

# Infiammazione e Stenting Coronarico

Achille Gaspardone

Negli ultimi anni si è assistito ad un marcato incremento degli interventi di rivascularizzazione miocardica per via percutanea (PCI). In Italia, nel 2001, circa 70000 pazienti sono stati sottoposti a PCI mediante angioplastica coronarica semplice o impianto di stent. Quest'ultima procedura costituisce circa il 70% di tutte le PCI. La prevalenza di pazienti sottoposti a PCI nel nostro paese è di circa mezzo milione (1). Le attuali tecniche percutanee di rivascularizzazione miocardica, pur costituendo un formidabile strumento terapeutico in grado di migliorare la qualità di vita, la funzione ventricolare sinistra e, in alcuni sottogruppi di pazienti, la sopravvivenza, rappresentano procedure palliative non in grado di influenzare la progressione della malattia aterosclerotica né a livello dei vasi coronarici nativi né, tanto meno, a livello della lesione coronarica trattata. Di fatto, la rivascularizzazione percutanea presenta un forte e precoce attrito dovuto principalmente al fenomeno della restenosi che globalmente si presenta, in casistiche selezionate, con una frequenza di circa il 15-30% dopo 6-12 mesi dalla procedura (2). Inoltre, nei pazienti sottoposti ad impianto di stent su più vasi coronarici la necessità di un nuovo intervento dopo 1 anno dalla procedura è superiore al 40%. In Italia si stima che circa 8-10000 pazienti con pregressa PCI siano sottoposti ogni anno ad una nuova procedura di rivascularizzazione a causa del processo della restenosi. Stime statunitensi del 2000 indicano che il 35% della spesa totale destinata alla prevenzione, diagnosi e terapia della cardiopatia

ischemica è destinata alle procedure di rivascularizzazione (3). Appare evidente, quindi, che la comprensione dei meccanismi alla base del processo della restenosi abbia notevolissimi implicazioni cliniche e socio-sanitarie.

## Caratteristiche istologiche della restenosi intra-stent

Studi ultrasonografici intracoronarici hanno contribuito a chiarire le caratteristiche morfo-funzionali della restenosi dopo *stenting* coronarico (4-7). Il meccanismo principale della restenosi intra-stent è costituito dall'iperplasia mio-intimale in quanto la forza radiale della struttura metallica dell'endoprotesi è in grado di prevenire pressochè totalmente il fenomeno del ritorno elastico che è presente invece dopo angioplastica con palloncino semplice (6). I meccanismi alla base dell'iperplasia mio-intimale sono primariamente di natura infiammatoria-immunologica e l'interazione tra stimolo (stent) ed intensità della reazione individuale, in larga misura determinata geneticamente, gioca un ruolo determinante nella modulazione della risposta (ricrescita) mio-intimale (8, 9). Studi sperimentali e clinici indicano che la proliferazione mio-intimale è un processo precoce che raggiunge la sua massima intensità, in termini di perdita del guadagno iniziale, nei primi 90 giorni dall'impianto dello stent (9). Tale processo è caratterizzato da una lenta, generalmente diffusa e progressiva ricrescita cellulare interessante tutta la superficie dello

stent. La struttura metallica dello stent viene ricoperta e inglobata in una struttura multistrato costituita in larga prevalenza da cellule muscolari lisce. Da notare che la disposizione delle neocellule endoteliali che rivestono endoluminalmente la struttura multistrato, è anomala in quanto l'asse maggiore cellulare si direziona obliquamente anzichè secondo il flusso sanguigno come di norma avviene nel vaso normale (8, 9). Lo stimolo iniziale responsabile della ricrescita mio-intimale appare per molti aspetti non dissimile da quello alla base di una reazione da *corpo estraneo* (10). Infatti, immediatamente dopo l'impianto di stent (*corpo estraneo*) è possibile osservare l'afflusso di numerosi elementi cellulari di tipo infiammatorio (11-17). L'effetto chemiotattico opsinizzante è prodotto dalla produzione e liberazione locale da parte dei macrofagi attivati di molecole infiammatorie quali l'interleukina-1, l'interleukina-6 e numerosi fattori di crescita miocellulare (14-16). Quest'ultime, da una parte presentano una potente azione promitogena e dall'altra sono le principali responsabili della produzione di proteina C reattiva (PCR) a livello epatico (18). Recenti osservazioni sperimentali suggeriscono che le cellule coinvolte nel fenomeno della iperplasia mio-intimale non sono necessariamente quelle autoctone già presenti a livello della parete coronarica ma potrebbero avere una origine esogena e raggiungere l'area coronarica per via ematica. Queste cellule esogene avrebbero caratteristiche *staminali (vascular smooth muscle cell progenitor)* e

sono richiamate nella sede di impianto dalla produzione e liberazione di stimoli opsonizzanti e da svariati fattori di crescita cellulare (19).

