet aggregation and to prevent restenosis after coronary angioplasty: Results of a randomized, placebo-controlled trial. *Br. Heart J.* 1994; 71: 7–15.
23. Topol E.J., Califf R.M., Weisman H.F. i wsp. Randomized trial of coronary intervention with antibody directed against platelet IIb/IIIa integrin for reduction of clinical restenosis: Results at six month. *Lancet* 1994; 343: 881–886.
24. The EPILOG Investigators. Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade and low-dose heparin during percutaneous coronary revascularization. *N. Engl. J. Med.* 1997; 336: 1689.
25. Slepian M.J., Massia S.P. Local delivery of a cyclic RGD peptide inhibits neointimal hyperplasia following balloon injury. *Circulation* 1994; 88 (supl. II): 372 (streszczenie).
26. Tchong J.E., Harrington R.A., Kottke-Merchant K. i wsp. Multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of platelet integrin glycoprotein IIb/IIIa blocker integrelin in elective coronary intervention. *Circulation* 1995; 91: 2151–2157.
27. Lincoff A.M., Tchong J.E., Ellis S.G. i wsp. Randomized trial of platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition with integrelin for prevention of restenosis following coronary intervention. the IMPACT-Angiographic Substudy. *Circulation* 1995; 92: I-607 (streszczenie).
28. Gibson C.M., Goel M., Cohen D.J. i wsp. Six-month angiographic and clinical follow-up of patients prospectively randomized to receive either tirofiban or placebo during angioplasty in the RESTORE Trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1998; 32: 28–34.
29. Narins C.R., Hillegas W.B. Jr, Nelson C.L. Relation between activated clotting time during angioplasty and abrupt closure. *Circulation* 1996; 93: 667–671.

30. Clowes A.W., Karnovsky M.J. Suppression of heparin of smooth muscle cell proliferation in injured arteries. *Nature*. 1977; 265: 625–626.
31. Castellot J., Cochran D., Karnovsky M. Effect of heparin on vascular smooth muscle cell. I: Cell metabolism. *J. Cell Physiol*. 1985; 124: 21–28.
32. Castellot J.J. Jr, Wong K., Herman B. i wsp. Binding and internalization of heparin by vascular smooth muscle cells. *J. Cell Physiol*. 1985; 124: 13–20.
33. Castellot J.J. Jr, Addonizio M.L., Rosenberg R. i wsp. Cultured endothelial cells produce a heparinlike inhibitor of smooth muscle cell growth. *J. Cell Biol*. 1981; 90: 372–379.
34. Ellis S.G., Roubin G.S., Wilentz J. i wsp. Effect of 18–24 hour heparin administration for prevention of restenosis after uncomplicated coronary angioplasty. *Am. Heart J*. 1989; 117: 777–782.
35. Brach M.J., Ray S., Chauhan A. i wsp. Subcutaneous Heparin and Angioplasty Restenosis Prevention (SHARP) Trial: Results of multicenter randomized trial investigating the effects of high dose unfractionated heparin on angiographic restenosis and clinical outcome. *J. Am. Coll. Cardiol*. 1995; 26: 947–954.
36. Guyton J.R., Rosenberg R.D., Clowes A.W. i wsp. Inhibition of rat arterial smooth muscle cell proliferation by heparin. In vivo studies with anticoagulant and nonanticoagulant heparin. *Circ. Res*. 1980; 46: 625–634.
37. Faxon D.P., Spiro T.E., Minor S. i wsp. Low molecular weight heparin in prevention of restenosis after angioplasty: Results of enoxaparin restenosis (ERA) trial. *Circulation* 1994; 90: 908–914.
38. Cairns J. A., Gill J.B., Morton B. i wsp. Enoxaparin and Maxepa for Prevention of Angioplasty Restenosis (EMPAR). *Circulation* 1994; 90 (supl. I): 651 (streszczenie).
39. Preisack M.B., Baildon R., Eschenfelder V. i wsp. Low molecular weight heparin, reviparin, after PTCA: results a randomized double-blind, standard heparin and placebo controlled multicenter study (REDUCE Study). *Z. Kardiol*. 1997; 86 (8): 581–591.
40. Lablanche J.-M., McFadden E.P., Meneveau N. i wsp. Effect of nadroparin, a low-molecular-weight heparin, on clinical and angiographic restenosis after coronary balloon angioplasty. The FACT Study. *Circulation* 1997; 96: 3396–3402.
