

Mechanizmy zapalne a restenoza po zabiegach implantacji stentów metalowych i uwalniających leki

Inflammatory mechanisms and restenosis after bare metal stents and drug eluting stents implantation procedures

Jacek Gabryel¹, Andrzej Ochała², Wojciech Wojakowski², Maciej Kaźmierski²,
Piotr Kardaszewicz¹, Michał Tendera²

¹ Oddział Kardiologii, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny, Częstochowa

² III Klinika Kardiologii, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice

Post Kardiol Interw 2009; 5, 1 (15): 41-46

Słowa kluczowe: przezskórna angioplastyka wieńcowa, stenty uwalniające lek, reakcja zapalna

Key words: percutaneous coronary intervention, drug eluting stents, inflammatory reaction

Wstęp

Choroba wieńcowa na podłożu miażdżycy i jej powikłania oraz konsekwencje jej długoletniego przebiegu, wraz z rozwojem niewydolności krążenia, stanowią jedną z głównych przyczyn zachorowalności i umieralności w świecie współczesnym. Zastosowanie nowoczesnych metod wielokierunkowej farmakoterapii i leczenia inwazyjnego – zarówno chirurgicznego, jak i przezskórnego – z jednej strony przyczynia się do wydłużenia średniej życia społeczeństw, z drugiej strony doprowadza do zmiany przebiegu i obrazu choroby wieńcowej. Leczymy coraz starszych chorych, z bardziej zaawansowanymi i rozsiazanymi angiograficznie zmianami. Ta trudna populacja osób z chorobą wieńcową stanowi coraz większe wyzwanie dla współczesnych metod leczniczych, w tym technik inwazyjnych i farmakoterapii wspomagającej.

Ustaloną metodą leczenia stabilnej choroby wieńcowej i jej ostrych postaci jest przezskórna angioplastyka wieńcowa (ang. *percutaneous coronary interventions*, PCI). Istotnym czynnikiem zmniejszającym skuteczność PCI jest restenoza. Powszechne i szerokie zastosowanie stentów dowieńcowych było jednym z największych przełomów w ponad 30-letniej historii kardiologii inwazyjnej. Wzrost wykorzystania stentów dowieńcowych zaczął się po opublikowaniu wyników badania BENESTENT [1] oraz badania STRESS [2], które wykazały redukcję częstości re-

stenozy po zastosowaniu stentów [w badaniu BENE-STENT 22% restenozy w grupie stentowania vs 32% w grupie angioplastyki balonowej (ang. *percutaneous old balloon angioplasty*, POBA), w badaniu STRESS 32% restenozy w PCI ze stentem vs 42% restenozy w grupie POBA]. Stenty poprawiły skuteczność bezpośrednią zabiegów PTCA i ich bezpieczeństwo, zmniejszając potrzebę pilnej operacji kardiochirurgicznej z ok. 4% do poniżej 1% [3]. Pomimo szerokiego stosowania stentów problem restenozy, a w zasadzie jej nowej jakości, jaką jest restenoza w stencie (ang. *in stent restenosis*, ISR), pozostał nadal. Pewną nadzieją na jego opanowanie było wprowadzenie stentów pokrywanych lekami antymitotycznymi (ang. *drug eluting stent*, DES). Ich zastosowanie spowodowało istotne ograniczenie zjawiska restenozy. Skuteczność i bezpieczeństwo DES w zróżnicowanych grupach chorych potwierdziły duże badania kliniczne [4–9].