### **L'infiammazione da fattore di rischio cardiovascolare a fattore patogenetico**

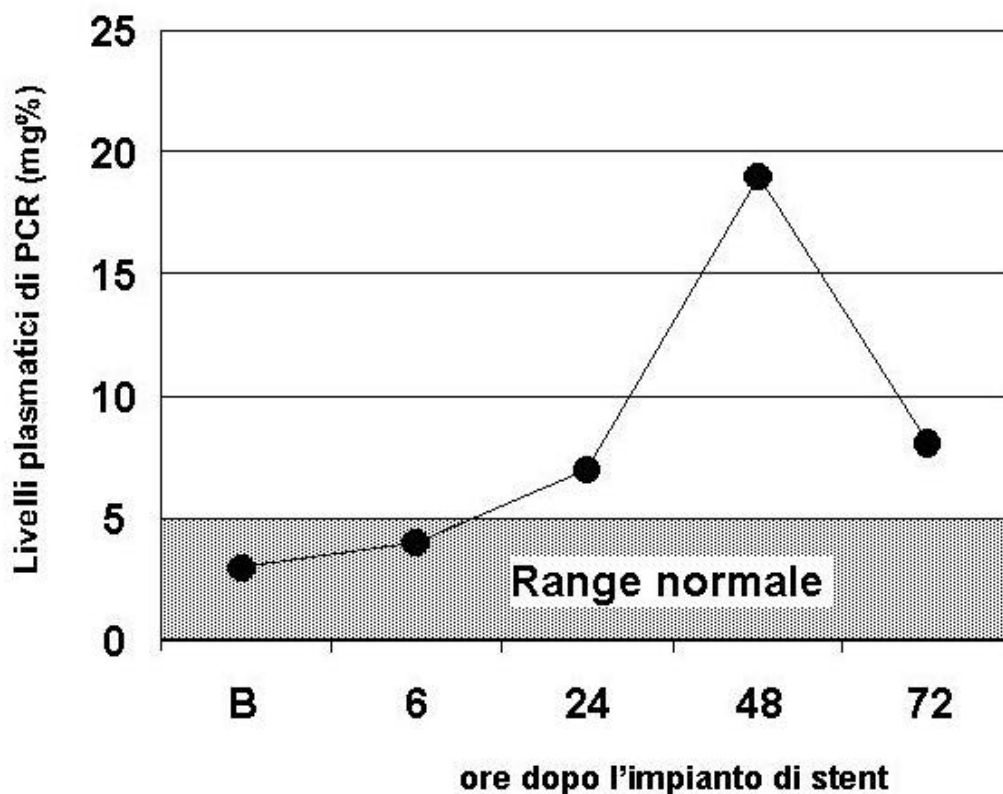
Negli ultimi 10 anni si sono accumulate una serie di evidenze cliniche che hanno permesso di identificare nell'infiammazione un importante fattore di rischio in numerose patologie cardiovascolari. In particolare la PCR, il prototipo delle proteine della fase acuta e un marker estremamente sensibile benchè aspecifico di uno stato infiammatorio sistemico, ha ricevuto notevole interesse come predittore di rischio cardiovascolare (20, 21). Il suo ruolo prognostico indipendente in numerose condizioni cardiovascolari è stato ripetutamente enfatizzato. Livelli basali aumentati di PCR in persone apparentemente sane (22), in individui con fattori di rischio cardiovascolare classici (23) e in pazienti con angina stabile e coronaropatia aterosclerotica (24) rappresentano un fattore di rischio indipendente di eventi futuri. Inoltre, livelli elevati di PCR in pazienti con angina instabile (25) ed infarto miocardico acuto (26) sono associati ad una prognosi significativamente peggiore di quella osservata in pazienti con livelli plasmatici bassi di PCR. Infine, valori persistentemente elevati di PCR dopo interventi cardiocirurgici sono predittivi di complicanze postoperatorie (27). Un aspetto rilevante dell'ipotesi infiammatoria è rappresentato dal riconoscimento che, in una larga percentuale di pazienti, lo stato infiammatorio sistemico è preesistente all'evento ischemico e non la conseguenza di quest'ultimo. Infatti, benchè l'ischemia miocardica di per sè sia un importante stimolo pro-infiammatorio in grado di indurre una reazione infiammatoria sistemica, è tuttavia possibile

osservare uno stato infiammatorio sistemico in soggetti senza ischemia miocardica attiva; inoltre è stato dimostrato che in pazienti con livelli basali normali di PCR, l'ischemia miocardica indotta dallo sforzo (28) o da spasmo coronarico (29) non causa un innalzamento dei valori plasmatici della PCR. In questo senso quindi, uno stato di attivazione infiammatoria sistemica potrebbe rappresentare non solo un marker predittivo delle conseguenze cliniche dell'evento ischemico risultante dall'intensità e dall'estensione di quest'ultimo ma costituire anche un meccanismo patogenetico in grado di precipitare e/o modulare l'evento ischemico. In sintonia con questa posizione appaiono essere i risultati di recenti studi che suggeriscono un ruolo patogenetico diretto della PCR nelle varie fasi del processo aterosclerotico (30). La captazione di molecole di LDL-colesterolo non ossidate ma opsonizzate dalla PCR da parte di macrofagi può contribuire alla formazione delle cellule schiumose (31); la PCR, inoltre, è in grado di stimolare i macrofagi a produrre il fattore tissutale una potente molecola coinvolta nella attivazione della coagulazione e di attivare il complemento contribuendo alla instabilizzazione della placca aterosclerotica (32-35). La PCR, inoltre, induce rapidamente l'espressione di molecole di adesione (VCAM-1, ICAM-1, E-selectin) a livello di cellule endoteliali coronariche umane e la produzione di MCP-1 (monocyte chemoattractant protein-1) da parte di cellule endoteliali umane di vena ombelicale umana (36). Infine la PCR ha la capacità di favorire la distruzione delle cellule endoteliali da parte dei linfociti T citotossici CD4<sup>+</sup> (37) e di stimolare nell'uomo la vasomotricità a livello delle lesioni coronariche instabili (38, 39).