41. Serruys P.W., Herrmann J.P.R., Simon R. i wsp. A comparison of hirudin with heparin in the prevention of restenosis after coronary angioplasty. *N. Engl. J. Med*. 1995; 333: 757–763.
42. Burchenal J.E.B., Marks D.S., Schweiger M.J. Hirulog does not prevent restenosis after coronary angioplasty. *Circulation* 1995; 92 (supl. II): I-608 (streszczenie).
43. Urban P., Buller N., Fox K. i wsp. Lack of effect of warfarin on restenosis rate on clinical outcome after balloon coronary angioplasty. *Br. Heart J*. 1988; 60: 485–488.
44. Chervu A., Moore W.S., Quinones-Baldrich W.J., Henderson T. Efficacy of corticosteroids in suppression of intimal hyperplasia. *J. Vasc. Surg*. 1989; 10: 129–134.
45. Villa A.E., Guzman L.A., Chen W. i wsp. Local delivery of dexametasone for prevention of neointimal proliferation in a rat model of balloon angioplasty. *J. Clin. Invest*. 1994; 93: 1243–1249.
46. Stone G.W., Rutherford B.D., McConahay D.R. i wsp. A randomized trial of corticosteroids for prevention of restenosis in 102 patients undergoing repeat coronary angioplasty. *Cathet. Cardiovasc. Diagn*. 1989; 18: 227–231.
47. Pepine C.J., Irshfeld J.W., MacDonald R.G. i wsp. for the M-HEART Group. A controlled trial of corticosteroids to prevent restenosis after coronary angioplasty. *Circulation* 1990; 81: 1753–1761.
48. Lee Ch.W., Chae J.K., Lim H.Y. i wsp. Prospective randomized trial of corticosteroids for the prevention of restenosis after intracoronary stent implantation. *Am. Heart J*. 1999; 138: 60–63.
49. Hirayama A., Nanto S., Ohara T. i wsp. Preventive effect on restenosis after PTCA by ebselen: A newly synthesized anti-inflammatory agent. *J. Am. Coll. Cardiol*. 1992; 19: 259 A (streszczenie).
50. Suzawa H., Kikuchi S., Arai N. i wsp. The mechanism involved in the inhibitory action of tranilast on collagen biosynthesis of keloid fibroblasts. *Japn. J. Pharmacol*. 1992; 60: 91–96.
51. Suzawa H., Kikuchi S., Ichikawa K. i wsp. Inhibitory action of tranilast, an anti-allergic drug, on the release of cytokines and PGE2 from human monocytes-macrophages. *Japn. J. Pharmacol*. 1992; 85–90.
52. The TREAT Study Investigators. The impact of tranilast on restenosis following coronary angioplasty: The Tranilast Restenosis Following Angioplasty Trial (TREAT). *Circulation* 1994; 90 (supl. I): 652 (streszczenie).
53. Landzberg B.R., Frishman W.H., Leric K. Pathophysiology and pharmacological approaches for prevention coronary artery restenosis following coronary artery balloon angioplasty and related procedures. *Prog. Cardiovasc. Dis*. 1997; 39 (4): 361–398.
54. Liu M.W., Roubin G.S., Robinson K. A. i wsp. Trapidil in preventing restenosis after balloon angioplasty in the atherosclerotic rabbit. *Circulation* 1990; 81: 1089–1093.
55. The Multicenter Italian Research Trial with Trapidil in the Prevention of Restenosis after PTCA (STARC). Trapidil (platelet-derived growth factor in-

- hibitor) prevents restenosis after PTCA: Results of the STARC study. *Circulation* 1993; 88 (supl. I): 595 (streszczenie).
56. Maresta A., Balducci M., Cantini L. i wsp. Trapididil (triazolopyrimidine), a platelet-derived growth factor antagonist, reduces restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty: Results of the randomized, double-blind STARC study. *Circulation* 1994; 90: 2710–2715.
 57. Epstein S.E., Speir E., Unger E.F. i wsp. The basis of molecular strategies for treating coronary restenosis after angioplasty. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1994; 23: 1278–1288.
 58. Nikol S., Huehns T.Y., Höfling B. Molecular biology and postangioplasty restenosis. *Atherosclerosis.* 1996; 123: 17–31.
