

Wpływ rodzaju i objętości wybranych niejonowych środków cieniujących na odpowiedź zapalną u pacjentów poddanych angioplastyce wieńcowej

Impact of the type and volume of selected non-ionic contrast media on the inflammatory response in patients undergoing coronary angioplasty

Marek Koziński¹, Jacek Kubica¹, Adam Sukiennik¹, Anna Krzewina-Kowalska¹, Tamara Żółkiewska¹, Aldona Kubica¹, Maria Bogdan¹, Waclaw Kochman¹, Maciej Chojnicki¹ i Grzegorz Raczak²

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

²II Klinika Chorób Serca Instytutu Kardiologii Akademii Medycznej w Gdańsku

Abstract

Background: *The inflammatory response induced by coronary stenting correlates with the risk of restenosis. We aimed to determine whether the type and volume of selected non-ionic contrast media have an impact on the level of acute phase proteins and clinical restenosis incidence.*

Material and methods: *We conducted a post hoc analysis of the prospective cohort study including 198 stable angina patients treated with stainless steel coronary stenting. Participants were investigated in relation to the type and volume of injected contrast medium. Contemporarily available non-ionic contrast agents (iomeprol, iopromide, iodixanol) were administered at the discretion of the operator. C-reactive protein (CRP), serum amyloid A (SAA) were measured in blood samples collected before and 6, 24 hours and 1 month after the intervention. Clinical follow-up visits were performed 7 days*, 1*, 3, 6*, 12 months (*with exercise test) after stenting. Any symptoms of restenosis were verified angiographically.*

Results: *Baseline characteristics of various contrast agent groups were comparable. At 1 year follow-up clinical restenosis occurred in 30 patients, without any significant differences between groups. A similar pattern of inflammatory response in terms of CRP and SAA concentrations with the peak values at 24 hours was observed in each contrast medium group. Moreover, the magnitude of the inflammatory response was independent of the type and volume of non-ionic contrast media. The application of the logistic regression model revealed increased baseline SAA concentrations and elevated levels of both CRP and SAA at 24 hours as the only reliable predictors of clinical restenosis. Type and volume of non-ionic contrast*

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

Nadesłano: 18.02.2005 r. Przyjęto do druku: 28.07.2005 r.

media but baseline concentrations of acute phase reactants did not correlate with the highest marker values.

Conclusions: *Both magnitude of inflammatory response triggered by coronary stenting and clinical restenosis incidence remain unrelated to the type and volume of contemporarily used non-ionic contrast media.* (Folia Cardiol. 2005; 12: 740–751)

non-ionic contrast media, inflammatory response, C-reactive protein, serum amyloid A, coronary stenting

Wstęp

Wprowadzona do praktyki klinicznej przez Gruntziga przeszłora śródnacyniowa angioplastyka wieńcowa (PTCA, *percutaneous transluminal coronary angioplasty*) stanowi obecnie najpowszechniej stosowaną formę rewaskularyzacji serca [1, 2]. Ogromnym postępowaniem w rozwoju tej metody leczenia było wynalezienie przez Sigwarta i wsp. [3] stentów, których zastosowanie znacząco zmniejszyło częstość nawrotów zwężenia (restenozy) oraz powikłań okołozabiegowych.

Jednak z uwagi na odsetek restenoz utrzymujący się na poziomie 20–30% u pacjentów poddanych implantacji stentu ze stali nierdzewnej nawrót zwężenia pozostaje istotnym ograniczeniem PTCA. Mimo identyfikacji kilkunastu klinicznych, angiograficznych i związanych z zabiegiem czynników dotyczących zwiększonego ryzyka restenozy, ich ograniczona wartość prognostyczna oraz wysokie koszty stentów powlekanych lekami powodują, że wciąż poszukuje się nowych, niezależnych czynników prognostycznych nawrotu zwężenia. Liczne doniesienia sugerują istotną rolę reakcji zapalnej w powstawaniu i progresji miażdżycy oraz w tworzeniu się neointymy w stencie [4, 5]. Oba procesy obejmują odpowiedź zapalną na uraz ściany nacynia. Jak dotąd udowodniono niezależną wartość rokowniczą wskaźników reakcji zapalnej, w szczególności białka C-reaktywnego (CRP, *C-reactive protein*), w ocenie ryzyka zgonu i zdarzeń sercowo-nacyniowych zarówno u pacjentów z chorobą wieńcową, jak i u osób zdrowych [6, 7]. Analizując okołozabiegowe zmiany stężeń cząstek zapalnych, zaobserwowano istnienie ogólnoustrojowej odpowiedzi zapalnej wywołanej przez implantację stentu u pacjentów ze stabilną i niestabilną chorobą wieńcową [8–10]. Dodatkowo jej wielkość wydaje się być wiarygodnym zastępczym kryterium oceny określającym ryzyko nawrotu zwężenia u tych chorych [11–14].

Jednym z proponowanych mechanizmów uczestniczących w patogenezie odpowiedzi zapalnej wywołanej implantacją stentu do natywnej tętnicy

wieńcowej jest toksyczne działanie podanego do wieńcowo środka cieniującego [15]. Laskey i wsp. [16] zaobserwowali istotnie większe nasilenie odpowiedzi zapalnej u osób, którym podano jonowy środek cieniujący, zaś Goldberg i wsp. [17] wykazali obecność odpowiedzi zapalnej u osób, którym podano jedynie koronarografię. Jednocześnie należy wspomnieć, że z powodu istotnie częstszego występowania działań niepożądanych [18–20] oraz braku potwierdzenia doniesień na temat ochronnego wpływu jonowych środków cieniujących przed zakrzepicą w stencie [20–24] ich rola we współczesnej kardiologii inwazyjnej pozostaje marginalna.

Celem niniejszej pracy jest ocena wpływu rodzaju i objętości wybranych niejonowych środków cieniujących na odpowiedź zapalną oraz wystąpienie klinicznej restenozy u pacjentów poddanych elektrywnemu wszczępieniu stentu do natywnej tętnicy wieńcowej.

Materiał i metody

Przebieg badania oraz charakterystyka populacji

Badaniem o charakterze analizy *post hoc* objęto 198 chorych, w tym 153 mężczyzn, w wieku 39–81 lat włączonych w sposób prospektywny do kohortowej próby z rocznym okresem obserwacji [12, 13, 25]. Wszystkich pacjentów objętych badaniem poddano przezskórnej angioplastyce wieńcowej z powodu dławicy stabilnej z implantacją co najmniej 1 stentu ze stali nierdzewnej. Od każdego chorego zbierano dane demograficzne oraz dokładny wywiad ukierunkowany na występowanie czynników ryzyka choroby wieńcowej, przebyte i towarzyszące choroby oraz aktualne leczenie. Przeprowadzono badanie przedmiotowe i echokardiograficzne. W krwi pobranej z żyły odłokciowej oznaczano stężenia: kreatyniny, cholesterolu całkowitego, cholesterolu frakcji HDL i triglicerydów, a stężenie cholesterolu frakcji LDL obliczano ze wzoru Friedewalda. Dokładną kliniczną i demograficzną charakterystykę pacjentów przedstawiono w tabeli 1.

