

Zapalenie a restenoza po implantacji stentu do tętnicy wieńcowej

Inflammation and restenosis following coronary stent implantation

Tadeusz Dzielski¹, Paweł Buszman²

¹Oddział Wewnętrzny, Szpital Śląski, Cieszyn

²III Klinika Kardiologii, Śląska Akademia Medyczna oraz Oddział Ostkich Zespołów Wieńcowych, Górnośląskie Centrum Medyczne, Katowice

Postępy w Kardiologii Interwencyjnej 2005; 1, 1: 67–70

Słowa kluczowe: zapalenie, restenoza, stenty, choroba wieńcowa, miażdżyca.

Key words: inflammation, restenosis, stents, coronary artery disease, atherosclerosis.

Wstęp

Problem nawrotu zwężenia – restenozy – jest nadal aktualny, pomimo wprowadzenia stentów uwalniających leki hamujące proliferację błony wewnętrznej (intymy). Badania doświadczalne i kliniczne wskazują, że stan zapalny odgrywa kluczową rolę w restenozie po implantacji stentu, a czynniki przeciwzapalne mogą przeciwdziałać rozrostowi błony wewnętrznej.

Przezskórne zabiegi wieńcowe (*percutaneous coronary intervention*, PCI) są skuteczną i coraz powszechniej stosowaną metodą leczenia choroby wieńcowej. Dynamiczny rozwój technik kardiologii interwencyjnej możliwy był w głównej mierze dzięki szerokiemu wprowadzeniu do użytku klinicznego stentów wieńcowych. Przezskórna angioplastyka wieńcowa z implantacją stentów jest obecnie najszerszej stosowaną w praktyce klinicznej metodą PCI. Obecnie ok. 80–90% zabiegów PCI wykonywanych jest z użyciem protez wewnątrznaczyniowych [1]. Implantacja stentów zwiększyła bezpieczeństwo wykonywanych zabiegów PCI oraz poprawiła odległą skuteczność poprzez zmniejszenie częstości występowania nawrotu zwężenia (restenozy) średnio z 30–40% do 20–30% [1]. Zastosowanie stentów pokrywanych lekami o działaniu antyproliferacyjnym znacznie ograniczyło występowanie restenozy, ale jej nie wyeliminowało. Restenoza jest nadal jednym z najważniejszych zagadnień badawczych współczesnej kardiologii.

Definicja i patomechanizm restenozy po implantacji stentu

Restenoza to proces prowadzący z upływem czasu do nawrotu zwężenia >50% średnicy światła w miejscu uprzednio poszerzanym lub utraty co najmniej 50% uzyskanej w czasie zabiegu średnicy światła naczynia [2]. Nawrót zwężenia jest procesem wieloczynnikowym rozpoczynającym się bezpośrednio po zabiegu i trwającym 2–6 miesięcy [3].

Implantacja stentu do tętnic wieńcowych pozwala uzyskać lepsze wyniki bezpośrednio i odległe, jak to wykazano w wieloośrodkowych badaniach z randomizacją BENESTENT [4] i STRESS [5], w których porównano zabiegi angioplastyki balonowej z zabiegami implantacji stentu. Implantacja stentu daje większe poszerzenie światła, zmniejsza zjawisko elastycznego zwężenia ściany naczynia (*elastic recoil*) bezpośrednio po zabiegu i ogranicza późną przebudowę ściany tętnicy (późny, ujemny remodeling) [6].

Nawrót zwężenia po implantacji stentu do tętnicy wieńcowej różni się od nawrotu zwężenia po zabiegach angioplastyki balonowej i charakteryzuje się bardziej nasilonym procesem tworzenia nowej błony wewnętrznej (neointymy) [7]. Restenoza w obrębie implantowanego stentu wieńcowego jest spowodowana w ponad 80% przerostem neointymy [7]. Jest to wyraz hiperergicznej odpowiedzi tkanek na mechaniczne ich uszkodzenie w trakcie angioplastyki z implantacją stentu, w szczególności na zniszczenie śródbłonna, co stanowi ważny czyn-

