

IMPACTUL INFLAMAȚIEI ÎN DEZVOLTAREA RESTENOZEI INTRASTENT

**Panfile Elena – medic cardiolog,
IMSP Institutul de Cardiologie**

p.a.n.f.i.l.e.@rambler.ru tel.022-256-172

Rezumat

Procesul inflamator are un rol cheie în dezvoltarea restenozei după intervențiile coronariene percutane, fiind un răspuns la leziunile tisulare și determinând dezvoltarea hiperplaziei neointime în urma inducerii răspunsurilor sistemice neuroendocrine și metabolice. Intensitatea și persistența inflamației locale și sistemice reprezintă un proces individual. Citokinele produse de celulele intimei de origine locală și hematogenă pot avea un rol determinant în dezvoltarea restenozei. Citokinele și proteinele fazei acute au o valoare prognostică independentă în estimarea dezvoltării restenozei și pot fi o "țintă" promițătoare pentru utilizarea tratamentului medical individualizat.

Cuvinte-cheie: inflamația, restenoza, ateroscleroza.

Summary: The role of inflammation in the development of in-stent restenosis

Inflammation plays a key role in the development of restenosis after coronary angioplasty, being a reaction to the tissue damage and causing the development of neointimal hyperplasia as a result of induction of the systemic neuroendocrine and metabolic reaction. The intensity and duration of local and developing systemic inflammations is an individual process. The cytokines, produced by intima cells of local and hematogenous origins, may play a decisive role in the development of restenosis. The cytokines and proteins in their acute phase of inflammation have a prognostic value of their own in predicting the development of restenosis and may be a promising "target" for the application of individual medical treatment.

Key words: inflammation, restenosis, atherosclerosis.

Резюме: Роль воспаления в развитии рестеноза после коронарной ангиопластики

Воспаление играет одну из ведущих ролей в развитии рестеноза после коронарной ангиопластики, является реакцией на тканевое повреждение, вызывая развитие гиперплазии неоинтимы вследствие индуцирования системных нейроэндокринных и метаболических реакций. Степень интенсивности и продолжительность локального и развивающегося системного воспаления является индивидуальным процессом. Цитокины, продуцируемые клетками интимы местного и гематогенного происхождения, могут играть определяющую роль в развитии рестеноза. Цитокины и белки острой фазы воспаления имеют самостоятельное значение в прогнозировании развития рестеноза и могут быть перспективной "мишенью" для применения индивидуального медикаментозного лечения.

Ключевые слова: воспаление, рестеноз, атеросклероз.

Introducere. Ateroscleroza coronariană rămâne una din cauzele majore de morbiditate și mortalitate în toată lumea. Cu toate că progresul făcut prin tehnicile de revascularizare coronariană este enorm, fenomenul de dezvoltare a restenozei intrastent, limitează substanțial beneficiile pe termen lung ale procedurilor de revascularizare coronariană. În ultimii ani procesul inflamator a obținut un rol important în procesele patofiziologice a maladiilor cardiovasculare [1]. Studiarea rolului inflamației în dezvoltarea aterosclerozei este în vizorul savanților contemporani, prezentând un interes științific susținut și o problemă medico-socială importantă. A fost demonstrat că inflamația este cheia patogeniei la toate nivelele de evoluție a aterosclerozei, în special în faza destabilizării plăcii de aterom [2]. Declanșarea procesului inflamator ca răspuns la introducerea stentului intracoronarian, ar putea corela cu apariția evenimentelor coronariene adverse și cu

dezvoltarea restenozei intrastent [3]. Descrierea apariției restenozei intrastent după implantarea unei "carcase" metalice, ulterior numite stent, s-a efectuat de Jaques Puel în 1986.