 59. Cohen P. Signal interaction at the level of protein kinases, protein phosphatases and their substrates. *Trends Biochem. Sci.* 1992; 17: 408–413.
 60. Colas B., Cambillau C., Buscali L. i wsp. Stimulation of membrane tyrosine phosphatase activity by somatostatin analogues in rat pancreatic acinar cells. *Eur. J. Biochem.* 1992; 207: 1017–1024.
 61. Buscali L., Delesque N., Esteve J.P. i wsp. Stimulation of tyrosine phosphatase and inhibition of cell proliferation by somatostatin analogues: mediation by human somatostatin receptor subtypes SSTR1 and SSTR2. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1994; 91: 2315–2319.
 62. Yumi K., Fagin J.A., Dimayuga P. i wsp. Somatostatin analogue octreotide decreases arterial IGF-1 gene expression and neointimal thickening after injury. *Clin. Res.* 1994; 42: 15A (streszczenie).
 63. Lundergarn C., Foegh M.L., Vargas R. i wsp. Inhibition of myointimal proliferation of the rat carotid artery by the peptides, angiopeptin and BIM 23034. *Atherosclerosis* 1989; 80: 49–55.
 64. Santoian E.C., Schneider J.E., Gravanis M.B. i wsp. Angiopeptin inhibits intimal hyperplasia after angioplasty in porcine coronary arteries. *Circulation* 1993; 88: 11–14.
 65. Eriksen U.H., Amtorp O., Begger J.P. i wsp. Continuous angiotensin infusion reduces coronary restenosis following balloon angioplasty. *Circulation* 1993; 88 (supl. I): 594 (streszczenie).
 66. Emanuelsson H., Bagger J.P., Balcon R. i wsp. Long-term effects of angiopeptin treatment in coronary angioplasty: Reduction of clinical events but not of angiographic restenosis. *Circulation* 1995; 91: 1689–1696.
 67. Kent K.M., Williams D.O., Cossagneau B. i wsp. Double-blind, controlled trial of the effect of angiopeptin on coronary restenosis following balloon angioplasty. *Circulation* 1993; 88 (supl. I): 506 (streszczenie).
 68. Essen R., Ostermaier R., Grube E. i wsp. Effects of octreotide treatment on restenosis after coronary angioplasty. Results of The VERAS Study. *Circulation* 1997; 96: 1482–1487.
 69. Serruys P.W., Klein W., Tijssen J.P. i wsp. Evaluation of ketanserin in the prevention of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. A multicenter randomized double-blind placebo-controlled trial. *Circulation* 1993; 88: 1588–1601.
 70. Rakugi H., Kim D.K., Krieger J.E. i wsp. Induction of angiotensin converting enzyme in the neointima after vesicular injury. Possible role in restenosis. *J. Clin. Invest.* 1994; 93: 339–346.
 71. Rakugi H., Wang D.S., Dzau V.J. i wsp. Potential importance of tissue angiotensin-converting enzyme inhibition in preventing neointima formation. *Circulation* 1994; 90: 449–455.
 72. Daeman M.J., Lombardi D.M., Bosman F.T. i wsp. Angiotensin II induces smooth muscle cell proliferation in the normal and injured rat arterial wall. *Circ. Res.* 1991; 658: 450–456.
 73. Multicenter European Research Trial with Cilazapril After Angioplasty to Prevent Transluminal Coronary Obstruction and Restenosis (MERCATOR) Study Group: Does the new angiotensin converting enzyme inhibitor cilazapril prevent restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty? Results of the MERCATOR study: A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Circulation* 1992; 86: 100–110.
 74. Desmet W., Vrolix M., DeScheerder I. i wsp. Angiotensin converting enzyme inhibition with fosinopril sodium in the prevention of restenosis after coronary angioplasty. *Circulation* 1994; 89: 385–392.
 75. Kaul U., Chandra S., Bahl V.K. i wsp. Enalapril for prevention of restenosis after coronary angioplasty. *Indian Heart J.* 1993; 45: 469–473.
 76. Groves P.H., Lewis M.J., Cheandle H.A., Penny W.J. SIN-1 reduces platelet adhesion and platelet thrombus formation in a porcine model of balloon angioplasty. *Circulation* 1993; 87: 590–597.
 77. Furlong B., Henderson A.M., Lewis M.J., Smith J.A. Endothelium-derived relaxing factor inhibits in vitro platelet aggregation. *Br. J. Pharmacol.* 1987; 90: 687–692.