Patofizjologia

Zmiany patomorfologiczne, jakie zachodzą w ścianie naczynia po zabiegu angioplastyki, są efektem odpowiedzi na uszkodzenie ciążkości śródbłonna i błony środkowej, z wytworzeniem lub raczej modyfikacją istniejącego stanu zapalnego w ścianie naczyniowej (w blaszce miażdżycowej). W ciągu kilku minut po rozprężeniu balonu rozwija się intensywna reakcja na uszkodzenie, na którą

Adres do korespondencji/Corresponding author: lek. med. Jacek Gabryel, Oddział Kardiologii, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny, ul. Bialska 104/118, 42-200 Częstochowa, tel. +48 34 367 34 63, e-mail: jacygab@neostrada.pl
Praca wpłynęła 17.02.2009, przyjęta do druku 11.03.2009.

składają się: aktywacja i akumulacja płytek, infiltracja komórek zapalnych, wzrost ekspresji cząstek adhezyjnych (P-selektyna), rekrutacja leukocytów i ich rolowanie na uszkodzonej powierzchni endotelium, uwalnianie czynników wzrostu, tworzenie zakrzepu. Następuje adhezja leukocytów do komórek śródbłonna oraz do płytek krwi, migracja i diapedeza leukocytów w głąb tkanki naczyniowej, sterowana gradientem chemokin uwalnianych przez komórki mięśni gładkich i makrofagi. Kolejną fazą jest proliferacja komórkowa. Czynniki wzrostu uwalniane z płytek, leukocytów i komórek mięśni gładkich stymulują migrację komórek mięśni gładkich z błony środkowej i błony zewnętrznej do warstwy intymy. Płytkopochodny czynnik wzrostu (ang. *platelet-derived growth factor*, PDGF), który również może być wydzielany przez komórki śródbłonna i makrofagi, jest bardzo silnym promotorem migracji komórek mięśni gładkich [10]. Liczne podziały komórkowe i wzmożona produkcja macierzy zewnątrzkomórkowej przez zmienione fenotypowo komórki mięśni gładkich są istotą powstającej neointymy.

Od dłuższego czasu sugerowano udział komórek mięśni gładkich w procesie naprawczym po uszkodzeniu naczyń z powodu ich zdolności do migracji, proliferacji i syntezy substancji międzykomórkowej [11, 12]. Po przejściu z fenotypu kurczliwego do wydzielniczego komórki mięśni gładkich mogą ulegać proliferacji przez 24 godziny do 2–3 miesięcy po zadziałaniu czynnika uszkodzającego, a następnie ponownie mogą powracać do stanu kurczliwego. Miofibroblasty błony zewnętrznej również mogą proliferować i migrować do warstwy intymy, będąc źródłem elementów komórkowych nowo tworzącej się tkanki. Poprzez pęknięcia w błonie elastycznej wewnętrznej elementy komórkowe dostają się do warstwy intymy, gdzie są źródłem syntezy macierzy zewnątrzkomórkowej, stanowiącej główną składową zmiany restenotycznej. Pod względem histologicznym zmiany te są tkanką ubogokomórkową [13], składającą się z różnych typów kolagenu i proteoglikanów [14].

W odróżnieniu od restenozy po POBA, gdzie rolę odgrywa kilka czynników (ujemny remodeling naczyniowy

Tabela 1. Główne typy cytokin
Table 1. Main types of cytokines

Typ	Cytokiny
Limfokiny	MAF (czynnik aktywujący makrofagi), MMIF (czynnik hamujący migrację makrofagów), MCF (czynnik chemotaktyczny makrofagów), LMIF (czynnik hamujący migrację leukocytów), HRFs (czynniki uwalniające histaminę), TF (czynnik transferowy)
Interleukiny	IL-1, IL-2 do IL-15
Czynniki martwicy nowotworów	TNF- α (kacchektyna), TNF- β (limfotoksyna)
Interferony	IFN- α , IFN- β , IFN- γ , IFN- λ , IFN- ω , IFN- τ
Czynniki stymulujące kolonię	G-CSF (czynnik stymulujący kolonię granulocytów), GM-CSF (czynnik stymulujący kolonię granulocytów i makrofagów), M-CSF (czynnik stymulujący kolonię makrofagów), Multi-CSF (IL-3)
Polipeptydowe czynniki wzrostu	aFGF (kwasowy czynnik wzrostu fibroblastów), bFGF (zasadowy czynnik wzrostu fibroblastów), EGF (nabłonkowy czynnik wzrostu), NGF (czynnik wzrostu włókien nerwowych), PDGF (płytkopochodny czynnik wzrostu), VEGF (naczyniowo-śródbłonkowy czynnik wzrostu)
Czynniki transformujące wzrostu	TGF- α , TGF- β
α -chemokiny	IL-8, NAP-2 (białko aktywujące neutrofile 2), PF-4 (czynnik płytkowy 4), β -TG (beta-tromboglobulina)
β -chemokiny	MCP-1 (białko chemotaktyczne monocytów 1), MCP-3, MIP-1 α (białko zapalne makrofagów 1 alfa), MIP-1 β , RANTES (ang. <i>regulated upon activation normal T expressed and presumably secreted chemokine</i>)
Białka stresu	HSPs (białka udaru cieplnego), GRPs (białka regulowane glukozą), ubikwityna, dysmutaza nadtlenkowa