În practica clinică există trei metode de abordare a terapiei bolilor coronariene: medicală, chirurgicală (CABG) și intervențională (PCI), ultima fiind considerată cea mai modernă metodă și pe larg utilizată. Intervenția coronariană percutană (PCI) este procedura invazivă, care provoacă traumatizarea mecanică a endoteliului, prin utilizarea presiunilor mari la umflarea balonului, corespunzător provocând procesul inflamator și, hiperplazia neointime. Componenta ei celulară constă predilect din miocite netede vasculare cu fenotip secretor, macrofagi, monocite și limfocite, colagenul fibrilar degradat de tip I al matricei extracelulare fiind componentă moleculară importantă. Una din cauzele reorganizării matricei

extracelulare în dezvoltarea restenozei este determinată de elevarea expresiei și cantității metaloproteinei 2 pe fundalul diminuării expresiei inhibitorului ei tisular specific. Degradarea colagenului fibrilar I facilitează migrarea monocitelor netede în neointimă. Multe studii au demonstrat corelația între apariția procesului inflamator ca răspuns după introducerea stentului coronarian și apariția restenozei. Rolul procesului inflamator în dezvoltarea restenozei intrastent se confirmă prin creșterea semnificativă a nivelelor circulante ale proteinei C reactive și alți marcheri inflamatori [4].

Problema majoră în urma efectuării PCI cu bar-metal stent (BMS) este rata înaltă a restenozei intrastent (RIS) în primele 4-6 luni de zile post angioplastie la cote 10-50%, care provoacă recurența simptomelor clinice și necesită repetarea PCI, cu efect negativ asupra calității vieții pacientului. Stentul farmacologic activ, acoperit cu un polimer de rapamicină ce dezvoltă efect imunosupresor și o acțiune antiproliferativă directă, apoi și cel ce comportă o substanță citostatică au schimbat conceptual evoluția lucrurilor. Studiile randomizate au demonstrat reducerea ratei de restenoză până la 3-8%, ceea ce a permis abordarea reușită mare la distanță leziunile de trunchi coronarian principal, leziunile de bifurcații, pacienți multivasculari și diabetici, utilizând stentul farmacologic activ. În studiul efectuat de I.Popovici pe un lot de 796 de pacienți, restenoza intrastent se dezvoltă în medie după 4-6 luni de zile de la procedura de angioplastie și se estima la cote de 14,84 în cazul aplicării stentului metalic și 4,68% la implantarea stentului acoperit cu substanțe active farmacologice [5].

Această reducere în cazul DES se datorează eliberării substanței farmacoactive, care inhibă răspunsul inflamator, proliferarea neointimală și a celulelor musculare netede, împiedicând reendotelizarea stentului și diminuând riscul de restenoză.

S-au reușit progrese semnificative în prevenirea și tratamentul restenozei, dar ea rămâne o problemă a cardiologiei intervenționale. Unele studii au relevat că restenoza reprezintă un predictor de mortalitate la 4 ani după stentare [6].

Rolul inflamației în progresarea restenozei după efectuarea intervențiilor percutane coronariene a fost cercetat în diferite studii științifice experimentale. Ele au demonstrat faptul că activitatea marcată a răspunsului inflamator local și sistemic după implantarea stentului, confirmând că inflamația joacă un rol important în dezvoltarea proliferării neointimale și ulterior a restenozei intrastent.

Paternalul principal al restenozei intrastent este determinat de formarea și hiperplazia neointimei, un proces definit, conform conceptului contemporan,

ca cantonarea elementelor celulare și moleculare în zona intimei segmentului coronarian abordat și constă în fond din celule musculare netede de fenotip secretor, monocite și macrofagi precum și colagen de tip III degradat sub acțiunea proteinazelor matricei extracelulare. Citokinele proinflamatorii secretate de monocite, macrofagi, endoteliocite și fibroblaști au în acest context efect *trigger* asupra migrării și proliferării celulare, activării colagenazelor și expresiei moleculelor de adeziune intercelulară [7].

Aspectul patofiziologic în conformitate cu dezvoltarea procesului inflamator în contextul PCI

Studiile experimentale ce au fost realizate pe animale au determinat că proliferarea neointimală este răspunsul inflamator și are o corelație semnificativă și directă cu gradul de afectare arterială, la leziune mecanică acută provocată de implantarea stentului, cu declanșarea reacției inflamatorii, cascadei de sechele trombotice și hiperplaziei neointime. Așa dar, dilatarea simplă cu balon a peretelui arterial provoacă activarea plachetară și tromboza ulterioară [7].