Tabela 1. Kliniczna i demograficzna charakterystyka badanej populacji
Table 1. Clinical and demographic characteristics of investigated population

	Jodiksanol (n = 72)	Jopromid (n = 14)	Jomeprol (n = 112)	p
Wiek (lata)	57,0 (51,0; 64,0)	56,5 (53,0; 67,0)	58,0 (51,0; 64,0)	NS
Płeć (mężczyźni/kobiety)	57/15 (79%/21%)	10/4 (71%/29%)	86/26 (77%/23%)	NS
Czynniki ryzyka choroby wieńcowej				
Wskaźnik masy ciała [kg/m ²]	27,6 (25,2; 29,9)	26,8 (24,5; 30,2)	27,7 (24,6; 29,1)	NS
Nadciśnienie tętnicze	44 (61%)	9 (64%)	78 (70%)	NS
Cukrzyca	12 (17%)	2 (14%)	17 (15%)	NS
Palenie tytoniu obecnie	15 (21%)	4 (29%)	18 (16%)	NS
Palenie tytoniu w wywiadzie	38 (53%)	9 (64%)	70 (62%)	NS
Obciążający wywiad rodzinny	25 (35%)	7 (50%)	52 (46%)	NS
Cholesterol LDL [mg/dl]	127,0 (102,0; 154,0)	120,5 (114,0; 134,0)	125,0 (93,0; 160,0)	NS
Cholesterol HDL [mg/dl]	48,0 (42,0; 54,0)	52,5 (47,8; 61,0)	47,0 (40,0; 55,0)	NS
Triglicerydy [mg/dl]	132,0 (95,0; 179,0)	141,0 (121,0; 164,0)	130,5 (92,5; 188,5)	NS
Wywiad kardiologiczny i badania dodatkowe				
I klasa wg CSS	7 (10%)	1 (7%)	8 (7%)	NS
II klasa wg CSS	48 (67%)	10 (72%)	74 (66%)	NS
III klasa wg CSS	17 (23%)	3 (21%)	30 (27%)	NS
Zawał serca w wywiadzie	35 (49%)	8 (57%)	51 (45%)	NS
Przeškórna angioplastyka wieńcowa w wywiadzie	8 (11%)	3 (21%)	17 (15%)	NS
Pomostowanie aortalno-wieńcowe w wywiadzie	4 (5%)	1 (7%)	6 (5%)	NS
Fracja wyrzutowa lewej komory	59,0 (45,0; 64,0)	65,0 (54,0; 70,0)	59,0 (50,0; 65,0)	NS
Choroba wielonaczyniowa	44 (61%)	10 (71%)	69 (62%)	NS
Stosowane leki				
Kwas acetylosalicylowy	71 (99%)	13 (93%)	111 (99%)	NS
Statyny	68 (94%)	13 (93%)	112 (100%)	NS
Inhibitory konwertazy angiotensyny	56 (78%)	12 (86%)	88 (79%)	NS
Beta-blokery	64 (89%)	10 (71%)	94 (84%)	NS
Blokery kanałów wapniowych	17 (24%)	4 (29%)	30 (27%)	NS

Kryteria wykluczenia stanowiły:

- każdy jawny klinicznie towarzyszący proces zapalny;
- choroba nowotworowa;
- stosowanie steroidów, leków immunosupresyjnych i niesteroidowych leków przeciwzapalnych (z wyjątkiem małych dawek kwasu acetylosalicylowego);
- zawał serca lub dławica niestabilna w ciągu 6 miesięcy poprzedzających włączenie do badania;
- wyjściowe podwyższone stężenie troponiny I;
- niewydolność serca (definiowana jako kliniczne objawy niewydolności serca w \geq II klasie według NYHA i/lub frakcja wyrzutowa lewej komory \leq 30%);
- niewydolność nerek (stężenia kreatyniny $>$ 1,5 mg/dl).

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

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

Koronarografia i przeszłokórna śródnaczyniowa angioplastyka wieńcowa

Koronarografię wykonywano standardową techniką z dostępu od tętnicy udowej. Stosowano niejonowy środek cieniujący wg wyboru operującego lekarza — jomeprol (Iomeron 400, Bracco ALTANA Pharma GmbH, Konstanz, Niemcy), jodiksanol (Visipaque 320, Amersham Health, Princeton, Stany Zjednoczone) lub jopromid (Ultravist 370, Schering AG, Berlin, Niemcy). Każdorazowo elektrywną implantację stentu poprzedzała angioplastyka balonowa. Brak zwężenia rezydualnego nieprzekraczającego 20% średnicy segmentu referencyjnego lub jego obecność traktowano jako optymalny bezpośredni wynik zabiegu. Dokładną charakterystykę zabiegu przedstawiono w tabeli 2. Przed interwencją pacjentom podawano dożylnie heparynę niefrakcjonowaną (100 IU/kg). Minimum 2 dni przed zabiegiem chorzy otrzymywali tiklopidynę w dawce 2×250 mg rano i wieczorem. Dodatkowo tiklopidynę w wymienionej dawce stosowano przez 1 miesiąc po PTCA, a przyjmowanie kwasu acetylosalicylowego w dawce 1×75 mg zalecono dożywno. Podczas koronarografii wykonywano co najmniej 5 projekcji na lewą tętnicę wieńcową i 3 projekcje na prawą tętnicę wieńcową po uprzednim dowieńcowym podaniu nitrogliceryny (0,3 mg). Zwężenia w projekcji, gdzie były najciaśniejsze, oceniał wzrokowo doświadczony lekarz operujący. W przypadku zwężeń w przedziale 40–70% dodatkowo wykonywano angiografię ilościową (DFP-60A, Toshiba Co, Japan). Restenozę definiowano jako nawrót zwężenia powyżej 50% w miejscu wcześniejszego zabiegu w porównaniu z segmentem referencyjnym.

Badania laboratoryjne

Krew z żyły odłokciowej pobierano bezpośrednio przed zabiegiem oraz po 6 i 24 godzinach, a także po 1 miesiącu od interwencji. Po odwirowaniu surowice przechowywano w temperaturze -80°C do czasu wykonania oznaczeń, czyli pod koniec obserwacji.