i elastyczny recoil, ale również proliferacja neointymy, aktywacja krzepnięcia, neowaskularyzacja), restenoza po implantacji stentu jest w głównej mierze wywołana proliferacją neointymy poprzez metalowe utkanie stentu. Dane eksperymentalne i badania kliniczne wskazują na znaczącą aktywację komórek zapalnych w okolicach metalowych elementów stentu (tzw. stratów – ang. *struts*). Te pobudzone komórki zapalne odgrywają główną rolę w procesie proliferacji neointymy i restenozy [15]. Wzrost ekspresji molekuł adhezyjnych neutrofilów, szczególnie integryn CD11b/CD18 (ITGAM/ITGB2), znanych jako MAC-1 (ang. *membrane attack complex*), koreluje z ryzykiem restenozy. We wzajemne relacje między płytkami, leukocytami, depozytami fibryny i innymi komponentami tej odpowiedzi zapalnej na uszkodzenie (ang. *response-to-injury*) zaangażowanych jest szereg cytokin i mediatorów, takich jak MCP-1 (ang. *monocyte chemoattractant protein-1*), interleukiny 6 i 1 (IL-6, IL-1), czynnik martwicy nowotworów alfa (TNF- α) i inne (tab. 1. i 2.).

Koncepcja stanu zapalnego towarzyszącego restenozy jest tematem wielu prac w piśmiennictwie medycznym. Możliwość wpływu na ten stan lub jego modulacja w celu kontroli restenozy wydaje się atrakcyjnym założeniem badawczym.

Stenty metalowe

Rozwój stentów dowieńcowych zrewolucjonizował kardiologię interwencyjną i spowodował zmniejszenie częstości restenozy w porównaniu z angioplastyką balonową [16, 17], jednakże powstało nowe zjawisko, jakim jest restenoza w stencie. Istnieje szereg danych klinicznych potwierdzających udział mechanizmów zapalenia w tworzeniu nawrotu zwężenia w obrębie wcześniej implantowanego stentu [18]. Najczęściej mierzonym parametrem oceniającym stan zapalny po zabiegu implantacji stentu jest białko C-reaktywne (CRP). Prognostyczne znaczenie wartości CRP oznaczonego przed zabiegiem jako markera pozwalającego przewidzieć negatywny wynik PCI nie zostało potwierdzone w badaniach. Stężenia CRP i IL-6 oznaczone przed zabiegiem nie korelowały z wystąpieniem restenozy po zabiegu [19, 20]. Wykazano jedynie istotną korelację pomiędzy stężeniem sCD40L przed zabiegiem a wystąpieniem restenozy 6 miesięcy po zabiegu PCI w stabilnej dławicy piersiowej [21, 22]. Podwyższone stężenia tego markera często występują u chorych na cukrzycę, z hipercholesterolemią, w przebiegu udaru ośrodkowego układu nerwowego (OUN), ostrych zespołów wieńcowych. Interakcja pomiędzy CD40-CD40L (ligand) odgrywa pewną rolę w progresji blaszki miażdżycowej i procesie restenozy, nie jest ona jednak jeszcze dokładnie poznana [23].