### **Proteina C reattiva e Stenting Coronarico**

Nel 1998 abbiamo valutato in pazienti con angina stabile (con

livelli basali di PCR normali e non in trattamento con statine o altri farmaci ipocolesterolemizzanti) sottoposti ad impianto singolo di stent per malattia coronarica monovasale, l'andamento della PCR in fase post-procedurale (40). La misurazione seriatà delle concentrazioni plasmatiche di PCR dopo impianto di stent ha dimostrato una tipica reazione infiammatoria sistemica con picco massimo a 48 ore dall'impianto (Figura 1). In circa il 35% dei pazienti i livelli di PCR tornavano a valori normali entro le 72 ore mentre nei rimanenti pazienti i livelli di PCR si mantenevano persistentemente elevati. Il dato clinicamente rilevante è che nei pazienti con rapida normalizzazione della PCR non si registravano eventi cardiovascolari durante il follow-up di 12 mesi (potere predittivo negativo del 100%). Al contrario, tutti gli eventi clinici (24%) dovuti a restenosi intra-stent si sono manifestati in pazienti con livelli persistentemente elevati di PCR dopo la procedura. Pertanto l'incremento dei livelli plasmatici di PCR potrebbe rappresentare un marker dell'intensità della risposta infiammatoria responsabile della proliferazione mio-intimale e quindi della restenosi. In uno studio successivo, abbiamo osservato che livelli pre-procedurali elevati di PCR si sono dimostrati predittivi di eventi cardiovascolari in pazienti con angina instabile (41). Queste osservazioni sono state confermate in numerosi altri studi. Walter et al hanno osservato che livelli pre-procedurali elevati di PCR si associano non solo ad una prognosi peggiore ma anche ad una maggiore incidenza di restenosi angiografica suggerendo che uno stato infiammatorio sistemico si associa ad una maggior risposta citoproliferativa a livello dello stent (42). Più recentemente Chew et al hanno osservato una maggiore incidenza di complicanze a breve termine (morte ed infarto miocardico non fatale a 30 giorni) in pazienti sottoposti a PCI con livelli basali di PCR elevati (43). Heeschen et al



**Figura 1.** Valori mediani della proteina C-reattiva prima e 6, 24, 48 e 72 ore dopo l'impianto di stent coronarico. Da notare il marcato ed rapido incremento dei valori plasmatici di proteina C-reattiva che raggiungono un picco a 48 ore.

nello studio CAPTURE hanno osservato una correlazione tra livelli elevati di PCR e l'aumentato rischio di morte, infarto non fatale e restenosi a 6 mesi (44). Mueller et al hanno osservato in 1042 pazienti con sindrome coronarica acuta NSTEMI sottoposti a rivascularizzazione con stent entro 24 ore dall'esordio dei sintomi che i livelli pre-procedurali di PCR costituiscono un forte predittore indipendente della mortalità a breve e a lungo termine (45). Infine Chew et al e Walter et al hanno osservato che la terapia con il clopidogrel o le statine è in grado di ridurre gli eventi cardiaci (morte, infarto non fatale) in pazienti sottoposti a *stenting* coronarico unicamente nei pazienti con elevati livelli pre-procedurali di PCR (46, 47). Queste osservazioni indicano che la PCR costituisce non solo un marker predittivo indipendente di eventi clinici e di restenosi ma suggeriscono anche che

meccanismi di natura infiammatoria potrebbero svolgere un ruolo patogenetico diretto nel processo di restenosi intra-stent.

#### L'azione anti-infiammatoria delle statine

E' oramai ben accertato che le statine oltre la loro potente azione ipolipemizzante esercitano una serie di effetti apparentemente indipendenti dalla loro azione sui lipidi plasmatici (*effetti pleiotropici o lipidi-indipendente*) (48). E' bene chiarire che molti dei cosiddetti effetti pleiotropici sono stati descritti unicamente *in vitro* o in preparati sperimentali, utilizzando concentrazioni di farmaco notevolmente maggiori di quelle utilizzabili nell'uomo. Inoltre, l'osservazione secondo cui alcuni effetti delle statine appaiono non correlati alla variazioni delle concentrazioni plasmatiche dei lipidi non è di per sé una evidenza di un'azione lipido-indipendente

delle statine. Infatti l'azione di queste molecole potrebbe svolgersi a livello dei lipidi extra-plasmatici (per esempio localmente a livello delle lesioni aterosclerotiche) o interferendo con l'uptake di frazioni o subfrazioni lipidiche a livello cellulare e/o subcellulare. Tuttavia, al di là della supposta dipendenza o indipendenza di questi effetti dalle concentrazioni plasmatiche dei lipidi, è chiaro che anche clinicamente le statine esercitano altri effetti biologicamente misurabili oltre a quello di ridurre la concentrazione plasmatica dei lipidi. Tra questi particolarmente interessante è l'effetto anti-infiammatorio. Numerose osservazioni cliniche hanno dimostrato che le statine sono in grado di ridurre le concentrazioni plasmatiche di PCR anche in tempi estremamente rapidi (48-52). Inoltre, in studi osservazionali prospettici, le statine si sono rivelate in grado di abolire l'aumento del rischio coronarico associato all'aumentato