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

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

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

Analiza statystyczna

Obliczenia wykonano za pomocą pakietu oprogramowania statystycznego Statistica 7.1 (StatSoft, Tulsa, Stany Zjednoczone). Dzięki użyciu testu Kołmogorowa-Smirnova wykazano, że rozkład badanych zmiennych ilościowych nie spełniał kryteriów rozkładu normalnego. Zatem zmienne ilościowe

Tabela 2. Charakterystyka zabiegu

Table 2. Characteristics of the procedure

Badana cecha	Jodiksanol (n = 72)	Jopromid (n = 14)	Jomeprol (n = 112)	p
Optymalny wynik zabiegu	69 (96%)	13 (93%)	108 (96%)	NS
Liczba implantowanych stentów				
1	64 (89%)	11 (79%)	93 (83%)	
2	8 (11%)	2 (14%)	17 (15%)	NS
3	0 (0%)	1 (7%)	2 (2%)	
Długość stentu/stentów [mm]	18,0 (15,0–23,0)	18,0 (13,0–25,0)	18,0 (13,0–23,0)	NS
Średnica stentu/stentów [mm]	3,0 (2,5–3,5)	2,83 (2,5–3,5)	3,0 (2,5–3,12)	NS
Objętość kontrastu [ml]	150,0 (105,0–210,0)	160,0 (100,0–190,0)	170,0 (130,0–230,0)	NS
Maks. ciśnienie implantacji [atm.]	14,0 (12,0–16,0)	15,0 (12,0–16,0)	14,0 (12,0–18,0)	NS

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

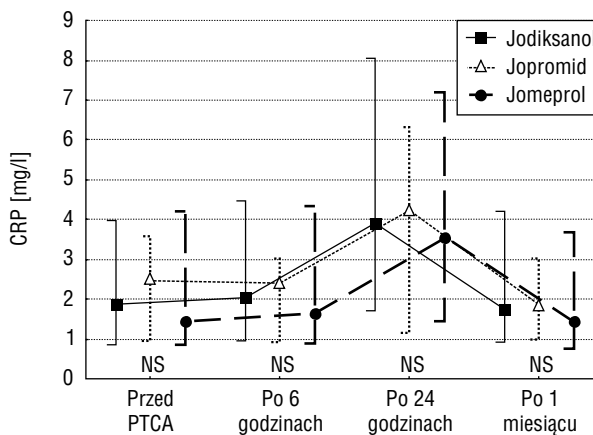
Wyniki

Wyniki bezpośrednie i zdarzenia w trakcie okresu obserwacji

Optymalny wynik zabiegu uzyskano u 190 pacjentów (96%) bez istotnych różnic w zależności od użytego kontrastu (tab. 2). W okresie obserwacji 1 (0,5%) pacjent zmarł, u 8 chorych (4%) wystąpił zawał serca, w tym u 2 (1%) był to zawał okołozabiegowy, a u 4 (2%) wywołany restenozą w stencie. Koronarografię wykonano u 48 pacjentów (24%), a kolejne 2 osoby (1%) nie wyraziły zgody na badanie, mimo istniejących wskazań. Angiograficzną restenozę potwierdzono u 30 (15%) chorych, w tym u 9 pacjentów (12%) w grupie jodiksanolu, u 4 osób (28%) w grupie jopromidu i u 17 chorych (15%) w grupie jomeprolu (*p* = NS dla różnic między grupami), a istotne zwężenia innego naczynia niż pierwotnie poszerzane stwierdzono u 9 pacjentów (5%). Ponowną angioplastykę wieńcową przeprowadzono u 35 osób (18%), a 4 chorych (2%) zakwalifikowano do zabiegu pomostowania aortalno-wieńcowego.

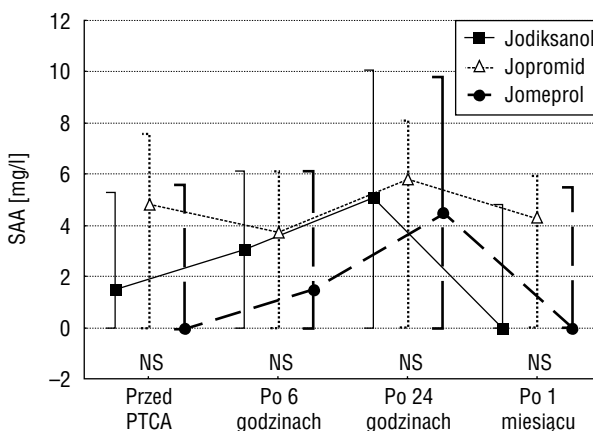
Odpowiedź zapalna

Maksymalne stężenia oznaczanych białek ostrej fazy zaobserwowano po 24 godzinach od zabiegu (ryc. 1, 2). Były one istotnie wyższe od war-



Rycina 1. Zmiany okołozabiegowych stężeń białka C-reaktywnego (CRP) w grupach pacjentów w zależności od użytego środka cieniującego, wyrażone jako mediany i przedziały kwartylowe. Wartości *p* dotyczą różnic między grupami

Figure 1. Changes in periprocedural CRP levels in groups of patients in relation to the kind of administered contrast medium expressed as medians and interquartile ranges. *P* values are related to differences among groups



Rycina 2. Zmiany okołozabiegowych stężeń surowiczej amyloidu A (SAA) w grupach pacjentów w zależności od rodzaju użytego środka cieniującego, wyrażone jako mediany i przedziały kwartylowe. Wartości *p* dotyczą różnic między grupami

Figure 2. Changes in periprocedural SAA levels in groups of patients in relation to the kind of administered contrast medium expressed as medians and interquartile ranges. *P* values are related to differences among groups

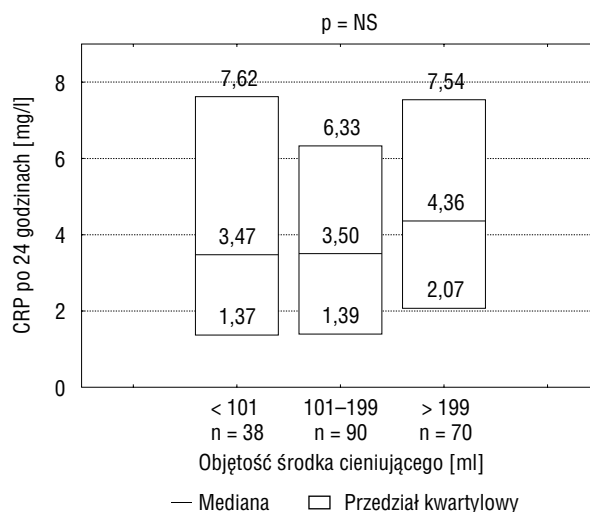
tości przed PTCA w grupach wszystkich środków cieniujących z wyjątkiem najwyższego stężenia SAA u chorych, którzy otrzymali jopromid. Stężenia CRP po 24 godzinach korelowały z wyjściowymi wartościami w całej populacji badanej ($R_s = 0,77$; $p < 0,000001$) oraz w grupach pacjentów, którzy otrzymali jodiksanol ($R_s = 0,75$; $p < 0,000001$), jopromid ($R_s = 0,65$; $p < 0,02$) i jomeprol ($R_s = 0,78$; $p < 0,000001$). Podobną zależność stwierdzono w przypadku SAA (cała populacja badana — $R_s = 0,68$, $p < 0,000001$; grupa jodiksanolu — $R_s = 0,67$; $p < 0,000001$; grupa jopromidu — $R_s = 0,84$; $p < 0,0002$; grupa jomeprolu — $R_s = 0,66$; $p < 0,000001$).