Stężenia CRP oznaczone w okresie pozabiegowym ściśle korelują zarówno ze zjawiskiem restenozy, jak i wystąpieniem zakrzepicy w stencie w ciągu 30 dni, zgonem,

Tabela 2. Cytokiny uczestniczące w odpowiedzi zapalnej. Z punktu widzenia reakcji zapalnej dzielimy cytokiny na pro- i przeciwzapalne. Cytokiny prozapalne, produkowane głównie przez aktywowane makrofagi, biorą udział we wzmacnianiu reakcji zapalnej. Cytokiny przeciwzapalne należą do cytokin pochodzących z komórek T i biorą udział w osłabianiu reakcji zapalnej

Table 2. Cytokines taking part in inflammatory response. From inflammatory point of view cytokines are divided into pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines. Pro-inflammatory cytokines are produced mainly by activated macrophages and participate in augmentation of inflammatory reaction. Anti-inflammatory cytokines are of T-cell origin and participate in decreasing of inflammatory reaction

Grupa	Cytokiny
Cytokiny prozapalne	
Endogenne pirogeny	IL-1, TNF- α , IL-6
Wzmacnianie odpowiedzi zapalnej	IL-1, TNF- α , IL-6, IFN- α , IFN- β , chemokiny
Stymulacja produkcji białek ostrej fazy	IL-1, IL-6, IL-11, TNF- α , IFN- γ , TGF- β , LIF, CNTF, OSM
Cytokiny chemotaktyczne:	
• CXC chemokiny	IL-8, PF-4, PBP, NAP-2, β -TG
• CC chemokiny	MIP-1 α , MIP-1 β , MCP-1, MCP-2, MCP-3,
• C chemokiny	RANTES limfotaktyna
Stymulacja cytokin prozapalnych	IL-12
Cytokiny przeciwzapalne	
Hamowanie produkcji cytokin prozapalnych	IL-4, IL-10, IL-13

LIF – czynnik hamujący leukemię, OSM – onkostatyna M, CNTF – rzęskowy czynnik neurotropowy, PBP – zasadowe białko płytkowe, pozostałe skróty – patrz tabela 1.

LIF – leukemia inhibit factor, OSM – oncostatin M, CNTF – ciliary neurotropic factor, PBP – penicillin binding protein, other abbreviations see table 1

zawałem serca i powtórny rewaskularyzacją (TVR) [24]. Może to mieć znaczenie w pozabiegowej obserwacji chorych z grup podwyższonego ryzyka wystąpienia restenozy, z takimi obciążeniami, jak: cukrzyca, niewydolność nerek, mały wymiar referencyjny poszerzanego naczynia ($\leq 2,75$ mm), nikotynizm.

Stopień uszkodzenia naczynia (denudacja komórek śródbłonna, dyssekcje i mikrodyssekcje brzeżne, penetracja elementów stentu w głąb blaszki miażdżycowej, a zwłaszcza do jądra lipidowego z wtórnym pobudzeniem układu krzepnięcia) determinuje rozległość procesu zapalnego po implantacji stentu i w konsekwencji możliwość wystąpienia restenozy. Odpowiedź zapalna mierzona wzrostem stężenia hsCRP po zabiegu PCI jest większa w przypadku choroby wielonaczyniowej niż jednonaczyniowej i koreluje z całkowitą długością stentowanych segmentów [25]. Połączone oznaczenie CRP i TNF- α w okresie okołozabiegowym może być bardziej przydat-