stato infiammatorio sistemico (53). L'evidenza clinica che le statine esercitano una rapida, potente e documentabile azione anti-infiammatoria ha fatto nascere l'ipotesi che essendo il fenomeno della restenosi intra-stent un processo essenzialmente mediato da meccanismi infiammatori, le statine potessero esercitare un effetto positivo sulla prevenzione della restenosi dopo *stenting* coronarico.

#### **La terapia anti-infiammatoria dopo rivascolarizzazione miocardica percutanea: statine e cortisone.**

Nello studio prospettico e controllato REGRESS (regression growth Evaluation Statin Study) uno degli obiettivi era quello di valutare l'effetto della pravastatina (40 mg/die) sull'incidenza di restenosi in 201 pazienti sottoposti ad angioplastica con palloncino semplice che presentavano livelli di colesterolemia basali medi (226 mg%) (54). Ad un follow up medio di 24 mesi, l'incidenza di restenosi angiografica binaria è risultata significativamente inferiore nei pazienti trattati rispetto ai controlli (32 vs 45%,  $p < 0.001$ ). Nello studio controllato CARE 1154 pazienti sottoposti ad angioplastica semplice sono stati randomizzati al trattamento con pravastatina o placebo. Dopo 5 anni, i pazienti trattati con statine presentavano una riduzione del 22% di necessità di nuova rivascolarizzazione (18.3 vs 23.1%,  $p = 0.05$ ). In una analisi retrospettiva coinvolgente 525 soggetti sottoposti ad impianto di stent, Walter et al hanno riscontrato a 6 mesi dalla procedura, una minor incidenza di infarto miocardico e di nuove procedure di rivascolarizzazione (27.9 vs 36.7%,  $p < 0.05$ ) nei pazienti trattati con statine rispetto ai controlli (56). Tale effetto favorevole sugli eventi clinici si associava inoltre ad una minore incidenza di restenosi a livello dello stent impiantato suggerendo quindi un effetto positivo sul processo della ricrescita mio-

intimale. L'effetto positivo sugli eventi clinici della terapia precoce con statine dopo impianto di stent coronarico è stato osservato anche nei pazienti con angina instabile (57, 58). I dati di un recente studio di Schomig et al condotti su un numero considerevolmente maggiore di soggetti confermano queste osservazioni iniziali (59). Utilizzando un modello di analisi multivariata per valutare l'effetto indipendente della terapia con statine sulla sopravvivenza a 12 mesi dopo *stenting* coronarico, sono stati studiati 4520 pazienti (3585 trattati con statine alla dimissione e 935 non trattati). A un anno la mortalità è stata del 2.6% nei pazienti trattati con statine e 5.6% nei pazienti non trattati ( $p < 0.001$ ). Da notare che l'effetto favorevole della terapia con statine si è manifestato in tutti sottogruppi di pazienti studiati (uomini, donne, età  $> 70$  anni, diabetici, angina stabile e instabile, colesterolemia  $< e > 200$  mg/dl). Benchè quindi esistano osservazioni a favore di un'azione anti-restenosi esercitata dalle statine, i precisi meccanismi attraverso cui la terapia con statine esercita l'effetto clinico positivo rimangono oggetto di intensa discussione. Infatti, a fronte di evidenze ultrasonografiche che suggeriscono un effetto preventivo sulla ricrescita mio-intimale esercitata dalla terapia con statine (60), la maggior parte delle analisi retrospettive e degli studi controllati finora effettuati tendono ad escludere un evidente effetto preventivo delle statine sulla restenosi intra-stent a favore dell'ipotesi di un effetto *stabilizzante* delle lesioni aterosclerotiche coronariche e/o su una ridotta progressione della malattia aterosclerotica a livello dell'albero coronarico (61-65). In sintonia con questa impostazione appaiono i recenti risultati dello studio LIPS (Lescol Intervention Prevention Study) in cui è stato valutato l'effetto della fluvastatina (80 mg al giorno) in 844 pazienti sottoposti a rivascolarizzazione miocardica percutanea (66). Il gruppo di controllo era costituito da 833 pazienti ed il follow up