Czynniki predykcyjne wystąpienia klinicznej restenozy

Spośród analizowanych białek ostrej fazy oraz zmiennych przedstawionych w tabelach 1 i 2 znaczenie prognostyczne dotyczące wystąpienia restenozy miały CRP po 24 godzinach, SAA przed angioplastyką, po 6 i 24 godzinach oraz maksymalne ciśnienie implantacji. Wszystkie powyższe zmienne pozostawały współzależne, gdyż nie można było stworzyć modelu regresji logistycznej, w którym dwie dowolne zmienne byłyby istotne. Wśród mediatorów zapalnych największą wartość predykcyjną miały stężenia CRP i SAA oznaczone po 24 godzinach (tab. 3).

Zmienne determinujące wielkość odpowiedzi zapalnej

Stężenia CRP i SAA po 24 godzinach nie różniły się istotnie między chorymi, u których zastosowano różne rodzaje środków kontrastowych (ryc. 1, 2). Podobnie w porównaniach dotyczących ilości wstrzykniętego środka cieniującego nie wykazano istotnych różnic w stężeniach analizowanych białek



Rycina 3. Stężenia białka C-reaktywnego (CRP) po 24 godzinach od zabiegu w grupach w zależności od objętości wstrzykniętego środka cieniującego. Wartość p dotyczy różnicy między medianami

Figure 3. C-reactive protein levels at 24 hours after the procedure in relation to the volume of injected contrast agent. P value is related to difference between medians

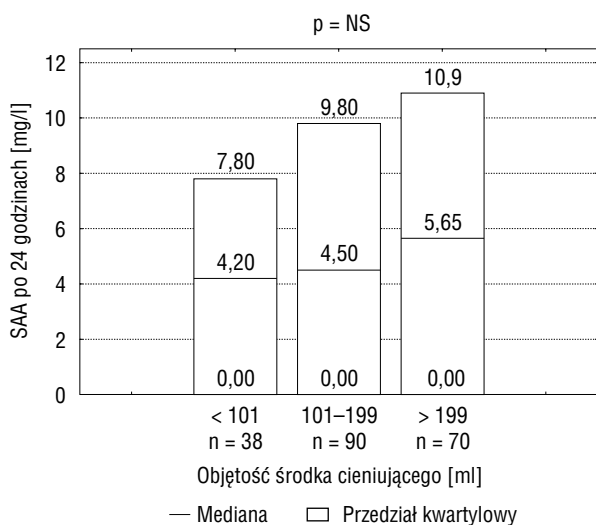
ostrej fazy po 24 godzinach (ryc. 3, 4). W analizie z wykorzystaniem modelu regresji wielokrotnej wpływu wyjściowych stężeń białek ostrej fazy, rodzaju i objętości środka cieniującego wykazano, że spośród wymienionych zmiennych jedynie przedzabiegowe wartości CRP i SAA wpływają na wielkość wywołanej odpowiedzi zapalnej. Należy wspomnieć, że współczynniki korelacji cząstkowej między stężeniami przed angioplastyką i po 24 godzinach od zabiegu zarówno w przypadku CRP, jak i SAA miały największą wartość w grupie z restenozą, gdzie wyjaśniały odpowiednio 85% i 91% zmienności przebiegowych stężeń białek ostrej fazy

Tabela 3. Czynniki predykcyjne wystąpienia klinicznej restenozy

Table 3. Predictors of clinical restenosis incidence

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

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



Rycina 4. Stężenia surowiczego amyloidu A (SAA) po 24 godzinach od zabiegu w grupach w zależności od objętości wstrzykniętego środka cieniującego. Wartość p dotyczy różnicy między medianami

Figure 4. SAA levels at 24 hours after the procedure in relation to the volume of injected contrast agent. P value is related to difference between medians

(tab. 4, 5). Wprowadzenie do modeli rodzaju i objętości środka cieniującego jako zmiennych zależnych nie spowodowało istotnych zmian w modelach (nieistotne znaczenie nowych zmiennych przy zachowanym wpływie stężeń przed angioplastyką).

Dyskusja

Od publikacji pracy Liuzzo i wsp. [26] na temat ogólnoustrojowej odpowiedzi zapalnej wywołanej implantacją stentu do tętnicy wieńcowej zaproponowano wiele potencjalnych czynników wyzwalających. Wspomniani autorzy sugerowali, że mechaniczne pęknięcie blaszki miażdżycowej oraz uraz przyległej zdrowej ściany tętnicy to dominujące czynniki patogenetyczne. Pozostałe proponowane mechanizmy obejmują: martwicę kardiomiocytów w wyniku zatorowości obwodowej, uwolnienie czynników zapalnych i chemotaktycznych przez leukocyty oraz aktywację płytek krwi jako konsekwencję naprzemiennego niedokrwienia i reperfuzji podczas inflacji balonu [15]. Dowiedziono jednak, że niepokrwiona koronarografia także wywołuje odpowiedź zapalną, choć o mniejszym nasileniu [17].

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

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

	Współczynnik BETA	Błąd standardowy współczynnika BETA	Współczynnik kierunkowy B	Błąd standardowy współczynnika B	p
Cała badana grupa (n = 198)					
Charakterystyka modelu: R = 0,41; R² = 0,17; p < 0,00001					
Wyraz wolny			2,313909	1,612947	NS
Stężenie CRP przed zabiegiem	0,405666	0,066983	0,295993	0,048874	< 0,000001
Rodzaj środka cieniującego	0,049580	0,067271	0,377049	0,511587	NS
Objętość środka cieniującego	0,079783	0,067305	0,007626	0,006433	NS
Pacjenci z restenozą (n = 30)					
Charakterystyka modelu: R = 0,92; R² = 0,85; p < 0,00001					
Wyraz wolny			-2,15671	3,336357	NS
Stężenie CRP przed zabiegiem	0,935143	0,080064	1,43375	0,122753	< 0,000001
Rodzaj środka cieniującego	0,055689	0,076390	0,67417	0,924774	NS
Objętość środka cieniującego	0,089905	0,078836	0,01446	0,012679	NS
Pacjenci bez restenozy (n = 168)					
Charakterystyka modelu: R = 0,35; R² = 0,12; p < 0,0002					
Wyraz wolny			2,679531	1,506200	0,077200
Stężenie CRP przed zabiegiem	0,325176	0,075302	0,193712	0,044858	< 0,00003
Rodzaj środka cieniującego	-0,007590	0,075754	-0,048790	0,486981	NS
Objętość środka cieniującego	0,131638	0,075696	0,010605	0,006098	0,084014