Adres do korespondencji/Corresponding author: doc. dr hab. n. med. Paweł Buszman, Oddział Ostkich Zespołów Wieńcowych, Górnośląskie Centrum Medyczne, ul. Ziołowa 47, 40-635 Katowice, tel./faks +48 32 252 72 12, e-mail: Buszman@ka.onet.pl

nik uruchamiający proces nawrotu zwężenia. Komórki mięśni gładkich zostają pobudzone, przemieszczają się ku błonie wewnętrznej naczynia, gdzie ulegają podziałom komórkowym oraz produkują macierz pozakomórkową, składającą się z kolagenu, elastyny i proteoglikanów [3, 7–11].

Procesy zapalne i przeciwzapalne a restenoza

Jednym z najważniejszych mechanizmów powstawania restenozy po zabiegu angioplastyki i implantacji stentu jest stan zapalny wywołany reakcją stentu ze ścianą naczynia i proliferacja nowej błony wewnętrznej [12–14]. Przyjmuje się, że zjawisko proliferacji stymulują komórki zapalne, tj. monocyty/makrofagi [15], ponieważ we krwi często stwierdza się aktywowane leukocyty (zwłaszcza monocyty i granulocyty), płytki krwi, cząsteczki adhezyjne, agregaty monocytów i płytek [8, 15] oraz zwiększone stężenie interleukiny-6 (IL-6) [16]. Na odsłoniętej błonie wewnętrznej naczynia monocyty ulegają intensywnemu i wczesnemu gromadzeniu się, gdzie przeobrażają się w uaktywnione makrofagi [17]. Wytwarzane przez te komórki mediatory zapalenia pobudzają uwalnianie cytokin (czynnika martwicy nowotworów- α [TNF- α], IL-1, IL-2, IL-6, IL-8), czynników wzrostowych (pochodzący z płytek czynnik wzrostu [PDGF]), naczyniotwórczych (naczyniowo-śródbłonkowy czynnik wzrostu [VEGF]), cząsteczek adhezyjnych oraz wolnych rodników [18]. Wytwarzanie aktywnych biologicznie mediatorów zapalenia stymuluje migrację i proliferację komórek mięśni gładkich, powodując hiperplazję błony wewnętrznej i nawrót zwężenia [19].

W ostatnich latach w badaniach skupiano się przede wszystkim na mechanizmach prozapalnych, natomiast wyniki nowszych badań wskazują, że stan zapalny naczyń może być ograniczony przez mechanizmy antyzapalne [18]. Reakcje zapalne mogą być równoważone przez czynniki przeciwzapalne. Potwierdzono w badaniach, że czynniki przeciwzapalne zmniejszają aktywność jądrowego czynnika transkrypcji kappa B (NF- κ B), który istotnie wpływa na procesy zapalne regulując syntezę prozapalnych cytokin (IL-2, IL-6, IL-8), chemokin (MCP-1), molekuł adhezyjnych i enzymów (syntaza NO, COX-2) [18, 20, 21].

Wśród czynników antyzapalnych można wyróżnić cytokiny IL-4, IL-10, IL-13, receptorowego antagonistę interleukiny-1 (IL-1ra), transformujący czynnik wzrostu- β (TGF- β), niektóre czynniki naczyniotwórcze (VEGF) i wzrostowe (czynnik wzrostu fibroblastów [FGF]), cholesterol HDL [18]. W przeprowadzonych badaniach eksperymentalnych i klinicznych wykazano, że czynniki przeciwzapalne mogą być przydatne w przeciwdziałaniu restenozy, a zablokowanie aktywności krążących monocytów ogranicza pozabiegowy proces hiperplazji nowej błony wewnętrznej (neointymy) i zwężenie naczyń [17, 22].

Czynniki zapalne i przeciwzapalne

Ponieważ proces zapalny stanowi podstawę rozwoju nawrotu zwężenia po implantacji stentu, w pracach naukowych dokonywane są próby oceny przydatności oznaczania stężenia markerów biorących udział w procesie zapalnym do oszacowania jego nasilenia i oceny ryzyka wystąpienia restenozy.