În această fază acută a RIS s-a confirmat activarea locală a trombocitelor, leucocitelor, complexelor celulelor endoteliale și P-selectinului prin adeziunea trombocitelor, activate de monocite și neutrofile. A fost confirmat că acesta este principalul substrat fiziopatologic care leagă procesul inflamator declanșat cu tromboza după un prejudiciu a peretelui arterial [8-10].

Citokinele proinflamatorii activați reprezintă stimuli chemotactici pentru migrarea leucocitelor la nivelul intimei. Așa dar, proteina-1 chemotactică monocitară (MCP-1) pare să fie responsabilă direct de migrarea monocitelor la nivelul leziunii. Suplimentar la MCP-1, factorul de stimulare al coloniilor monocitare (M-CFS) contribuie la diferențierea acestora la nivelul intimei. Celulele T, care se găsesc la nivelul leziunii intimale, de asemenea elaborează citokine inflamatorii, de exemplu, interferonul γ și limfotoxina (factorul de necroză tumorală- TNF- β), care la rândul lor, stimulează macrofagii, celulele endoteliale și celulele musculare netede vasculare. Ultimele secretă enzime speciale care degradează elastina și colagenul cu răspuns la stimulii proinflamatori, ce permit migrarea celulelor musculare netede spre intima vasului lezat [11].

Un rol principal în dezvoltarea restenozei joacă sistemul ubiquitin-proteasomal. Acest sistem reglează mediatori de proliferație, inflamație și apoptoza, care sunt mecanismele fundamentale pentru dezvoltarea restenozei. Proteasom (sistemul ubiquitin-proteazomal) activează NFkB, care regulează cantitatea de gene inflamatorii prin inhibarea proteinei I κ B. În studiile experimentale, efectuate pe animale a fost do-

vedit faptul că, blocarea sistemului proteasomal duce la regresarea semnificativă a hiperplaziei neointime [12-13].

S-a demonstrat faptul că există diferență importantă în mecanismele pato-fiziologice dezvoltării hiperplaziei neointime dintre angioplastia cu balon și cea cu stent. Astfel, în studiile pe animale, angioplastia cu balon a fost urmată doar de o infiltrare a neutrofilei. Dar, la implantarea stenturilor, recrutarea neutrofilelor a fost urmată de acumularea prelungită a macrofagelor [14].

A fost documentat faptul că, la angioplastia cu balon, infiltrația macrofagelor în zona leziunii nu a existat [15]. Aceste date sugerează faptul că tipul și gradul de prejudiciu arterial are un impact diferit în activarea procesului inflamator în endoteliul vascular.

Studii patologice

Prin analiza segmentelor arteriilor umane au fost obținute cele mai convingătoare dovezi referitor la rolul inflamației în procesul de restenoză. Recrutarea leucocitelor la nivelul segmentului de vas stentat se observă din primele 10-15 minute după stentare. În infiltrate inflamatorii a fost depistat conținutul preponderent macrofagi și un număr mic de limfocite T și rar limfocite B. Densitatea celulelor inflamatorii la nivelul neointimei s-a corelat proporțional cu volumul neointimal, iar numărul mediu al acestora a fost de 2,4 ori mai mare și procentajul neointimei ocupate de macrofagi a fost de 3 ori mai mare în cazul dezvoltării restenozei. Volumul neointimal și numărul celulelor inflamatorii este mai mare în jurul stentului care pătrund în nucleul lipidic al plăcii aterosclerotice, comparativ cu cele ce se găsesc în contact cu placa fibroasă sau vasul intact [11, 16].