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

	Współczynnik BETA	Błąd standardowy współczynnika BETA	Współczynnik kierunkowy B	Błąd standardowy współczynnika B	p
Cała grupa badana (n = 198)					
Charakterystyka modelu: R = 0,62; R² = 0,38; p < 0,00001					
Wyraz wolny			22,04317	11,04121	< 0,05
Stężenie SAA przed zabiegiem	0,615460	0,058225	0,48153	0,04555	< 0,000001
Rodzaj środka cieniującego	-0,092315	0,058447	-5,64527	3,57419	NS
Objętość środka cieniującego	0,007169	0,058510	0,00544	0,04441	NS
Pacjenci z restenozą (n = 30)					
Charakterystyka modelu: R = 0,96; R² = 0,91; p < 0,00001					
Wyraz wolny			-3,28037	7,217092	NS
Stężenie SAA przed zabiegiem	0,956407	0,059653	1,15538	0,072063	< 0,000001
Rodzaj środka cieniującego	0,035590	0,059087	1,25359	2,081207	NS
Objętość środka cieniującego	0,040619	0,059353	0,01840	0,026882	NS
Pacjenci bez restenozy (n = 168)					
Charakterystyka modelu: R = 0,61; R² = 0,37; p < 0,00001					
Wyraz wolny			24,49745	12,53954	0,052547
Stężenie SAA przed zabiegiem	0,608049	0,063770	0,46949	0,04924	< 0,000001
Rodzaj środka cieniującego	-0,109618	0,064073	-7,04985	4,12070	NS
Objętość środka cieniującego	0,011174	0,064131	0,00890	0,05111	NS

Uwzględniając powyższe zjawisko, zaproponowano także inne patomechanizmy wspólne dla obu procedur, takie jak uszkodzenie śródbłonna w wyniku toksyczności środka cieniującego, miejscowy proces zapalny w miejscu nakłucia tętnicy, krwiak w miejscu wkłucia oraz destabilizację blaszek miażdżycowych w aorcie podczas manipulacji prowadzonym i cewnikiem [16, 17].

W niniejszym badaniu porównano wpływ rodzaju i objętości 3 niejonowych środków cieniujących na wielkość odpowiedzi zapalnej, nie stwierdzając istotnych różnic między kontrastami ani zależności między objętością podanego środka cieniującego a maksymalnym stężeniem białek ostrej fazy. Laskey i Gellman [16] zaobserwowali bardziej nasiloną odpowiedź zapalną u pacjentów, którym podano jonowy niskoosmolarny joksaglat w porównaniu z chorymi, u których użyto niejonowego niskoosmolarnego joksaglatu lub niejonowego izoosmolarnego joksaglatu. W cytowanej pracy wielkość aktywacji zapalnej nie różniła się w grupach poddanych koronarografii i angioplastyce wieńcowej. Niestety, nie dokonano analizy w zależności od objętości użytego kontrastu. Jako prawdopodobny prozapalny mechanizm zasugerowano bezpośrednie działanie na leukocyty [16]. We wcześniejszych doniesieniach Rasmussen i wsp. [27] opisywali upośledzoną zdol-

ność neutrofilii do fagocytozy, przylegania i degranulacji pod wpływem jonowych środków cieniujących. Ponadto w badaniu eksperymentalnym Zhan-ga i wsp. [28] środki cieniujące hamowały proliferację i wywoływały apoptozę śródbłonna, przy czym wspomniane efekty bardziej wyrażały się w przypadku jonowych środków kontrastowych [28]. Analogiczne wnioski dotyczące jonowych środków cieniujących sformułowali Gabelmann i wsp. [29], podczas gdy badany przez nich niejonowy jomeprol nie działał toksycznie na śródbłonek. Zaobserwowane *in vitro* i *in vivo* zjawisko wzrostu stężenia działającej silnie mitogennie endoteliny po podaniu jonowych i niejonowych środków cieniujących wywołało sugestie dotyczące jej przyczynowej roli w procesie nawrotu zwężenia [30]. Jednocześnie w kolejnym badaniu obejmującym hodowlę tkankową nie stwierdzono, aby niejonowe środki cieniujące istotnie wpływały na proliferację mięśniówki gładkiej i tworzenie neointymy. Natomiast jonowe środki cieniujące działały cytotoksycznie i cytostaticznie na miocyty ściany naczyń [31]. Jeszcze do niedawna mimo istotnie częstszego występowania objawów niepożądanych kontrasty jonowe były popularne wśród kardiologów interwencyjnych. Dokonana przez Robertsona [32] obserwacja tworzenia się skrzepliny w strzykawce wypełnionej niejono-

wym środkiem cieniującym oraz wyniki badań *in vitro* sugerujące przeciwpłytkowe właściwości kontrastów jonowych [33, 34] wskazywały na możliwość ograniczenia powikłań zakrzepowych u pacjentów, u których wykonano angioplastykę z użyciem jonowego środka cieniującego. Tę hipotezę wydawała się potwierdzać praca Schellera i wsp. [21]. Badacze zanotowali u chorych, u których zastosowano jonowy joksaglat, istotnie mniej przypadków ostrej i podostrej zakrzepicy w stencie w porównaniu z niejonowymi środkami cieniującymi. Jednak z powodów licznych usterek metodologicznych cytowane doniesienie ma ograniczoną wartość. Wyniki kolejnych, bardziej poprawnych metodologicznie prac prowadzonych u pacjentów intensywnie leczonych przeciwpłytkowo nie potwierdziły wcześniejszych doniesień. W randomizowanym badaniu COURT prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby użycie jodiksanolu ($n = 405$) wiązało się z istotnie mniejszą częstością głównych zdarzeń sercowych w trakcie obserwacji wewnątrzszpitalnej w porównaniu z joksaglatem ($n = 410$) u pacjentów z ostrymi zespołami wieńcowymi [22]. W innym badaniu o identycznej metodycie obejmującym 2000 pacjentów poddanych angioplastyce wieńcowej jomeprol nie różnił się od joksaglatu pod względem częstości ostrego zamknięcia naczynia i występowania głównych zdarzeń sercowych [23]. Analogiczne wyniki uzyskano w badaniu VIP, w którym chorzy poddani angioplastyce wieńcowej przydzieleni losowo do grupy jodiksanolu ($n = 697$) charakteryzowali się podobną częstością zdarzeń sercowo-naczyniowych jak pacjenci z grupy joksaglatu ($n = 714$), przy istotnie rzadszych działaniach niepożądanych [20].