Białko C-reaktywne (*C-reactive protein*, CRP)

Spośród wielu markerów stanu zapalnego kliniczną przydatność i największe znaczenie jako niezależny czynnik ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych wykazuje białko C-reaktywne [23, 24]. CRP jest białkiem ostrej fazy, wytwarzanym w komórkach wątrobowych pod wpływem stymulacji interleukiną-6. Jako czynnik ostrej fazy CRP jest zależne od stymulacji IL-6, a zwiększone stężenie CRP koreluje ze stężeniem IL-6 i w pewnej mierze może być traktowane jako zastępczy wskaźnik wydzielania IL-6 [25].

CRP jest bardzo stabilne, co pozwala na wykonywanie dokładnych pomiarów zarówno w świeżym, jak i mrożonym osoczu bez potrzeby stosowania specjalnych metod przechowywania krwi. Wynika to ze stabilnej struktury pentraksynowej CRP i jego długiego okresu półtrwania w osoczu oraz braku zmienności dobowej i zależności od płci i wieku [25].

Pojawia się coraz więcej przekonujących dowodów na to, że białko C-reaktywne nie jest jedynie markerem zapalenia, ale także bezpośrednio uczestniczy w reakcjach zapalnych i sprzyja rozwojowi miażdżycy. Indukuje także wydzielanie IL-6 i endoteliny-1 oraz zmniejsza ekspresję i dostępność biologiczną śródbłonkowej syntazy tlenu azotu w komórkach śródbłonka [26]. U chorych po angioplastyce z implantacją stentu stwierdzenie zwiększonego stężenia białka C-reaktywnego w surowicy potwierdza występowanie miejscowego i systemowego zapalenia [12, 27, 28] i może być markerem ryzyka wystąpienia restenozy [27–29]. Białko C-reaktywne oznaczane metodą ELISA (hs-CRP) u chorych ze stabilną chorobą wieńcową lub z ostrymi zespołami wieńcowymi może być użyteczne jako niezależny czynnik do oceny prawdopodobieństwa nawracających incydentów wieńcowych (w tym zgonu, zawału serca) lub nawrotu zwężenia (restenozy) po przeskrótnych interwencjach wieńcowych (PCI) [28, 29].

Interleukina-6 (IL-6)

Do tradycyjnego poglądu, przedstawiającego zwiększone stężenie CRP jako niezależny czynnik zagrożenia restenozą doszły nowsze doniesienia dotyczące roli cytokin zapalnych, czynników wzrostowych i naczyniotwórczych. Badania prowadzone w ostatnich latach wskazu-

ją na udział interleukin w procesie restenozy po zabiegach angioplastyki z implantacją stentów do tętnic wieńcowych [16, 17, 30]. Wśród cytokin znaczącą rolę odgrywa interleukina-6 (IL-6), która jest cytokiną o działaniu prozapalnym i ważnym regulatorem reakcji ostrej fazy, a jej działanie niekorzystnie wpływa na układ sercowo-naczyniowy i procesy nawrotu zwężenia po angioplastyce wieńcowej [16, 31].

IL-6 spełnia istotną rolę w przebiegu procesów zapalnych i immunologicznych ustroju. IL-6 jest uwalniana przez aktywowane monocyty, limfocyty, makrofagi, komórki śródbłonna i komórki mięśni gładkich [32]. IL-6 wiąże się z receptorami na powierzchni hepatocytu i jest najsilniejszym bodźcem dla syntezy białka C-reaktywnego (CRP) przez wątrobę [33].

Cytokina ta aktywuje komórki śródbłonna, uczestniczy w procesie adhezji monocytów do śródbłonna i działa chemotaktycznie na pozostałe komórki zapalne [34]. Wyniki przeprowadzonych badań wskazują, że zwiększone stężenia IL-6 i korelujące z nim wartości CRP odzwierciedlają intensywność występującego stanu zapalnego po implantacji stentu do tętnicy wieńcowej [31]. Zabieg angioplastyki wieńcowej i implantacja stentu wywołuje uwalnianie IL-6 do krążenia wieńcowego, indukując odpowiedź zapalną, która odgrywa istotną rolę w późniejszym procesie nawrotu zwężenia (restenozy) [16].