mediano è stato di 3.9 anni. Circa il 50% dei pazienti presentava un quadro di angina instabile. Gli endpoint erano costituiti dagli eventi cardiaci maggiori (morte, infarto fatale e non, ictus, necessità di nuova rivascolarizzazione). A distanza di 3.9 anni l'incidenza degli endpoint combinati è stato del 21.4% nel gruppo trattato e del 26.7% nel gruppo di controllo ( $p = 0.0063$ ) e il 78.3% dei pazienti trattati ed il 72.6% dei controlli erano esenti da eventi cardiovascolari maggiori (MACE-free survival time) ( $p = 0.001$ , riduzione relativa del 22%). Da notare che in questo studio la compliance alla terapia del gruppo trattato è stata poco più del 70% e che il 30% dei pazienti nel gruppo placebo assumeva statine in vari dosaggi; inoltre è interessante osservare che solo il 55% dei pazienti è stato trattato con stent e i rimanenti 45% con angioplastica coronarica semplice. Analizzando criticamente i risultati degli studi sopramenzionati occorre sottolineare come tutti quest'ultimi abbiano preso in considerazione casistiche nelle quali la maggior parte dei pazienti venivano sottoposti ad angioplastica coronarica semplice (senza impiego di stent) in cui i meccanismi di restenosi sono sostanzialmente differenti da quelli responsabili della restenosi intra-stent, i dosaggi delle statine erano variabili e spesso con bassa compliance al trattamento e/o *crossing-over* al trattamento di molti pazienti di controllo e scarsa attenzione è stata posta al particolare *stato infiammatorio* presentato dal paziente sia in fase pre- che post-procedurale. Quest'ultimo aspetto, come detto precedentemente, rappresenta un importante fattore prognostico dopo procedure di rivascolarizzazione. In questo contesto ci pare interessante l'osservazione che alti dosi di statine (atorvastatina 80 mg/die per un mese seguita da 20 mg/die ad libitum) somministrate al momento dell'impianto di stent coronarico sono in grado di ridurre significativamente l'aumento post-procedurale della PCR a livelli

sovrapponibili a quelli osservati in pazienti in trattamento con statine da almeno sei mesi e di ridurre l'incidenza di eventi durante il follow-up (67).

Un'altra categoria di farmaci di estremo interesse in funzione anti-restenosi dopo *stenting* coronarico è costituita dai corticosteroidi. Quest'ultimi esercitano una potente azione inibitoria su tutti i processi infiammatori, sulla proliferazione delle cellule muscolari lisce e sulla sintesi di collagene. Sperimentalmente la somministrazione di cortisonici si è dimostrata in grado di ridurre marcatamente l'iperplasia mio-intimale e la restenosi (68, 69), ma, in ambito clinico, i risultati degli studi condotti negli anni '90 sono stati per lo più contrastanti e la terapia cortisonica è stata per lo più abbandonata (70-72). Occorre osservare tuttavia che gli studi precedentemente condotti presentavano delle importanti limitazioni fisiopatologiche e metodologiche; infatti, la terapia cortisonica veniva effettuata per brevi periodi di tempo non compatibili con il processo di *coating* dello stent, la maggior parte dei pazienti è stata sottoposta ad angioplastica semplice in cui il principale meccanismo di restenosi è il *recoil* elastico e non l'iperplasia mio-intimale e infine non vi era alcuna selezione dei pazienti studiati sulla base del loro *status* infiammatorio. Recentemente abbiamo condotto uno studio mirato a stabilire l'effetto della terapia con prednisone (per 45 giorni) in un sottogruppo di pazienti sottoposti a *stenting* coronarico a rischio infiammatorio elevato (livelli post-procedurali di PCR >0.5 mg%) (73). Ad un follow up di 12 mesi, la sopravvivenza libera da eventi è stata del 93% nel gruppo trattato e del 65% nel gruppo di controllo (p=0.006) e l'incidenza di restenosi angiografica è stata rispettivamente del 7 vs 33% (p=0.001). Questi risultati, benché preliminari, suggeriscono che nei pazienti in cui è più evidente una attivazione infiammatoria post-

procedurale, la terapia anti-infiammatoria è in grado di esercitare un potente effetto preventivo sugli eventi clinici e sulla restenosi angiografica.

### Conclusioni

È evidente che fattori di natura infiammatoria svolgono un ruolo patogenetico determinante nella patogenesi della restenosi intra-stent. Numerose osservazioni cliniche indicano che la PCR è un indicatore estremamente sensibile di eventi cardiovascolari futuri nel paziente sottoposto a rivascolarizzazione miocardica mediante impianto di stent coronarico e il suo andamento in fase post-procedurale è un indice prognostico estremamente sensibile. Nei pazienti sottoposti a rivascolarizzazione miocardica percutanea, la terapia con statine si è dimostrata in grado di esercitare uno spiccato effetto anti-infiammatorio abbassando i livelli plasmatici di PCR e di ridurre l'incidenza di eventi clinici a breve e lungo termine. L'effetto delle statine sul processo della restenosi intra-stent rimane incerto. Osservazioni preliminari indicano inoltre che la terapia con cortisonici appare estremamente promettente nei pazienti ad alto rischio nel ridurre gli eventi clinici e la restenosi angiografica.