Clauss i wsp. [35] dowiedli na modelu świni, że obecnie stosowane kontrasty nie różnią się wpływem na częstość występowania restenozy. W niniejszej pracy zaobserwowano, iż 3 wykorzystywane w codziennej praktyce klinicznej środki cieniujące (jomeprol, jomoprid, jodiksanol) nie wpływają na nasilenie odpowiedzi zapalnej u pacjentów poddanych implantacji stentu. Podejrzuje się, że brak różnic między kontrastami mógł wynikać z porównania wyłącznie niejonowych kontrastów. Prawdopodobnie nieznaczne różnice w osmolarności i lepkości między użytymi kontrastami mają mniejsze znaczenie, choć zagadnienie to wymaga dalszych badań. Dodatkowo wydaje się, że rodzaj użytego środka cieniującego nie wpływa na występowanie klinicznej restenozy. Częstsze, choć nieistotne statystycznie występowanie nawrotu zwężenia w grupie jopromidu wynika prawdopodobnie z małej liczebności tej grupy (14 osób) i może być przypadkowe. Jednak ostateczna weryfikacja wpływu użytego kontrastu na

występowanie restenozy wymaga randomizowanego badania o odpowiedniej mocy statystycznej.

Warto wspomnieć, że podejmuje się próby wykorzystania środka cieniującego jako platformy do podania leku hamującego podziały komórek i zmniejszającego ryzyko restenozy. Nowy taksoid, protaxel, podany świniom dowieńcowo z jopromidem w czasie angiografii i angioplastyki był dobrze tolerowany [36] i istotnie zmniejszył powstawanie neointymy [37].

Uzyskane wyniki podkreślają rolę toczącego się przed interwencją procesu zapalnego jako głównego czynnika determinującego wielkość odpowiedzi zapalnej u pacjentów poddanych zabiegowi implantacji stentu. Autorzy niniejszej pracy uważają, że decydujący wpływ na wielkość odpowiedzi zapalnej może mieć nasilenie lokalnego procesu zapalnego w obrębie blaszki miażdżycowej poddanej angioplastyce. Wskazują na to większy gradient białka C-reaktywnego przez dominujące zwężenia u chorych z ostrymi zespołami wieńcowymi w porównaniu z pacjentami z dławicą stabilną oraz większa częstość restenozy w pierwszej z grup [38]. Dodatkowo na tę hipotezę wskazują prace Ishikawy i wsp. [39–41]. Wspomniani badacze stwierdzili w niestabilnych blaszkach miażdżycowych obecność mRNA dla CRP, którego ilość determinowała stężenie CRP w krążeniu wieńcowym [39]. Następnie udowodnili, że stężenie CRP w blaszkach miażdżycowych usuniętych w czasie aterektomii kierunkowej dodatkowo korelowało z późną utratą światła i restenozą [40]. Ponadto wykazano mniejsze nasilenie odpowiedzi zapalnej u pacjentów, u których implantację stentu poprzedzono aterektomią kierunkową [41]. W badaniu Moreno i wsp. [42] liczba makrofagów uzyskanych z blaszki miażdżycowej w czasie aterektomii kierunkowej u pacjentów z dławicą niestabilną korelowała z podatnością na restenozę. Jednocześnie istnieją przesłanki wskazujące, że wpływ odpowiedzi zapalnej na tworzenie się neointymy nie zależy od mechanizmów ją wywołujących. Na modelu królika wykazano, iż implantacja stentu do uprzednio zdrowej tętnicy wieńcowej wiązała się z istotnie większą utratą światła u zwierząt, którym podawano ogólnoustrojowo lipopolisacharyd w porównaniu z grupą kontrolną [43].

Ze względu na brak przekonujących danych na temat różnic między wpływem poszczególnych niejonowych środków cieniujących na częstość występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych i nawrotu zwężenia wydaje się, że ocena ryzyka nefropatii kontrastowej, wpływ na jakość obrazu z uwzględnieniem oceny przepływu krwi w tętnicach nasierdziowych oraz w mikrokrażeniu, a także cena danego preparatu powinny mieć dla kardiologa inter-

wencyjnego zasadnicze znaczenie przy wyborze konkretnego kontrastu. Barret i Carlisle [44] w przeprowadzonej metaanalizie dowiedli istotnie rzadszego pogorszenia się czynności nerek w grupie chorych, którym podano niskoosmolalne środki cieniujące, w porównaniu z pacjentami przyjmującymi preparaty wysokoosmolalne. W badaniu Nephric [45] w grupie chorych na cukrzycę ze stężeniem kreatyniny większym lub równym 1,5 mg/dl podanie izoosmolalnego jodiksanolu w porównaniu z niskoosmolalnym joheksolem wiązało się znamienne mniejszym ryzykiem zaostrenia niewydolności nerek. Harrison [46], prowadząc badania *in vitro* na modelu naśladującym ludzkie krążenie wieńcowe, wykazał zarówno ilościowo (z użyciem systemu Phillips Digital Cardiac Imaging), jak i jakościowo (przeprowadzając ślepe próby z udziałem 8 koronarografistów), że jakość uzyskanych projekcji zależała od stężenia jodu w środku cieniującym, pogarszając się w kolejności: jomeprol 400, jomeprol 370, jodiksanol 320, ioksaglat 320. Warto wspomnieć, że w cytowanej już pracy Schrader i wsp. [23] częściej stwierdzali obecność skrzepliny przed angioplastyką (4,2% vs. 2,7%; $p = 0,04$) oraz rozwarstwienia ściany naczyń poddanego inflacji balonu w grupie jomeprolu niż u pacjentów, którym podano joksaglat (30,2% vs. 25,0%; $p = 0,01$), mimo braku istnych różnic w charakterystyce klinicznej. Powyższe obserwacje można tłumaczyć lepszą jakością angiogramu w pierwszej z grup (zawartość jodu wynosiła odpowiednio: 350 mgI/ml i 320 mgI/ml).

Streszczenie

Wstęp: *Wielkość odpowiedzi zapalnej wywołanej implantacją stentu do tętnicy wieńcowej określa ryzyko nawrotu zwężenia. Celem niniejszej pracy była ocena wpływu rodzaju i objętości wybranych niejonowych środków cieniujących na stężenia białek ostrej fazy oraz występowanie klinicznej restenozy.*

Materiał i metody: *Przeprowadzono analizę post hoc prospektywnego badania kohortowego obejmującego 198 pacjentów z dławicą stabilną, leczonych przezskórną angioplastyką wieńcową z implantacją stentu ze stali nierdzewnej. Chorych porównywano w zależności od rodzaju i objętości użytego środka cieniującego. Dostępne niejonowe środki kontrastowe (jomeprol, jopromid, jodiksanol) podawano zgodnie z wyborem lekarza wykonującego zabieg. Krew do oznaczeń białka C-reaktywnego (CRP) i surowiczego amyloidu A (SAA) pobierano przed zabiegiem oraz po 6, 24 godzinach i 1 miesiącu od interwencji. Wizyty kontrolne połączone z próbą wysiłkową przeprowadzano po 7 dniach, miesiącu i po upływie pół roku od angioplastyki. Badania kontrolne bez próby wysiłkowej wykonywano po 3 miesiącach oraz po roku od zabiegu. Kliniczne objawy restenozy weryfikowano angiograficznie.*