Interleukina-10 (IL-10)

Do cytokin o działaniu przeciwzapalnym należy interleukina-10, która produkowana jest przez limfocyty Th-2, limfocyty B, monocyty i makrofagi [18]. Charakteryzuje się silnym działaniem hamującym syntezę prozapalnych cytokin IL-1, IL-6, IL-8, TNF- α przez limfocyty Th-1, aktywowane makrofagi i fibroblasty [18, 35–38]. Poza zmniejszeniem wytwarzania prozapalnych cytokin IL-10 hamuje wytwarzanie metaloproteinazy macierzy (MMP) i stymuluje produkcję tkankowego inhibitora metaloproteinazy macierzy-1 (TIMP-1) przez monocyty [39, 40] oraz hamuje proliferację komórek mięśni gładkich (*smooth muscle cells*, SMC) w ścianie tętnicy [41]. IL-10 wykazuje działanie hamujące cząsteczki adhezyjne (ICAM-1, VCAM-1) [42] i czynnik tkankowy (TF) [43]. Potwierdzono, że IL-10 *in vitro* i *in vivo* zmniejsza aktywność NF- κ B, który jest odpowiedzialny za regulację ekspresji cząsteczek prozapalnych, cząsteczek adhezyjnych i chemokin [18, 20, 21].

Wykazano, że podawanie IL-10 w eksperymentalnym modelu angioplastyki balonowej i implantacji stentów u królików istotnie zmniejsza nacieki z makrofagów i przerost błony wewnętrznej [17]. Silne osłabienie rozrostu błony wewnętrznej po implantacji stentów u królików po podaniu rekombinowanej ludzkiej IL-10 (rhu IL-10) oraz jej korzystny profil toksyczności sugerują, że może być pożyteczna terapeutycznie w przeciwdziałaniu reste-

nozie. Ogólnoustrojowe podanie przeciwzapalnej cytokiny rhu IL-10 zmniejszyło stan zapalny oraz przerost błony wewnętrznej po zabiegu angioplastyki i implantacji stentu u królików.

Rezultaty te należy interpretować ostrożnie. Przeniesienie ww. wyników badań na restenozę w tętnicach wieńcowych u ludzi wymaga dalszych badań.

Podsumowanie

Procesy zapalne odgrywają znaczącą rolę w restenozy po implantacji stentu do tętnicy wieńcowej. Identyfikacja czynników zapalnych, takich jak hs-CRP i IL-6 może pomóc w ustaleniu grupy chorych szczególnie zagrożonych wystąpieniem restenozy. W badaniach doświadczalnych wykazano, że przeciwzapalna IL-10 hamuje przerost błony wewnętrznej w implantowanym stencie. Nadzieje związane z leczniczym wykorzystaniem IL-10 w przeciwdziałaniu restenozy w tętnicach wieńcowych u ludzi muszą jednak zweryfikować przyszłe badania kliniczne.