 78. Kubes P., Suzuki M., Granger D.N. Nitric oxide: an endogenous modulator of leukocyte adhesion. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1991; 88: 4651–4655.
 79. Garg U.C., Hassid A. Nitric-oxide generating vasodilators and 8-bromocyclic guanosine monophosphate inhibit mitogenesis and proliferation of cultured rat vascular smooth muscle cells. *J. Clin. Invest.* 1989; 83: 1774–1777.

80. Assender J.W., Southgate K.M., Newby A.C. Does nitric oxide inhibit smooth muscle proliferation? *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1991; 17 (supl. 3): S104–S107.
81. Clancy R.M., Leszczynska-Pisiak J., Abramson S.B. Nitric oxide, an endothelial cell relaxation factor, inhibits neutrophil superoxide anion production via a direct action on the NADPH oxidase. *J. Clin. Invest.* 1992; 90: 1116–1121.
82. Gibbson G.H., Dzau V.J. The emerging concept of vascular remodeling. *N. Engl. J. Med.* 1994; 330: 1431–1438.
83. Shimokawa H., Aarhus L.L., Vanhoutte P.M. Porcine coronary arteries with regenerated endothelium have a reduced endothelium-dependent responsiveness to aggregating platelets and serotonin. *Circ. Res.* 1987; 61: 256–270.
84. Lablanche J-M., Grollier G., Lusson J.R. i wsp. Effect of the direct nitric oxide donors linsidomine and mol-sidomine on angiographic restenosis after coronary balloon angioplasty. The ACCORD Study. *Circulation* 1997; 95: 83–89.
85. Liu M.W., Roubin G.S., King S.B. Restenosis after coronary angioplasty. Potential biologic determinants and role of intimal hyperplasi. *Circulation* 1989; 79: 1374–1387.
86. Block L.H., Emmons L.R., Vogt E. i wsp. Calcium channel blokery inhibit the action of recombinant platelet-derived growth factor in vascular smooth muscle cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1989; 86: 2388–1392.
87. Kiyamoto A., Sasaki Y., Odawara A. i wsp. Inhibition of platelet aggregation by diltiazem. Comparison with verapamil and nifedipine and inhibitory potencies of diltiazem metabolites. *Circ. Res.* 1983; 52 (supl. I): 115–119.
88. Weinstein D.B., Heider J.G. Antiantherogenic properties of calcium antagonists. *Am. J. Cardiol.* 1987; 59: 163–172B.
89. Corcos T., David P.R., Bourassa M.G. i wsp. Percutaneous transluminal coronary angioplasty for the treatment of variant angina. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1985; 5: 1046–1054.
90. Whitworth A.B., Roubin G.S., Hollman J. i wsp. Effect of nifedipine on recurrent stenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1986; 8: 1271–1276.
91. Corcos T., David P.R., Guiteras Val P. i wsp. Failure of diltiazem to prevent restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am. Heart J.* 1985; 109: 926–931.
92. O'Keefe J.H., Giorgi L.V., Hertzler G.O. i wsp. Effects of diltiazem on complications and restenosis after coronary angioplasty. *Am. J. Cardiol.* 1991; 67: 373–376.
93. Unverdorben M., Kunkel B., Leucht M. i wsp. Reduction of restenosis after PTCA by diltiazem. *Circulation* 1992; 86 (supl. I): 53.
94. Hoberg E., Rainer D., Frees U. i wsp. Verapamil treatment after coronary angioplasty in patients at high risk of recurrent stenosis. *Br. Heart. J.* 1994; 71: 254–260.
95. Hillegas W.B., Ohman M., Leimberger J.D. i wsp. A meta-analysis of randomized trials of calcium antagonists to reduce restenosis after coronary angioplasty. *Am. J. Cardiol.* 1994; 73: 835–839.
96. Muller D.M.W., Ellis S.G., Topol E.J. Colchicine and antineoplastic therapy for prevention of restenosis after percutaneous coronary intervention. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1991; 17: 126B–131B.
97. Yokota T., Shimokado K., Zen K. i wsp. The effect of colchicine on vascular smooth muscle in vitro and in vivo. *Circulation* 1993; 88 (supl. I): 657 (streszczenie).