Wyniki: *Grupy pacjentów, u których zastosowano różne rodzaje środków cieniujących, nie różniły się wyjściową charakterystyką. Kliniczna restenoza wystąpiła w trakcie rocznego okresu obserwacji u 30 osób, bez istotnych różnic w zależności od użytego kontrastu. Zaobserwowa-*

Ograniczenia badania

Główne ograniczenia badania stanowią: brak losowego przydziału pacjentów do poszczególnych rodzajów środka kontrastowego, związany z charakterem badania (analiza *post hoc*), brak kontrolnej koronarografii u wszystkich chorych, co prawdopodobnie czyni częstość występowania restenozy niedoszacowaną oraz mała liczebność grupy pacjentów, którym podano jopromid.

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

Uzyskane wyniki dotyczą osób jedynie poddanych implantacji stentów ze stali nierdzewnej. W dwóch ostatnio opublikowanych pracach doniesiono o obecności odpowiedzi zapalnej u pacjentów poddanych wszczępieniu stentów uwalniających rapamycynę o wielkości zbliżonej do chorych, którym implantowano stenty ze stali nierdzewnej. Jednak tylko w tej drugiej grupie wielkość odpowiedzi zapalnej miała znaczenie prognostyczne w stosunku do ryzyka nawrotu zwężenia [48, 49].

Wnioski

Wielkość odpowiedzi zapalnej wywołanej przez implantację stentu ze stali nierdzewnej do tętnicy wieńcowej oraz występowanie klinicznej restenozy nie wiążą się z rodzajem i objętością współcześnie stosowanych środków cieniujących.

no porównywalny wzorzec odpowiedzi zapalnej z maksymalnymi stężeniami CRP i SAA po 24 godzinach od zabiegu w badanych grupach. Dodatkowo wielkość odpowiedzi zapalnej okazała się niezależna od rodzaju i objętości podanego środka cieniującego. W analizie z użyciem modelu regresji logistycznej wykazano podwyższone stężenia SAA przed zabiegiem oraz CRP i SAA po 24 godzinach jako czynniki predykcyjne wystąpienia restenozy. Rodzaj i objętość kontrastu nie korelowały z najwyższymi stężeniami mediatorów zapalnych w przeciwieństwie do ich przedzabiegowych wartości.

Wnioski: Wielkość odpowiedzi zapalnej wywołanej implantacją stentu ze stali nierdzewnej do tętnicy wieńcowej oraz występowanie klinicznej restenozy nie wiążą się z rodzajem i objętością współcześnie stosowanych środków cieniujących. (Folia Cardiol. 2005; 12: 740–751)

niejonowe środki cieniujące, odpowiedź zapalna, białko C-reaktywne, surowiczy amyloid A, implantacja stentu do tętnicy wieńcowej

Piśmiennictwo

1. Gruntzig A.R. Transluminal dilatation of coronary-artery stenosis. *Lancet* 1978; 1: 263.
2. Hill R., Bagust A., Bakhai A. i wsp. Coronary artery stents: a rapid systematic review and economic evaluation. *Health Technol. Assess.* 2004; 8: 1–242.
3. Sigwart U., Puel J., Mirkovitch V., Joffre F., Kappenberger L. Intravascular stents to prevent occlusion and restenosis after transluminal angioplasty. *N. Engl. J. Med.* 1987; 316: 701–706.
4. Hansson G.K. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N. Engl. J. Med.* 2005; 352: 1685–1695.
5. Toutouzas K., Colombo A., Stefanadis C. Inflammation and restenosis after percutaneous coronary interventions. *Eur. Heart J.* 2004; 25: 1679–1687.
6. Ridker P.M., Cannon C.P., Morrow D. Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 (PROVE IT-TIMI 22) Investigators. C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy. *N. Engl. J. Med.* 2005; 352: 20–28.
7. Ridker P.M., Hennekens C.H., Buring J.E. i wsp. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N. Engl. J. Med.* 2000; 342: 836–843.
8. Almagor M., Keren A., Banai S. Increased C-reactive protein level after coronary stent implantation in patients with stable coronary artery disease. *Am. Heart J.* 2003; 145: 248–253.
9. Sanchez-Margalet V., Cubero J.M., Martin-Romero C., Cubero J., Cruz-Fernandez J.M., Goberna R. Inflammatory response to coronary stent implantation in patients with unstable angina. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2002; 40: 769–774.
10. Kozinski M., Krzewina-Kowalska A., Kubica J. i wsp. Percutaneous coronary intervention triggers a systemic inflammatory response in patients treated for in-stent restenosis — comparison with stable and unstable angina. *Inflamm. Res.* 2005; 54: 187–193.
11. 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.
12. Krzewina-Kowalska A., Kubica J., Kozinski M. i wsp. Wybrane białka ostrej fazy u pacjentów poddanych angioplastyce wieńcowej. *Folia Cardiol.* 2003; 10: 733–742.
13. Kubica J., Kozinski M., Krzewina-Kowalska A. i wsp. Combined periprocedural evaluation of CRP and TNF-alpha enhances the prediction of clinical restenosis and major adverse cardiac events in patients undergoing percutaneous coronary interventions. *Int. J. Mol. Med.* 2005; 16: 173–180.
14. Cipollone F., Marini M., Fazio M. i wsp. Elevated circulating levels of monocyte chemoattractant protein-1 in patients with restenosis after coronary angioplasty. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2001; 21: 327–334.
15. Saadeddin S.M., Habbab M.A. Percutaneous coronary intervention in the context of systemic inflammation: more injury and worse outcome. *Med. Sci. Monit.* 2003; 9: 193–197.
16. Laskey W.K., Gellman J. Inflammatory markers increase following exposure to radiographic contrast media. *Acta Radiol.* 2003; 44: 498–503.
17. Goldberg A., Zinder O., Zdoroviyak A. i wsp. Diagnostic coronary angiography induces a systemic inflammatory response in patients with stable angina. *Am. Heart J.* 2003; 146: 819–823.
18. Katayama H., Yamaguchi K., Kozuka T., Takashima T., Seez P., Matsuura K. Adverse reactions to ionic and nonionic contrast media. A report from the Japanese Committee on the Safety of Contrast Media. *Radiology* 1990; 175: 621–628.
19. Lasser E.C., Lyon S.G., Berry C.C. Reports on contrast media reactions: analysis of data from reports to the U.S. Food and Drug Administration. *Radiology* 1997; 203: 605–610.
20. Bertrand M.E., Esplugas E., Piessens J., Rasch W. Influence of a nonionic, iso-osmolar contrast medium (iodixanol) versus an ionic, low-osmolar contrast medium (ioxaglate) on major adverse cardiac events in patients undergoing percutaneous transluminal