### Bibliografia

1. Boersma H, Doornbos G, Bloemberg BPM, Wood DA, Kromhout D, Simoons ML. Cardiovascular disease in Europe. European registries of cardiovascular diseases and patient management. Sophia Antipolis; European Society of Cardiology;1999
2. Versaci F, Gaspardone A, Tomai F, Crea F, Chiariello L, Gioffré PA. A comparison of coronary-artery stenting with angioplasty for isolated stenosis of the proximal left anterior descending coronary artery. N Engl J Med 1997;336:817-822

3. American Heart Association. 2000 Heart and Stroke statistical update. Dallas, Tex: American Heart Association, 1999
4. Dussailant GR, Mintz GS, Pichard AD, et al. Small stent size and intimal hyperplasia contribute to restenosis: a volumetric intravascular ultrasound study. J Am Coll Cardiol 1995;26:720-24.
5. Hoffman R, Mintz GS, Dussailant GR, et al. Patterns and mechanisms of in-stent restenosis. A serial intravascular ultrasound study. Circulation 1996; 94:1247-54.
6. Mintz GS, Popma JJ, Pichard AD. Arterial remodelling after coronary angioplasty: a serial intravascular ultrasound study. Circulation 1996;94:35-43
7. Mudra H, Regar E, Klauss V, et al. Serial follow-up after optimized ultrasound-guided deployment of Palmaz-Schatz stents. In-stent neointimal proliferation without significant reference segment response. Circulation 1997; 95:363-70.
8. Shirohani M, Yui Y, Kawai C. Restenosis after coronary angioplasty: pathogenesis of neointimal thickening initiated by endothelial loss. Endothelium 1993; 1:5-22.
9. Forrester JS, Fishbein M, Helfant R, Fagin J. A paradigm for restenosis based on cell biology: clues for the development of new preventive therapies. J Am Coll Cardiol 1991; 17:758-69.
10. Komatsu R, Ueda M, Naruko T, Kojima A, Becker AE. Neointimal tissue response at sites of coronary stenting in humans: macroscopic, histological, and immunohistochemical analyses. Circulation 1998;98:224-233.
11. Pietersma A, Kofflard M, de Wit EA, et al. Late lumen loss after coronary angioplasty is associated with the activation status of circulating phagocytes before treatment. Circulation 1995; 91: 1320-25.
12. De Servi S, Mazzone A, Ricevuti G, et al. Granulocyte activation after coronary angioplasty in humans. Circulation 1990; 82: 140-46.

13. Libby PS, Warner JC, Friedman GB. Interleukin-1: a mitogen for human vascular smooth muscle cells that induces the release of growth-inhibitory prostanoids. *J Clin Invest* 1988;81:487-498
14. Kornowoski R, Hong MK, Tio FO, Bramwell O, Wu H, Leon MB. In-stent restenosis: contributions of inflammatory responses and arterial injury to neointimal hyperplasia. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 224-30.
15. Helle M, Boeije L, Pascual-Salcedo D, Aarden L. Differential induction of interleukin-6 production by monocytes, endothelial cells and smooth muscle cells. *Progr Clin Biol Res* 1991; 367:61-71.
16. Jang Y, Lincoff AM, Plow EF, Topol EJ. Cell adhesion molecules in coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24:1591-601.
17. Ikeda U, Ikeda M, Oohara T, et al. Interleukin-6 stimulates growth of vascular smooth muscle cells in a PDGF-dependent manner. *Am J Physiol* 1991; 250:1713-17.
18. Gauldie J, Richards C, Harnish D, Lansdorp P, Baumann H. Interferon 2/B -cell stimulatory factor type 2 shares identity with monocyte-derived hepatocyte stimulating factor and regulates the major acute phase protein response in liver cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987; 84:7251-55.
19. Rozing J. Vascular smooth muscle cell progenitors and atherosclerosis. European Society of Cardiology annual meeting. Berlin, 2 September 2002 (personal communication)
20. Kaski JC, Garcia-Moll X. C-reactive protein as a clinical marker of risk. *Circulation* 2000;102:E63-64.
21. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002 ;105 :1135-1143.
22. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med* 1997;336:973-979.
23. Kuller LH, Tracy RPO, Shaten J, Meilahn EN. Relation of C-reactive protein and coronary heart disease in the MRFIT nested case-control study. *Am J Epidemiol* 1996;144:537-547.
24. Thompson SG, Kienast J, Pyke SDM, Haverkate F, van de Loo JCW. Hemostatic factors and the risk of myocardial infarction or sudden death in patients with angina pectoris. *N Engl J Med* 1995;332:6356-6341.
25. Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore RJ, Grillo RL, Rebuzzi AG, Pepys MB, Maseri A. The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid A protein in severe unstable angina. *N Engl J Med* 1994;331:417-424.
26. De Beer FC, Hind CR, Fox KM, Allan RM, Maseri A, Pepys MB. Measurement of serum C-reactive protein concentration in myocardial ischemia and infarction. *Br Heart J* 1982;47:239-243.
27. Gaspardone A, Ciavolella M, Carlizzi G, Xagoraris V, Romeo F, Gioffrè PA. Determinazione della proteina C-reattiva in cardiocirurgia: importanza nel monitoraggio post-operatorio delle complicanze. *Cardiologia* 1982;27:1121-1132.
28. Gaspardone A, Perino M, Ghini AS, Tomai F, Versaci F, Proietti I, Crea F. Exercise-induced myocardial ischemia does not cause C-reactive protein elevation. *Heart* 2000; 84:668A-69
29. Liuzzo G, Biasucci L, Rebuzzi AG, Gallimore JR, Caligiuri G, Lanza GA, Maseri A. Plasma protein acute phase response in unstable angina is not induced by ischemic injury. *Circulation* 1996;94:2374-80.
30. Bhatt DL, Topol EJ. Need to test the arterial inflammation hypothesis. *Circulation* 2002;106:136-140.
31. Zwaka TP, Hombach V, Torzewski J. C-reactive protein-mediated low density lipoprotein uptake by macrophages: implications for atherosclerosis. *Circulation* 2001;103:1194-1197.
32. Torzewski M, Rist C, Mortensen RF. C-reactive protein receptor-dependent monocyte recruitment in atherogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:2094-2099.
33. Nakagomi A, Freedman SB, Geczy CL. Interferon-gamma and lipopolysaccharide potentiate monocyte tissue factor induction by C-reactive protein: relationship with age, sex, and hormone replacement treatment. *Circulation* 2000;101:1785-1791.
34. Penn MS, Topol EJ. Tissue factor, the emerging link between inflammation, thrombosis, and vascular remodeling. *Circ Res* 2001;89:1-2.
35. Yasojima K, Schwab C, McGeer EG. Generation of C-reactive protein and complement components in atherosclerotic plaque. *Am J Pathol* 2001;158:1039-1051.
36. Pasceri V, Willerson JT, Yeh ET. Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells. *Circulation* 2000;102:2165-2168.
37. Nakajima T, Shulte S, Warrington KJ. T-cell-mediated lysis of endothelial cells in acute coronary syndromes. *Circulation* 2002;105:570-575
38. Tomai F, Crea F, Gaspardone A, Versaci F, Ghini AS, Chiariello L, Gioffrè PA. Unstable angina and elevated C-reactive protein levels predict enhanced vasoreactivity of the culprit lesion. *Circulation* 2001;104:1401-6
39. Fichtlscherer R, Rosenberger G, Walter DH. Elevated C-reactive protein levels and impaired endothelial vasoreactivity in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2000;102:1000-1006
40. Gaspardone A, Crea F, Versaci F, et al. Predictive value of C-reactive protein after successful coronary-artery stenting in patients with stable angina. *Am J Cardiol* 1998;82:515-518.
41. Versaci F, Gaspardone A, Tomai F, Crea F, Chiariello L, Gioffrè PA. Predictive value of C-reactive protein in patients with unstable angina pectoris undergoing successful coronary stent implantation. *Am J Cardiol* 2000;85:92-95.
42. Walter DH, Fichtlscherer S, Sellwig M, Auch-Schweik W, Schachinger V, Zeiher AM. Preprocedural C-reactive protein levels and cardiovascular events