ne w przewidywaniu wystąpienia klinicznej restenozy i zdarzeń niepożądanych (MACE) niż oznaczanie pojedynczego markera [26]. W większości prac szczytowe stężenia CRP osiągnęte były w 48. godzinie po zabiegu stentowania, pozostałe markery, takie jak: IL-6, IL-8, TNF- α , osiągały szczyt w 6. godzinie po zabiegu, a ich wzrost pozabiegowy, podobnie jak CRP, również korelował z klinicznie istotną restenozą [27]. Nieco odmiennie relacje czasowe wzrostu IL-6 wykazano w pracy Sanches-Margalet i wsp., badającej odpowiedź zapalną po implantacji stentu u chorych z niestabilną dławicą piersiową. Szczytowy wzrost IL-6 odnotowano w tej pracy w 24. godzinie, utrzymywał się on w 48. godzinie i spadał do poziomu wyjściowego po tygodniu od zabiegu – analogicznie do wahań poziomu CRP, z którym dobrze korelował ($p < 0,001$) [28]. Różnice te mogły wynikać z istniejącego już podwyższonego poziomu stanu zapalnego, jakim jest niestabilna postać choroby wieńcowej, a implantacja stentu spowodowała jedynie jego „modulację”.

Era stentów powlekanych

Zastosowanie stentów uwalniających sirolimus (SES) i paklitaksel (PES) przyczyniło się do istotnego ograniczenia zjawiska restenozy, ale nie całkowitego jego wyeliminowania. Restenoza w DES jest nieco odmienna od restenozy rozwijającej się w obrębie stentów metalowych. Stenty uwalniające składają się z trzech komponentów: stentu metalowego, który stanowi podłoże doprowadzające lokalnie działający lek, samego leku, wywierającego określony efekt kliniczny, oraz polimeru, w którym zawieszony jest lek (ma on za zadanie spowolnić uwalnianie leku i utrzymać określone jego stężenie lokalnie przez wystarczający okres – tzw. kinetyka uwalniania). Reakcja obronna naczyń może wynikać z odpowiedzi na każdy z tych trzech elementów, czego dokładny patomechanizm nie jest jednoznacznie wyjaśniony. Rozwijający się stan zapalny jako mechanizm reakcji obronnej ściany naczyniowej na uszkodzenie jest również w przypadku DES kluczowym elementem tego zjawiska [29]. Poza działaniem antymitotycznym, leki uwalniane ze stentów są silnymi czynnikami przeciwzapalnymi i ingerują w toczący się proces zapalny. Zrozumienie tego zagadnienia wymaga rozróżnienia stanu zapalnego toczącego się na różnych poziomach. Implantacja DES może wywoływać odmiennie efekty na poziomie lokalnym, tj. krążenia wieńcowego i lokalnego stanu zapalnego, w odróżnieniu od uogólnionej reakcji zapalnej.

Badania kliniczne podejmujące to zagadnienie nie są liczne. W badaniu oceniającym lokalne uwalnianie cytokin prozapalnych IL-1 β i IL-6 mierzonych we krwi zatoki wieńcowej bezpośrednio przed i w 20. min po zabiegu implantacji stentów metalowych (BMS), PES i SES wykazano wczesny wzrost tych markerów w porównaniu ze stężeniami wyjściowymi. Wzrost ten był porównywalny w tych trzech