98. Currier J.W., Pow T.K., Haudenschild C.C. i wsp. Colchicine inhibits restenosis after iliac angioplasty in the atherosclerotic rabbit. *Circulation* 1989; 80 (supl. II): 66 (streszczenie).
99. O'keefe J.H., McCallister B.D., Bateman T.M. i wsp. Ineffectiveness of colchicine for prevention of restenosis after coronary angioplasty. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1992; 19: 1597–1600.
100. Grines C.L., Rizik D., Levine A. i wsp. Colchicine Angioplasty Restenosis Trial (CART). *Circulation* 1991; 84 (supl. II): 365 (streszczenie).
101. Shah P.K., Amin J. Low high-density lipoprotein level is associated with increased restenosis rate after coronary angioplasty. *Circulation* 1992; 85: 1279–1285.
102. Yamaguchi H., Lee Y.J., Daida H. i wsp. Effectiveness of LDL-apheresis in preventing restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA): LDL-Apheresis Angioplasty Restenosis Trial (L-ART). *Chem. Phys. Lipids* 1994; 67: 399–403.
103. Daida H., Lee Y.J., Yokoi H. i wsp. Prevention of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty by reducing lipoprotein levels with low density lipoprotein apheresis. Low Density Apheresis Angioplasty Restenosis Trial (L-ART) Group. *Am. J. Cardiol.* 1994; 73: 1037–1040.
104. Serruys P.W., Foley D.P., Jackson G. i wsp. A randomized placebo-controlled trial of fluvastatin for prevention of restenosis after successful coronary balloon angioplasty; final results of the fluvastatin angiographic restenosis (FLARE) trial. *Eur. Heart J.* 1999; 20: 58–69.

105. Bertrand M.E., McFadden E.P., Fruchart J.Ch. i wsp. Effect of pravastatin on angiographic restenosis after coronary balloon angioplasty. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1997; 30: 863–869.
106. Weintraub W.S., Bocuzzi S.J., Klein J.L. i wsp. Lack of effect of lovastatin on restenosis after coronary angioplasty. *N. Engl. J. Med.* 1994; 331: 1331–1337.
107. Zimetbaum P., Eder H., Frishman W. Probucol: Pharmacology and clinical application. *J. Clin. Pharmacol.* 1990; 30: 3–9.
108. Southorn P.A., Powis G. Free radicals in medicine. I. Chemical nature and biologic reactions. *Mayo Clin. Proc.* 1988; 68: 381–389.
109. Steinberg D., Parthasarathy S., Carew T.E. i wsp. Beyond cholesterol: modification of low-density lipoprotein that increase its atherogenicity. *N. Engl. J. Med.* 1989; 320: 915–924.
110. Marshall J.J., Wu K.X., Peterson T.E. i wsp. Superoxide anions, produced by regenerated endothelium, contribute to impaired endothelium-dependent relaxations following balloon injury. *Circulation* 1993; 88 (supl. I): 467 (streszczenie).
111. Tardif J.C., Côte G., Lesperance J. i wsp. Probucol and multivitamins in prevention of restenosis after coronary angioplasty. *N. Engl. J. Med.* 1997; 337: 365–372.
112. Ku G., Doherty N.S., Wolos J.A., Jackson R.L. Inhibition by probucol of interleukin 1 secretion and its application in atherosclerosis. *Am. J. Cardiol.* 1988; 62: 77B–81B.
113. Leaf A. Cardiovascular effects of fish oil. Beyond the platelet. *Circulation* 1990; 82: 624–628.
114. Bairati I., Roy L., Meyer F. Double-blind, randomized, controlled trial of fish oil supplements in prevention of recurrence of stenosis after coronary angioplasty. *Circulation* 1991; 85: 950–956.
115. Dehmer G.J., Popma J.J., van den Berg E.K. i wsp. Reduction in the rate of early restenosis after coronary angioplasty by a diet supplemented with ω -3 fatty acids. *N. Engl. J. Med.* 1988; 319: 733–740.
116. Jacobs A.K., Weiner B.H., Raizner A. i wsp. The impact of fish oil on restenosis following coronary angioplasty: The Fish Oil Rstenosis Trial (FORT). *J. Am. Coll. Cardiol.* 1994; 23 (supl. A): I-59 (streszczenie).
117. Johansen O., Brekke M., Seljeflot I. i wsp. N-3 fatty acids do not prevent restenosis after coronary angioplasty: results from the CART Study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1999; 33: 1619–1626.