- after coronary stent implantation. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:839-46
43. Chew DP, Bhatt DL, Robbins MA, Penn MS, Schneider JP, Laurer MS, Topol EJ, Ellis SG. Incremental prognostic value of elevated baseline C-reactive protein among established markers of risk in percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2001;104:992-7
44. Heesch C, Hamm CW, Bruemmer J, Simoons MI. Predictive value of C-reactive protein and troponin T in patients with unstable angina: a comparative analysis, CAPTURE Investigators. *Chimeric c7e3 antiplatelet Therapy in Unstable angina Refractory to standard treatment trial. J Am Coll Cardiol* 2000;35:1535-1542
45. Mueller C, Buettner HJ, Hodgson JM et al. Inflammation and long-term mortality after non-ST elevation acute coronary syndrome treated with a very early invasive strategy in 1042 consecutive patients. *Circulation* 2002;105:1412-1415
46. Chew DP, Deepak LB, Robbins MA, Mukherjee D, Roffi M, Schneider JP, Topol EJ, Ellis SG. Effect of clopidogrel added to aspirin before percutaneous coronary intervention on the risk associated with C-reactive protein. *Am J Cardiol* 2001;88:672-4
47. Walter DH, Fichtlscherer S, Britten MB, Rosin P, Auch-Schwelk W, Schachinger V, Zeiher AM. Statin therapy, inflammation and recurrent coronary events in patients following coronary stent implantation. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:2006-12
48. Palinski W. New evidence for beneficial effects of statins unrelated to lipid lowering. *Arterioscler Thromb vasc Biol* 2001;21:3-5.
49. Jialal J, Stein D, Balis D, Grundy SM, Adams-Huet B, Devaraj S. Effect of hydroxymethyl glutaryl coenzyme A reductase inhibitor therapy on high sensitive C-reactive protein levels. *Circulation* 2001;103:1933-5
50. Laufs U, Wassmann S, Hilgers S et al. Rapid effect on vascular function after initiation and withdrawal of atorvastatin in healthy, normocholesterolemic men. *Am J Cardiol* 2001;88:1306-1307.
51. Riesen WF, Engler H, Risch M, Korte W, Nosedá G. Short-term effects of atorvastatin on C-reactive protein. *Eur Heart J* 2002;23:794-799
52. Gaspardone A, Proietti I, Altamura L, Tomai, Versaci F, Crea F, Chiariello L, Goffrè PA. The use over time of statins in coronary patients in an Italian tertiary referral center. *It Heart J* 2001;2:848-853
53. Horne BD, Muhlestein JB, Carlquist JF, Bair TL, Madsen TE, Hart NI, Anderson JL. Statin therapy, lipid levels, C-reactive protein and the survival of patients with angiographically severe coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:1774-80
54. Mulder HJGH, Bal ET, Jukema JW, Zwinderman AH, Schalij MJ, van Boven AJ, Brusckhe AVG. Pravastatin reduces restenosis two years after percutaneous transluminal coronary angioplasty (REGRESS Trial). *Am J Cardiol* 2000;86:742-6
55. Flaker GC, Warnica JW, Sacks FM, Moye LA, Davis BR, Rouleau JL, Webel RR, Pfeffer MA, Braunwald E for the Cholesterol and Recurrent Events Trial Investigators. Pravastatin prevents clinical events in revascularized patients with average cholesterol concentrations. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:106-112
56. Walter DH, Schachinger V, Elsner M, Mach S, Auch-Schwelk W, Zeiher AM. Effect of statin therapy on restenosis after coronary stent implantation. *Am J Cardiol* 2000;85:962-8
57. Walter DH, Fichtlscherer S, Britten MB, Auch-Schwelk W, Schachinger V, Zeiher AM. Benefit of immediate initiation of statin therapy following successful coronary stent implantation in patients with stable and unstable angina pectoris and Q-wave acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2002;89:1-6
58. Chan AW, Bhatt DL, Chew DP, Quinn MJ, Moliterno DJ, Topol EJ, Ellis SG. Early and sustained survival benefit associated with statin therapy at the time of percutaneous coronary interventions. *Circulation* 2002;105:691-696.
59. Schomig A, Mehilli J, Holle H et al. Statin treatment following coronary artery stenting and one-year survival. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:854-861
60. Prati F, Morocutti G, Bernardi G I. Treatment with pravastatin reduces the amount of late in-stent neointimal formation: an intravascular ultrasound study. *Eur Heart J* 2000;21:395
61. Boccuzzi SJ, Weintraub WS, Kosinski AS, Roehm JB, Klein JL. Aggressive lipid lowering in postcoronary angioplasty patients with elevated cholesterol (the Lovastatin Restenosis Trial). *Am J Cardiol* 1998;81:632-6
62. Violaris AG, Meikert R, Serruys PW. Influence of serum cholesterol subfractions on restenosis after successful coronary angioplasty. A quantitative angiographic analysis of 3336 lesions. *Circulation* 1994;90:2267-9
63. Bertrand ME, McFadden EP, Fruchart JC for the Predict Trial Investigators. Effect of pravastatin on angiographic restenosis after coronary balloon angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:863-9
64. Weintraub WS, Boccuzzi SJ, Klein JL on behalf of the Lovastatin Restenosis Trial Study Group. Lack of effect of lovastatin on restenosis after coronary angioplasty. *N Engl J Med* 1994;331:1331-37
65. Serruys PW, Foley DP, Jackson G, Bonnier H, Macaya C, Vrolix M, Branzi A, Shepherd J, Suryapranata H, de Feyter PJ, Melkert R, van Es GA, Pfister PJ. A randomized placebo-controlled trial of fluvastatin for prevention of restenosis after successful coronary balloon angioplasty; final results of the fluvastatin