Marcherii inflamatori implicați în procesul dezvoltării restenozei

a) Factorii genetici

Răspunsul inflamator care este implicat în procesul de restenoză, se reglează de polimorfismul genelor. A fost demonstrat că de IL-1 sunt reglate: mitogeneza celulelor musculare netede, răspunsul trombogenic al celulelor endoteliale, aderența leucocitară și permeabilitatea vasculară. În cazul anumitor polimorfisme genetice, producerea antagonistului ei natural (*IL-1ra*) este crescută și aceasta determină un risc mai mic pentru restenoză, în special la pacienții tineri [17].

b) Proteina C-reactivă (PCR)

Studiile recente (M.Gottsander – Wolf, 2000; A.Gasparone, 1998) au demonstrat că implantarea stentului este asociată de creșterea PCR; dar la pacienții cu restenoză nivelele acesteia mai semnificative [18-19]. Proteina C-reactivă este un pentamer, fiind formată din cinci subunități identice legate noncovalent, având o greutate moleculară de aproximativ

110-140k Da. PCR este sintetizată de către hepatocite, sinteza fiind indusă de citokine (*în special IL-6*).

Studiile recente sugerează că PCR este produsă în locul inflamației, la nivelul plăcii de aterom atât de celulele musculare netede ale macrofagelor, cât și de celulele endoteliale ale aortei, neuroni, rinichi și de macrofagele alveolare. A fost demonstrată relația invers proporțională între nivelul seric al PCR și funcția endotelială. PCR este considerat cel mai important marker al inflamației. Creșterea nivelului PCR este mai semnificativ în cazul plăcilor stabile, comparativ cu cele instabile, deși valoarea absolută a PCR a fost mai mare în ultima grupă. La pacienții cu angină stabilă și valori inițiale normale ale PCR, implantarea reușită a stentului determină o creștere rapidă a ei, cu un maximum la 48-72 de ore. PCR induce fagocitoza, chemotaxia, activarea cascadei complementului, trombocitelor circulante, micșorează sinteza și biodisponibilitatea NO – sintetazei la nivelul celulelor endoteliale, amplifică efectele proinflamatorii ale unor mediatori.

Determinarea PCR cantitativă se poate face prin mai multe metode, dar cea mai utilă este măsurarea cu teste de înaltă sensibilitate (*high sensitive CRP*). PCR reprezintă o potențială țintă terapeutică. Scăderea nivelului seric al PCR se poate realiza cu ajutorul mai multor clase de medicamente, cei mai principali fiind agenții antiplachetari și statine, ce pot preveni riscul cardiovascular. Beneficiile terapiei antiplachetare sunt mai mari la bărbații sănătoși cu nivelul PCR crescut [20]. Acest aspect poate avea repercusiuni directe asupra disfuncției endoteliale și majorarea nivelului PCR.

Studiile din ultimii ani au demonstrat scăderea nivelului PCR după administrarea statinelor. În cercetarea The Oxford Heart Study s-a demonstrat reducerea riscului cardiovascular independent de nivelul lipidelor, probabil datorită proprietăților antiproteolitice și anti-inflamatorii ale statinelor [21]. Rezultate ale studiului JUPITER au evidențiat faptul că tratamentul pe termen lung cu statine (*rosuvastatina*) la pacienți cu PCR hs> 2mg/L, dar fără alți factori de risc a dus la o reducere semnificativă a ratei apariției evenimentelor cardiovasculare. Independent de scăderea nivelului lipidelor, statinele și-au demonstrat eficacitatea în reducerea nivelului de PCR la pacienții cu nivele serice de lipide scăzute și PCR crescute. Statinele cresc sinteza oxidului nitric și promovează pasivitatea endotelială cu efect direct în reducerea adeziunii celulare; oxidul nitric inhibă proliferarea celulelor musculare netede și agregarea plachetară [22].

c) Monocitele circulante

D. Fukuda și al. au studiat numărul de monocite circulante în sângele periferic colectat imediat în-

inte de implantarea stentului și pe parcursul a 7 zile după intervenție, la 107 pacienți. Ei au dezvoltat numărul monocitelor circulante a crescut în dinamică și a atins apogeul la a 2-a zi după stentare. Numărul maximal de monocite a demonstrat o corelație semnificativă cu volumul neointimal la nivelul stentului după 6 luni de monitorizare. Restenoza a fost stabilită angiografic numărul de monocite circulante a fost semnificativ mai mare, comparativ cu pacienții fără restenoză [23].

d) Moleculele de adeziune (*receptorul Mac-1*)