- coronary angioplasty: a multicenter, randomized, double-blind study. *Visipaque in Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty inverted question markVIP Trial Investigators*. *Circulation* 2000; 101: 131–136.
21. Scheller B., Hennen B., Pohl A., Schieffer H., Markwirth T. Acute and subacute stent occlusion; risk-reduction by ionic contrast media. *Eur. Heart J.* 2001; 22: 385–391.
 22. Davidson C.J., Laskey W.K., Hermiller J.B. i wsp. Randomized trial of contrast media utilization in high-risk PTCA: the COURT trial. *Circulation* 2000; 101: 2172–2177.
 23. Schraeder R., Esch I., Ensslen R. i wsp. A randomized trial comparing the impact of a nonionic (Iomeprol) versus an ionic (Ioxaglate) low osmolar contrast medium on abrupt vessel closure and ischemic complications after coronary angioplasty. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1999; 33: 395–402.
 24. Malekianpour M., Bonan R., Lesperance J. i wsp. Comparison of ionic and nonionic low osmolar contrast media in relation to thrombotic complications of angioplasty in patients with unstable angina. *Am. Heart J.* 1998; 135: 1067–1075.
 25. Koziński M., Kubica J., Sukiennik A. i wsp. Wpływ wielkości urazu naczynia związanego z implantacją stentu na odpowiedź zapalną. *Folia Cardiol.* 2005; 12: 481–492.
 26. Liuzzo G., Buffon A., Biasucci L.M. i wsp. Enhanced inflammatory response to coronary angioplasty in patients with severe unstable angina. *Circulation* 1998; 98: 2370–2376.
 27. Rasmussen F. The influence of radiographic contrast media on some granulocyte functions. *Acta Radiol. Suppl.* 1998; 419: 7–35.
 28. Zhang H., Holt C.M., Malik N., Shepherd L., Morcos S.K. Effects of radiographic contrast media on proliferation and apoptosis of human vascular endothelial cells. *Br. J. Radiol.* 2000; 73: 1034–1041.
 29. Gabelmann A., Haberstroh J., Weyrich G. Ionic and non-ionic contrast agent-mediated endothelial injury. Quantitative analysis of cell proliferation during endothelial repair. *Acta Radiol.* 2001; 42: 422–425.
 30. Heyman S.N., Clark B.A., Kaiser N. i wsp. Radiocontrast agents induce endothelin release in vivo and *in vitro*. *J. Am. Soc. Nephrol.* 1992; 3: 58–65.
 31. Wang Y.X., Chan P., Morcos S.K. The effect of radiographic contrast media on human vascular smooth muscle cells. *Br. J. Radiol.* 1998 71: 376–380.
 32. Robertson H.J. Blood clot formation in angiographic syringes containing nonionic contrast media. *Radiology* 1987; 162: 621–622.
 33. D'Anglemont De Tassigny A., Idee J.M., Corot A.C. Comparative effects of ionic and nonionic iodinated low-osmolar contrast media on platelet function with the PFA-100 (platelet function analyzer). *Invest. Radiol.* 2001; 36: 276–282.
 34. Jones C.L., Goodall A.H. Differential effects of the iodinated contrast agents Ioxaglate, Iohexol and Iodixanol on thrombus formation and fibrinolysis. *Thromb. Res.* 2003; 112: 65–71.
 35. Clauss W., Scheller B., Schmitt A., Sovak M., Speck U. No difference among modern contrast media's effect on neointimal proliferation and restenosis after coronary stenting in pigs. *Invest. Radiol.* 2003; 38: 743–749.
 36. Scheller B., Speck U., Schmitt A. i wsp. Acute cardiac tolerance of current contrast media and the new taxane protaxel using iopromide as carrier during porcine coronary angiography and stenting. *Invest. Radiol.* 2002; 37: 29–34.
 37. Scheller B., Speck U., Romeike B. i wsp. Contrast media as carriers for local drug delivery. Successful inhibition of neointimal proliferation in the porcine coronary stent model. *Eur. Heart J.* 2003; 24: 1462–1467.
 38. Inoue T., Kato T., Uchida T. i wsp. Local release of C-reactive protein from vulnerable plaque or coronary arterial wall injured by stenting. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2005; 46: 239–245.
 39. Ishikawa T., Imamura T., Hatakeyama K. i wsp. Possible contribution of C-reactive protein within coronary plaque to increasing its own plasma levels across coronary circulation. *Am. J. Cardiol.* 2004; 93: 611–614.
 40. Ishikawa T., Hatakeyama K., Imamura T. i wsp. Involvement of C-reactive protein obtained by directional coronary atherectomy in plaque instability and developing restenosis in patients with stable or unstable angina pectoris. *Am. J. Cardiol.* 2003; 91: 287–292.
 41. Kawamoto R., Hatakeyama K., Imamura T. i wsp. Relation of C-reactive protein to restenosis after coronary stent implantation and to restenosis after coronary atherectomy. *Am. J. Cardiol.* 2004; 94: 104–107.
 42. Moreno P.R., Bernardi V.H., Lopez-Cuellar J. i wsp. Macrophage infiltration predicts restenosis after coronary intervention in patients with unstable angina. *Circulation* 1996; 94: 3098–3102.
 43. Danenberg H.D., Welt F.G., Walker M. 3rd, Seifert P, Toegel G.S., Edelman E.R. Systemic inflammation induced by lipopolysaccharide increases neointimal formation after balloon and stent injury in rabbits. *Circulation* 2002; 105: 2917–2922.
 44. Barrett B.J., Carlisle E.J. Metaanalysis of the relative nephrotoxicity of high- and low-osmolality iodinated contrast media. *Radiology* 1993; 188: 171–178.
 45. Aspelin P., Aubry P., Fransson S.G., Strasser R., Wilenbrock R., Berg K.J. Nephrotoxicity in High-Risk Patients Study of Iso-Osmolar and Low-Osmolar Non-Ionic Contrast Media Study Investigators. Nephrotoxic effects in high-risk patients undergoing angiography. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348: 491–499.
 46. Harrison J.K. Image quality and coronary blood flow assessment: the influence of radiographic contrast. *J. Clin. Basic Cardiol.* 2001; 4: 249–251.
 47. Bogaty P., Brophy J.M., Boyer L. i wsp. Fluctuating inflammatory markers in patients with stable ischemic heart disease. *Arch. Intern. Med.* 2005; 165: 221–226.
 48. 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.
 49. de la Torre-Hernandez J.M., Sainz-Laso F., Burgos V. i wsp. Comparison of C-reactive protein levels after coronary stenting with bare metal versus sirolimus-eluting stents. *Am. J. Cardiol.* 2005; 95: 748–751.