grupach chorych i nie zależał od rodzaju implantowanego stentu [30]. W odniesieniu do antygenu czynnika von Willebranda oznaczanego we krwi zatoki wieńcowej i aorty u chorych po implantacji BMS oraz SES stwierdzono istotnie większe stężenia tego markera we krwi zatoki wieńcowej i aorty w grupie BMS niż SES, co odzwierciedla zmniejszoną produkcję antygenu czynnika von Willebranda w miejscu uszkodzenia ściany naczynia po implantacji SES [31]. Gaspardone i wsp. nie wykazali różnic w stężeniach CRP po zabiegach implantacji stentów powlekanych (SES, PES, *dexamethasone eluting stent* – DEX) w porównaniu z BMS, pomimo istotnie mniejszej restenozy w SES i PES. Wyniki ich badań sugerują, iż ostra systemowa reakcja zapalna po implantacji DES jest podobna do odpowiedzi zapalnej po implantacji BMS. Zmniejszony poziom restenozy w przypadku DES nie jest zaś uzależniony od poziomu uogólnionej reakcji zapalnej (mierzonej stężeniem CRP we krwi obwodowej po interwencji), a jedynie może być wynikiem zwiększonej lokalnej odporności ściany naczyniowej na krążące mediatory zapalenia [32]. Dibra i wsp. [33] przeprowadzili badanie z randomizacją porównującą odpowiedź zapalną mierzoną różnicą stężenia CRP po zabiegu i przed zabiegiem (Δ CRP) z restenozą u chorych leczonych implantacją SES vs BMS. Wykazali oni większy poziom restenozy w grupie leczonej BMS, a podwyższone wartości Δ CRP powyżej mediany korelowały istotnie ($p = 0,04$) z wystąpieniem restenozy jedynie w grupie BMS. W grupie SES restenoza była zjawiskiem niezależnym od wzrostu Δ CRP powyżej wartości mediany ($p = 0,37$). Na podstawie analizy 625 chorych, którym implantowano w Cleveland Clinic Foundation BMS i SES, wykazano istotnie statystycznie mniejsze narastanie stężenia CRP po zabiegu w grupie SES niż w BMS (0,7 vs 1,5 mg/l, $p = 0,009$) [34]. Podwyższone wartości CRP przed zabiegiem korelowały w tej analizie z 12-miesięcznym ryzykiem zgonu i zawału serca niezależnie od typu użytego stentu. Podobne wyniki, sugerujące hamujący wpływ DES na systemowy odczyn zapalny, przedstawili Kim i wsp. (oceniający wzrostem stężenia CRP po zabiegu) [35] oraz Li i wsp. (oceniający na podstawie stężeń CRP i IL-6) [36] u osób z jednolicznymi chorobą wieńcową.

Odmiennie dane kliniczne uzyskali Klitkou i wsp., badając uogólniony odczyn zapalny u chorych poddanych implantacji BMS i PES. Oznaczając stężenie hsCRP oraz IL-6 we krwi w okresie pozabiegowym, uzyskali podobne wartości wzrostu markerów w obydwu grupach stentów, a odczyn zapalny nie był predyktorem hiperplazji neointymy ocenianej w ultrasonografii śródnaczyniowej 6 miesięcy po zabiegu stentowania [37]. Wyniki Gogo i wsp. również udokumentowały podobną odpowiedź zapalną w obu grupach stentów (DES vs BMS), a redukcja restenozy w DES nie wynikała ze zmniejszonego uwalniania CRP, antagonisty receptora IL-1 (IL-1ra) i IL-6 [38].

W świetle aktualnej wiedzy i dostępnych badań zagadnienie szeroko rozumianej reakcji zapalnej oraz jej

związku ze zjawiskiem restenozy, ze szczególnym uwzględnieniem stentów typu DES, pozostaje nadal otwarte, a wobec wagi problemu będzie na pewno w przyszłości tematem kolejnych badań, które być może przyniosą jednoznaczne odpowiedzi.

Podsumowanie

Dostępne badania pokazują, że po implantacji BMS dochodzi do rozwoju procesu zapalnego, którego poziom ściśle koreluje z niekorzystnym przebiegiem klinicznym w postaci zjawiska restenozy. Wyniki badań dotyczące odpowiedzi zapalnej po implantacji DES nie są natomiast do końca spójne. Może to wynikać z różnych czynników, takich jak: małe grupy chorych poddanych obserwacjom klinicznym, wpływ polimeru i zawieszonego w nim leku na toczący się proces zapalny, zastosowanie terapii wspomagających (np.: heparyny, inhibitorów glikoproteiny IIb/IIIa), niestandardowych relacji czasowych oznaczanych markerów w stosunku do zabiegu stentowania oraz brak randomizacji w większości prac. Uzasadnione wydaje się prowadzenie dalszych badań nad tym zagadnieniem.

Poprzez dogłębne zbadanie specyficznych mechanizmów rządzących odpowiedzią zapalną po implantacji stentów uzyskamy możliwość zastosowania nowych strategii terapeutycznych (nowe leki antymitotyczne z komponentą przeciwzapalną podawane lokalnie na bazie stentu, leki przeciwzapalne podawane ogólnie, stenty i polimery biodegradowalne) w celu poprawy bezpieczeństwa i skuteczności odległej zabiegów interwencyjnych. Ponadto oznaczanie markerów zapalnych po zabiegu może pomóc w wyłonieniu grupy chorych z najwyższym ryzykiem i odpowiednio nakierować dalsze postępowanie.