Aderarea leucocitelor la arterele lezate poate fi efectuată printr-o varietate de mecanisme dependente de selectină și integrină, care implică trombocitele și proteinele matricei extracelulare. În mod special, recrutarea leucocitelor în zonele de inflamație extravasculară e mediată de receptorii din familia β_2 -integrin. Cel mai frecvent asociat cu restenoză dintre toți acești receptori este Mac-1 (*CD 11b/CD18/ α L β 2*). Acest receptor reglează procesele de adeziune și inflamatorii: el este capabil de recrutarea celulelor din sânge, activarea plachetelor și trombogeneza, activarea sistemului citokinic și eliberarea factorilor de creștere, stimularea metaloproteinazelor, migrația miocitelor netede vasculare și preluarea fenotipului lor secretor [24].

Rapoartele clinice recente sugerează stimularea Mac-1 cu restenoză în urma angioplastiei coronariene. În studiu efectuat de I.Inoue și al. s-a analizat gradientul transcárdiac (*valoarea sângelui din sinusul coronar minus valoarea sângelui periferic*) al CD11b (*subunitatea alfa a Mac-1*) la pacienții supuși angioplastiei prin balon sau implantare de stent, a fost observată diferență semnificativă între ambele proceduri. După efectuarea stentării, gradientul CD11b a crescut la 48 de ore mai semnificativ de cât în cazul angioplastiei prin balon. A fost confirmat și corelarea gradientului CD11b la 48 de ore după procedura cu faptul incidenței restenozei [25]. În studiul efectuat pe animale de C.Rogers și al., anticorpi anti-CD11b a fost administrată la iepuri imediat înainte și la fiecare 48 de ore după angioplastia cu balon sau stentarea la nivelul arterelor iliace, s-a determinat descreșterea neointimei în cazul tratamentului cu anticorpi specifici. Acest fapt sugerează că recrutarea leucocitelor și infiltrarea lor este un component al reacției neointimei la lezarea vasului efectuată de balon sau stent [26].

e) Proteina - 1 chemotactică monocitară (*MCP - 1*)

MCP - 1 este prototipul subfamiliei CC beta - chemochin, din grupa de citochine chemoattractante produse de un număr de celule somatice, inclusiv celulele endoteliale, celulele mușchiului neted și leucocitele. MCP - 1 posedă o activitate chemotactică

asupra monocitelor și limfocitelor T, stimulează producerea de monocite a citokinelor, inclusiv inducerea anionului superoxidului și expresia moleculelor de adeziune. Nivelul majorat al MCP - 1 a fost detectat la pacienții cu infarct miocardic, insuficiență cardiacă și după angioplastie [27]. Studiile contemporane denotă presupuneri că această chemochină este un factor-cheie în declanșarea procesului inflamator, menținerea răspunsului proliferativ la lezarea vasculară. Nivelul plasmatic în MCP - 1 cresc la pacienții supuși angioplastiei și rămân majorate la restenoza dezvoltată [27].

Aceste date au fost studiate de F.Cipollone și al., cu confirmarea că după angioplastia prin balon nivelul plasmatic al MCP - 1 a crescut și a rămas majorat la pacienții care au dezvoltat ulterior restenoză [27]. Aceleași date au fost obținute în cazul stentării de J.Giebert și al. În comparație cu angioplastie prin balon, stentare determină o eliberare mai îndelungată a chemokinelor, nivele majorate ale ARNm pentru IL-8 și MCP - 1 fiind observate și la 14 zile după stentare. După angioplastia cu balon se observă la nivelul arterelor recrutarea precoce de neutrofile care a fost urmată de o acumulare prelungită de macrofage [28].

Conform C. Horvath și al., în studiile efectuate pe animale, au demonstrat că blocarea receptorilor MCP - 1 a redus hiperplazia neointimei după stentare. În contrast, blocarea combinată a neutrofilelor și monocitelor efectuate prin țintirea leucocitelor β_2 -integrin subunitatea CD1b a redus hiperplazia neointimei după angioplastia cu balon [29]. Aceste studii sugerează că anume monocitele și nu leucocitele polimorfonucleare pot avea un rol important în dezvoltarea restenozei intrastent.