Piśmiennictwo

- Holmes DR, Berger PB. Complex intervention. W: Textbook of interventional cardiology. Topol EJ (red.). Saunders, Philadelphia 2003; 201.
- Buszman P. Postępowanie inwazyjne w diagnostyce i leczeniu choroby wieńcowej. W: Kardiologia. Wyd. 2. Szwed H (red.). Medical Science Review 1999; 13-27.
- Zalewski A. O biologii ściany naczyniowej. Kardiol Pol 2000; 53: 40-42.
- Kiemeneij F, Serruys P, Macaya C i wsp. Continued benefit of coronary stenting versus balloon angioplasty: five-year clinical follow-up of Benestent-I trial. J Am Coll Cardiol 2001; 37: 1598-1603.
- Fischman DL, Leon MB, Baim DS i wsp. A randomized comparison of coronary stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease: Stent Restenosis Study Investigators. N Engl J Med 1994; 331: 496-501.
- Lekston A, Krupa H. Planowa angioplastyka wieńcowa. W: Ostre zespoły wieńcowe. Opolski G, Filipiak KJ, Polański L (red.). Urban & Partner, Wrocław 2002; 332-349.
- Drzewiecki J. Kardiologia Interwencyjna. W: Leczenie choroby niedokrwiennej serca. Giec L (red.). Via Medica, Gdańsk 2000; 147-184.
- Dembińska-Kieć A, Dulak J. Rola śródbłonna naczyń w zapobieganiu przebudowie ściany naczyń krwionośnych w przebiegu miażdżycy i po angioplastyce. Kardiol Pol 1998; 48 (supl II): 44-49.
- Dulak J, Józkowicz A, Guevara I i wsp. Rola tlenu azotu i czynnika proliferacji śródbłonna naczyń w angiogenezie i zapobieganiu restenozy. Kardiol Pol 1999; 1 (supl I): 110-112.
- Hillegass W, Ohman E, Califf R. Restenosis: the clinical issues. W: Textbook of Interventional Cardiology. Vol. 2. Topol EJ (red.). Saunders Co., Philadelphia 1994; 2: 415-435.
- Liu MW, Roubin GS, King SB III. Restenosis after coronary angioplasty: Potential biologic determinants and role of intimal hyperplasia. Circulation 1989; 79: 1374-1387.
- Azar RR, McKay RG, Kiernan FJ i wsp. Coronary angioplasty induces a systemic inflammatory response. Am J Cardiol 1997; 80: 1476-1478.
- Donal E, Allal J, Christiaens L i wsp. Systemic markers of inflammation after coronary angioplasty. Presse Med 2001; 30: 1701-1705.
- Smith TP. Atherosclerosis and restenosis: an inflammatory issue. Radiology 2002; 225: 10-12.
- Farb A, Sangiorgi G, Carter AJ i wsp. Pathology of acute and chronic coronary stenting in humans. Circulation 1999; 99: 44-52.
- Hajo Y, Ikeda U, Katsuki T i wsp. Interleukin-6 expression in coronary circulation after coronary angioplasty as a risk factor for restenosis. Heart 2000; 84: 9-10.