Piśmiennictwo

- Serruys PW, de Jaegere P, Kiemeneij F i wsp., for the BENESTENT Study Group. A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1994; 331: 489-495.
- Fischman DL, Leon MB, Baim DS i wsp., for the Stent Restenosis Study investigators. A randomized comparison of coronary-stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. *N Engl J Med* 1994; 331: 496-501.
- George BS, Voorhees WD 3rd, Roubin GS i wsp. Multicenter investigation of coronary stenting to treat acute or threatened closure after percutaneous transluminal coronary angioplasty: clinical and angiographic outcomes. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 135-143.
- Moses JW, Leon MB, Popma JJ i wsp. Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. *N Engl J Med* 2003; 349: 1315-1323.
- Stone GW, Ellis SG, Cox DA i wsp. A polymer-based, paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 2004; 350: 221-231.
- Biondi-Zaccai G, Lotrionte M, Moretti C. Percutaneous coronary intervention with everolimus-eluting stents (Xience V): systematic review and direct-indirect comparison meta-analyses with paclitaxel-eluting stents (Taxus) and sirolimus-eluting stents (Cypher). *Minerva Cardioangiol* 2008; 56: 55-65.
- Campo G, Saia F, Percoco G. Long-term outcome after drug eluting stenting in patients with ST-segment Elevation Myocardial Infarction Data from the REAL Registry. *Int J Cardiol* 2008; Dec 2. [Epub ahead of print].
- Sousa A, Costa JR Jr., Moreira AC. Long-term clinical outcomes of the Drug-Eluting Stents in the Real World (DESIRE) Registry. *J Interv Cardiol* 2008; 21: 307-314.
- De Luca G, Stone GW, Suryapranata H. Efficacy and safety of drug-eluting stents in ST-segment elevation myocardial infarction: A meta-analysis of randomized trials. *Int J Cardiol* 2008 Apr 2. [Epub ahead of print].
- Libby P, Warner SJ, Salomon RN, Birinyi LK. Production of platelet-derived growth factor-like mitogen by smooth-muscle cells from human atheroma. *N Engl J Med* 1988; 318: 1493-1498.
- Murray M, Schrodt GR, Berg HG. Role of smooth muscle cells in healing of injured arteries. *Arch Pathol* 1966; 82: 138-146.
- Thyberg J, Hedin U, Sjölund M i wsp. Regulation of differentiated properties and proliferation of arterial smooth muscle cells. *Arteriosclerosis* 1990; 10: 966-990.
- Schwartz RS, Huber KC, Murphy JG i wsp. Restenosis and the proportional neointimal response to coronary artery injury: results in a porcine model. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19: 267-274.
- Riessen R, Isner JM, Blessing E i wsp. Regional differences in the distribution of the proteoglycans biglycan and decorin in the extracellular matrix of atherosclerotic and restenotic human coronary arteries. *Am J Pathol* 1994; 144: 962-974.
- Li JJ, Nie SP, Zhang CY i wsp. Is inflammation a contributor for coronary stent restenosis? *Med Hypotheses* 2007; 68: 945-951.
- Serruys PW, de Jaegere P, Kiemeneij F i wsp., for the BENESTENT Study Group. A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1994; 331: 489-495.
- Fischman DL, Leon MB, Baim DS i wsp., for the Stent Restenosis Study investigators. A randomized comparison of coronary-stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. *N Engl J Med* 1994; 331: 496-501.
- Gaspardone A, Versaci F. Coronary stenting and inflammation. *Am J Cardiol* 2005; 96: 65L-70L.
- Rittersma SZ, de Winter RJ, Koch KT i wsp. Pre-procedural C-reactive protein is not associated with angiographic restenosis or target lesion revascularization after coronary artery stent placement. *Clin Chem* 2004; 50: 1589-1596.
- Segev A, Kassam S, Buller CE 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.
- Turker S, Guneri S, Akdeniz B i wsp. Usefulness of preprocedural soluble CD40 ligand for predicting restenosis after percutaneous coronary intervention in patients with stable coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2006; 97: 198-202.
- Cipollone F, Ferri C, Desideri G i wsp. Preprocedural level of soluble CD40L is predictive of enhanced inflammatory response and restenosis after coronary angioplasty. *Circulation* 2003; 108: 2776-2782.
- Li G, Sanders JM, Bevard MH i wsp. CD40 ligand promotes Mac-1 expression, leukocyte recruitment, and neointima formation after vascular injury. *Am J Pathol* 2008; 172: 1141-1152.
- Dibra A, Mehilli J, Braun S i wsp. Inflammatory response after intervention assessed by serial C-reactive protein measurements correlates with restenosis in patients treated with coronary stenting. *Am Heart J* 2005; 150: 344-350.
- Kralisz P, Kemona H, Dobrzycki S i wsp. Changes in C-reactive protein levels following coronary stent implantation depend on the extent of periprocedural arterial injury. *Kardiologia Pol* 2006; 64: 364-371.
- Kubica J, Kazinski M, Krzewina-Kowalska A i wsp. Combined periprocedural evaluation of CRP and TNF- α 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.
- Caixeta AM, Brito FS Jr., Costa MA i wsp. Enhanced inflammatory response to coronary stenting marks the development of clinically relevant restenosis. *Catheter Cardiovasc Interv* 2007; 69: 500-507.
- Sanchez-Margalet V, Cubero JM, Martin-Romero C i wsp. Inflammatory response to coronary stent implantation in patients with unstable angina. *Clin Chem Lab Med* 2002; 40: 769-774.
- Garcia-Garcia HM, Vaina S, Tsuchida K, Serruys PW. Drug-eluting stents. *Arch Cardiol Mex* 2006; 76: 297-319.
- Sardella G, Mariani P, D'Alessandro M i wsp. Early elevation of interleukin-1beta and interleukin-6 levels after bare or drug-eluting stent implantation in patients with stable angina. *Thromb Res* 2006; 117: 659-664.