Recent R.Ohtani și al. au propus o strategie nouă, demonstrând că transfectarea genei MCP - 1 mutante a inhibat infiltrația și activitatea monocitară la nivelul arterei stentate, a redus dezvoltarea hiperplaziei neointimale, expresia locală a MCP - 1 și citokinelor inflamatorii. Acest studiu a demonstrat că inhibarea inflamației mediate de MCP - 1 este eficientă pentru reducerea restenozei în transtent experimentale [29-30].

Interleuchinele (*IL-6, FNT- α*)

În dezvoltarea procesului inflamator un rol principal ocupă mediatorii inflamației. Se dezvoltă răspunsul imun de tip Th-1 (Th-2), prin care T-limfocitele activate se diferențiază în celulele efectori Th-1 și activează interferonul γ (*IF- γ*) - citokină macrofagală. IF- γ stimulează sinteza citokinelor proinflamatorii, factorul necrozei tumorale- α (*FNT- α*) și IL-1. Sub acțiunea citokinelor proinflamatoare (*IL-6, FNT- α*) PCR sintetizează în ficat, ei promovează desfășurarea procesului inflamator, destabilizează placa aterogenă

și tromboembolia, expansiunea injuriei vasculare și progresia aterosclerozei, descumarea și apoptoza celulelor endoteliale, creșterea riscului infarctului miocardic și a accidentelor vasculare [31].

Concluzie. Rolul procesului inflamator în apariția și evoluția restenozei intrastent ca rezultat al hiperplaziei neointimale este definitoriu. La implantarea stentului ca răspuns apare procesul inflamator sistemic care poate amplifica procesul inflamator local. Prin determinarea nivelului seric citokinelor și proteinelor fazei acute, poate fi apreciat riscul dezvoltării restenozei intrastent și reducerea apariției complicațiilor cardiovasculare majore.