17. Feldman LJ, Aguirre L, Ziol M i wsp. Interleukin-10 inhibits intimal hyperplasia after angioplasty or stent implantation in hypercholesterolemic rabbits. *Circulation* 2000; 101: 908-916.
18. Tedgui A, Mallat Z. Anti-inflammatory mechanisms in the vascular wall. *Circ Res* 2001; 88: 877-887.
19. Rogers C, Welt FG, Karnovsky MJ i wsp. Monocyte recruitment and neointimal hyperplasia in rabbits: coupled inhibitory effects of heparin. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996; 16: 1312-1318.
20. Lentsch AB, Shanley TP, Sarma V i wsp. In vivo suppression of NF- κ B and preservation of I κ B α by interleukin-10 and interleukin-13. *J Clin Invest* 1997; 100: 2443-2448.
21. Wang P, Wu P, Siegel MI i wsp. Interleukin-10 inhibits nuclear factor (NF- κ B) activation in human monocytes. *J Biol Chem* 1995; 270: 9558-9563.
22. Rogers C, Edelman ER, Simon DI. A mAb to the beta 2-leukocyte integrin Mac-1 (CD 11b/CD 18) reduces intimal thickening after angioplasty or stent implantation in rabbits. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 10134-10139.
23. Libby P, Ridker PM. Novel inflammatory markers of coronary risk: Theory versus practice. *Circulation* 1999; 100: 1148-1150.
24. Ridker PM. Białko C-reaktywne. Marker stanu zapalnego w określaniu ryzyka choroby niedokrwiennej serca. W: Biomarkery w kardiologii: Współczesne i przyszłe zastosowanie. Adams III JE, Apple FS, Jaffe AS, Wu AHB (red.). D. W. Publishing Co., Pepper Pike OH, USA 2002; 163-173.
25. Piechota W, Piechota W. Białko C-reaktywne o wysokiej czułości w ocenie zagrożenia chorobami układu krążenia. Dade Behring Diagnostics Sp. z o. o., Warszawa 2001.
26. Yeh ETH, Willerson JT. Nadejście epoki białka C-reaktywnego. Wykorzystywanie markerów zapalenia w kardiologii. *Circulation (wydanie polskie)* 2003; 3: 53-55.
27. Angjoi M, Abdelmoutaleb I, Rodriguez RM i wsp. Increased C-reactive protein levels in patients with in-stent restenosis and its implications. *Am J Cardiol* 2001; 87: 1189-1193.
28. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW i wsp. Markery zapalenia a choroby układu krążenia. Zastosowanie w praktyce klinicznej i publicznej opiece zdrowotnej. Stanowisko naukowe AHA/CDC. *Circulation (wydanie polskie)* 2003; 3: 101-116.
29. Walter DH, Fichtlscherer S, Sellwig M i wsp. Preprocedural C-reactive protein levels and cardiovascular events after coronary stent implantation. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 839-846.
30. Tashiro H, Shimokawa H, Sadamatsu K i wsp. Role of cytokines in the pathogenesis of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Coron Artery Dis* 2001; 12: 107-113.
31. Suzuki T, Ishiwata S, Hasegawa K i wsp. Raised interleukin-6 concentrations as a predictor of postangioplasty restenosis. *Heart* 2000; 83: 578.
32. Hirano T. Interleukin 6 and its receptor: ten years later. *Int Rev Immunol* 1998; 16: 249-284.
33. Gwechenberger M, Mendoza LH, Youker KA i wsp. Cardiac myocytes produce interleukin-6 in culture and in viable border zone of reperfused infarctions. *Circulation* 1999; 99: 546-551.
34. Kanda T, Inoue M, Kotajima N i wsp. Circulating interleukin-6 and interleukin-6 receptors in patients with acute and recent myocardial infarction. *Cardiology* 2000; 93: 191-196.
35. Bogdan C, Vodovotz Y, Nathan C. Macrophage deactivation by interleukin-10. *J Exp Med* 1991; 174: 1549-1555.
36. De Waal Malefyt R, Abrams J, Bennett B i wsp. Interleukin 10 (IL-10) inhibits cytokine synthesis by human monocytes: an autoregulatory role of IL-10 produced by monocytes. *J Exp Med* 1991; 174: 1209-1220.
37. Fiorentino DF, Zlotnik A, Mosmann TR i wsp. IL-10 inhibits cytokine production by activated macrophages. *J Immunol* 1991; 147: 3815-3822.
38. Seitz M, Loetscher P, Dewald B. IL-10 differentially regulates cytokine inhibitor and chemokine release from blood mononuclear cells and fibroblasts. *Eur J Immunol* 1995; 25: 1129-1132.
39. Laczaz S, Nicod LP, Chicheportiche R i wsp. IL-10 inhibits metalloproteinase and stimulates TIMP-1 production in human mononuclear phagocytes. *J Clin Invest* 1995; 96: 2304-2310.
40. Mostafa Mtaïrag E, Chollet-Martin S, Oudghiri M i wsp. Effects of interleukin-10 on monocyte/endothelial cell adhesion and MMP-9/TIMP-1 secretion. *Cardiovasc Res* 2001; 49: 882-890.
41. Selzman CH, Meldrum DR, Cain BS i wsp. Interleukin-10 inhibits postinjury tumor necrosis factor-mediated human vascular smooth muscle proliferation. *J Surg Res* 1998; 80: 352-356.
42. Krakauer T. Interleukin-10 inhibits the adhesion of leukocytic cells to interleukin-1-activated human endothelial cells. *Immunol Lett* 1994; 45: 61-65.
43. Pinderski Oslund LJ, Hedrick CC, Olvera T i wsp. Interleukin 10 blocks atherosclerotic events in vitro and in vivo. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 2847-2853.