31. Kefer JM, Galanti LM, Desmet S i wsp. Time course of release of inflammatory markers after coronary stenting: comparison between bare metal stent and sirolimus-eluting stent. *Coron Artery Dis* 2005; 16: 505-509.
32. Gaspardone A, Versaci F, Tomai F i wsp. C-Reactive protein, clinical outcome, and restenosis rates after implantation of different drug-eluting stents. *Am J Cardiol* 2006; 97: 1311-1316.
33. 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.
34. Karha J, Bavry AA, Rajagopal V i wsp. Relation of C-reactive protein level and long-term risk of death or myocardial infarction following percutaneous coronary intervention with a sirolimus-eluting stent. *Am J Cardiol* 2006; 98: 616-618.
35. Kim JY, Ko YG, Shim CY i wsp. Comparison of effects of drug-eluting stents versus bare metal stents on plasma C-reactive protein levels. *Am J Cardiol* 2005; 96: 1384-1388.
36. Li JJ, Qin XW, Yang XC i wsp. Randomized comparison of early inflammatory response after sirolimus-eluting stent vs bare metal stent implantation in native coronary lesions. *Clin Chim Acta* 2008; 396: 38-42.
37. Klitkou J, Jensen LO, Hansen HS, Thaysen P. High sensitive C-reactive protein and interleukin 6 are not related to neointimal hyperplasia in paclitaxel eluting stents or bare metal stents. An intravascular ultrasound study. *Int J Cardiol* 2007; 119: 114-116.
38. Gogo PB Jr., Schneider DJ, Watkins MW i wsp. Systemic inflammation after drug-eluting stent placement. *J Thromb Thrombolysis* 2005; 19: 87-92.