Bibliografie

- Hansson G.K. *Inflammation, atherosclerosis and coronary artery disease.*, N Engl J Med., 2005;352:1685-95.
- Libby P., Aikawa M. *Stabilization of atherosclerotic plaques: new mechanisms and clinical targets.*, Nat Med., 2002; 8:1257-62.
- Kornowski R., Hong M.K., Tio F.O. *In-stent restenosis: contributions of inflammatory responses and arterial injury to neointimal hyperplasia.*, J Am Coll Cardiol., 1998; 31:224-30.
- Lange R. A., Flores E.D., Jilka L.D. *Restenosis after coronary balloon angioplasty.*, Ann Rev Med., 1991; 42:127-132.
- Popovici I. *Restenoza coronariană și semnificația unor factori cauzali.*, Curierul Medical, 2011;2:61-67.
- Jaster M., Horstkotte D., Willich T. *The amount of fibrinogen-positive platelets predicts the occurrence of in-stent restenosis.* Atherosclerosis., 2008;197:190-196.
- Schwartz R.S., Holmes J.D., Topol E.J. *The restenosis paradigm revisited: an alternative proposal for cellular mechanisms.*, J Am Coll Cardiol., 1992;20:1284-93.
- Wang K., Zho Z., Zhou X. *Prevention of intimal hyperplasia with recombinant soluble P-selectin glycoprotein ligand-immunoglobulin in the porcine coronary artery balloon injury model.*, J Am Coll Cardiol., 2001;38:577-82.
- Hayashi S., Watanabe N., Nakazawa K. *Roles of P-selectin in inflammation, neointimal formation, and vascular remodeling in balloon-injured rat carotid arteries.* Circulation., 2000;102:1710-7.
- Conde I.D., Kleiman N.S. *Arterial thrombosis for the interventional cardiologist: from adhesion molecules and coagulation factors to clinical therapeutics.*, Catheter Cardiovasc Interv., 2003; 60:236-46.
- Scott N.A. *Restenosis following implantation of bare metal coronary stents: Pathophysiology and pathways involved in the vascular response to injury.*, Advanced Drug Delivery Reviews., 2006;58:358-376.
- Breuss J.M., Cejna M., Bergmeister H. *Activation of nuclear factor- κ B significantly contributes to lumen loss in a rabbit iliac artery balloon angioplasty model.*, Circulation., 2002;105:633-8.
- Meiners S., Laule M., Rother W. *Ubiquitin-proteasome pathway as a new target for the prevention of restenosis.* Circulation., 2002;105:483-9.
- Welt F.G., Tso C., Edelman E.R. *Leukocyte recruitment and expression of chemokines following different forms of vascular injury.*, Vasc Med., 2003;8:1-7.
- Rogers C., Welt F.G., Karnovsky M.J. *Monocyte recruitment and neointimal hyperplasia in rabbits. Coupled inhibitory effects of heparin.*, Arterioscler Thromb Vasc Biol., 1996; 16:1312-8.
- Farb A., Weber D.K., Kolodgie F.D., Burke A.P., Virmani R. *Morphological predictors of restenosis after coronary stenting in humans.*, Circulation., 2002;105:2974-2980.
- Kastrati A., Koch W., Berger P.B. *Protective role against restenosis from an interleukin-1 receptor antagonist gene polymorphism in patients treated with coronary stenting.*, J Am Coll Cardiol., 2000; 36:2168-73.
- Gottsauer-Wolf M., Zasmata G., Hornykewycz S. *Plasma levels of C-reactive protein after coronary stent implantation.*, Eur Heart J., 2000;21:1152-8.
- Gaspardone A., Crea F., Versaci F. *Predictive value of C-reactive protein after successful coronary-artery stenting in patients with stable angina.*, Am J Cardiol 1998;82:515-8.
- Ridker P.M., Cushman M., Stampfer M.J., Tracy R.P., Hennekens C.H. *Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men.*, N Engl J Med., 1997; 336:973-9.
- MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high risk individuals: a randomized placebo controlled trial. *Lancet.*, 2002;360:7-22.
- Shovman O., Levy Y., Gilburd B., Shoenfeld Y. *Anti-inflammatory and immunomodulatory properties of statins.*, Immunol Res., 2002; 25:271e85.
- Fukuda D., Shimada K., Tanaka A. *Circulating monocytes and in-stent neointima after coronary stent implantation.*, J Am Coll Cardiol., 2004;43:18-23.
- Navarro-Lopez F., Francisco A., Serra A., and al. *Late T-lymphocyte and onocyte activation in coronary restenosis. Evidence for a persistent inflammatory/immune mechanism?* Rev Espan Cardiol., 2003;56(5):465-472.
- Inoue T., Sohma R., Miyazaki T., and al. *Comparison of activation process of latelets and neutrofiles after coronary stent implantation versus ballon angioplasty for stable angina pectoris.*, Am J Cardiol., 2000;86:1057-1062.
- Rogers C., Edelman E.R., Simon D.I. *A mAb to the beta2-leukocyte integrin Mac-1 (CD11b/CD18) reduces intimal thickening after angioplasty or stent implantation in rabbits.*, Proc Natl Acad Sci USA 1998;95:10134-10139.
- Cipollone F., Marini M., Fazia M., and al. *Elevated circulating levels of onocyte chemoattractant protein-1 in patients with restenosis after coronary angioplasty.*, Atheroscler Tromb Vasc Biol., 2001; 21: 327-334.
- Welt F.G., Tso C., Edelman E. and al. *Leukocyte re-*

cruitment and expression of hemokines following different forms of vascular injury., *Vasc Med* 2003; 8:1-7.

29. Horvath C., Welt F.G., Nedelman M., and al. *Targeting CCR2 or CD18 inhibits experimental in-stent restenosis in primatis: inhibitory potential depends on type of injury and leukocytes targeted* ., *Circ Res* 2002;90:488-494.

30. Ohtani K., Usui M., Nakano K., and al. *Antimonoocyte chemoattractant rotein-1 gene therapy reduces experimental in-stent restenosis in hypercholesterolemic rabbits and mokeys.*, *Gene Ther* 2004; 11:1273-1282.

31. Hojo Y., Ikeda U., Katsuki T. *Interleukin 6 expression in coronary circulation after coronary angioplasty as a risk factor for restenosis.*, *Heart* 2000; 84:83-7.