angiographic restenosis (FLARE) trial. *Eur Heart J* 1999;20:58-69.

66. Serruys PW, de Feyter P, Macaya C et al. Fluvastatin for prevention of cardiac events following successful first percutaneous coronary intervention. *JAMA* 2002;287:3215-3222

67. Gaspardone A, Versaci F, Proietti I, Tomai F, Altamura L, Skossyeva O, Chiariello L. High dose of atorvastatin initiated at the time of coronary artery stent implantation reduces the acute systemic inflammatory response and 6-month clinical events. *Am J Cardiol* 2002; 90:786-789.

68. Kornowoski R, Hong MK, Tio FO, Bramwell O, Wu H, Leon MB. In-stent restenosis: contributions of inflammatory responses and arterial injury to neointimal hyperplasia. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 224-30.

69. Macdonald RG, Panush RS, Pepine CJ. Rationale for use of glucocorticoids in modification of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am J Cardiol* 1987; 60: 56B-60B

70. Stone GW, Rutherford BD, McConahay DR, et al. A randomized trial of corticosteroids for the prevention of restenosis in 102 patients undergoing repeat coronary angioplasty. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1989; 18:227-31.

71. Pepine CJ, Hirshfeld JW, Macdonald RG, et al. A controlled trial of corticosteroids to prevent restenosis after coronary angioplasty. *Circulation* 1990; 81:1753-61.

72. Lee CW, Chae J, Lim H, et al. Prospective randomized trial of corticosteroids for the prevention of restenosis after intracoronary stent implantation. *Am Heart J* 1999; 138:60-3.

73. Versaci F, Gaspardone A, Tomai F, Ribichini F, Russo P, Proietti I, Ghini AS, Ferrero V, Chiariello L, Gioffrè PA, Romeo F, Crea F. Immunosuppressive therapy for the prevention of restenosis after coronary artery stent implantation (IMPRESS Study). *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1935-1942

### **Achille Gaspardone**

Divisione di Cardiologia, Ospedale S. Eugenio, ASL Rm C, Roma

#### **Indirizzo per la corrispondenza:**

Dr. Achille Gaspardone  
Cattedra di Cardiochirurgia,  
Università di Roma Tor Vergata  
European Hospital  
Via Portuense 700, 00149 Roma  
Phone: \*\*39-6-65975720;  
Fax: \*\*39-6-65975724  
E-mail: a\_gaspardone@yahoo.com