

Leczenie restenozy w stencie za pomocą brachyterapii wewnątrzwieńcowej. Obserwacja 9-miesięczna 51 pacjentów

Use of intracoronary brachytherapy for treatment of in-stent restenosis. Nine-month follow-up of 51 patients

Małgorzata Pyda¹, Maciej Lesiak¹, Janusz Rzeźniczak², Jarosław Mańczak², Janusz Skowronek³, Grzegorz Zwierzchowski³, Marek Grygier¹, Stefan Grajek¹, Włodzimierz Skorupski¹, Przemysław Mitkowski¹, Marek Prech¹, Artur Baszko¹ i Andrzej Cieśliński¹

¹I Klinika Kardiologii Akademii Medycznej w Poznaniu

²Pracownia Badań Serca i Naczyń Szpitala Miejskiego w Poznaniu

³Wielkopolskie Centrum Onkologii Oddziału Radioterapii w Poznaniu

Abstract

Background: *In-stent restenosis is still one of the main limitations of percutaneous coronary revascularization. The most effective method of treatment, still seems to be beta or gamma intracoronary brachytherapy. The aim of this prospective, clinical study was to evaluate the long-term safety and efficacy of the P³² intracoronary brachytherapy in the treatment of ISR.*

Material and methods: *The study group consisted of 51 patients with symptoms of angina pectoris and ISR on coronary angiography. The P³² brachytherapy was performed with Galileo™ system. Each patient received aspirin and ticlopidine for 12 months after intervention. Between six to nine months after intervention coronary angiography was performed.*

Results: *Reoccurrence of restenosis within the stent borders was observed in 7 patients (13.7%) and additionally in 2 patients (17.6%) within the treated segment. One patient had late coronary stent thrombosis with symptoms of acute myocardial infarction. In patients with reoccurrence of restenosis, type 3 and 4 of restenosis before brachytherapy was significantly more common (81% vs. 41%, $p < 0.05$).*

Conclusions: *Brachytherapy is an effective and safe method of treatment of ISR. Reoccurrence of restenosis after brachytherapy is associated with more complex type of ISR before treatment. (Folia Cardiol. 2004; 11: 727–732)*

in-stent restenosis, intravascular brachytherapy

Wstęp

Restenoza po zabiegach angioplastyki wieńcowej jest nadal jednym z głównych problemów kardiologii interwencyjnej. Zastosowanie stentów zmniejszyło występowanie restenozy w porównaniu z zabiegiem angioplastyki balonowej do 7–37% [1–3]. Wprowadzenie stentów uwalniających sub-

Adres do korespondencji: Dr med. Małgorzata Pyda
I Klinika Kardiologii AM
ul. Długa 1, 61–848 Poznań
tel./faks (0 61) 85 49 223, e-mail: mpyda56@wp.pl
Nadesłano: 28.06.2004 r. Przyjęto do druku 29.07.04 r.

stancje antyproliferacyjne pozwoliło obniżyć częstość restenozy do kilku procent [4, 5]. Choć jest to olbrzymi postęp, dotychczas całkowicie nie rozwiązano problemu restenozy w stencie. Badania przy użyciu ultrasonografii wewnątrzwieńcowej (IVUS, *intravascular ultrasound*) wykazały, że głównym mechanizmem prowadzącym do restenozy w stencie (ISR, *in-stent restenosis*) jest ogniskowa lub rozlana proliferacja neointymy [6]. Jeśli już raz do niej dojdzie, to kolejne nawroty zdarzają się bardzo często, niezależnie od rodzaju kolejnych zabiegów. Powtórna angioplastyka balonowa, aterektomia rotacyjna, ablacja laserowa czy implantacja kolejnego stentu (stent w stent) obarczone są ryzykiem nawrotów przekraczającym 30% [7–10]. Szczególnie tzw. rozlana postać restenozy (> 10 mm) wiąże się ze złym rokowaniem odległym [11]. Obecnie za najbardziej skuteczną metodę leczenia restenozy w stencie uważa się brachyterapię wewnątrzwieńcową (VBT, *intravascular brachytherapy*). Jej wysoką skuteczność potwierdzono w kilkunastu randomizowanych badaniach klinicznych [12–15]. W wielu doniesieniach wykazano podobną skuteczność promieniowania gamma i beta w hamowaniu proliferacji neointymy [16–22].

Celem pracy jest przedstawienie 9-miesięcznej obserwacji 51 pacjentów z ISR leczonych metodą VBT typu beta, przy użyciu izotopu fosforu P³².

Material i metody

W latach 2002–2003 w Pracowni Hemodynamiki I Kliniki Kardiologii oraz w Pracowni Badań Serca i Naczyń Szpitala Miejskiego w Poznaniu leczono 51 chorych z ISR w natywnych naczyniach wieńcowych metodą VBT przy użyciu promieniowania beta. U wszystkich pacjentów po wcześniejszym zabiegu stentowania stwierdzono nawrót dolegliwości dławicowych, a wynik próby wysiłkowej był dodatni. Restenozę potwierdzono za pomocą badania angiograficznego, stosując kryterium redukcji światła naczynia powyżej 50%. U wszystkich chorych bezpośrednio przed napromieniowaniem wykonywano rutynowy zabieg angioplastyki balonowej w celu uzyskania optymalnego poszerzenia zmiany (zwężenie rezydualne < 30% średnicy światła naczynia). Bezpośrednio po angioplastyce balonowej dokonywano oznaczeń minimalnej średnicy światła w obrębie stentu (MLD, *minimal luminal diameter*), wymiaru referencyjnego naczynia (RD, *reference diameter*) i długości zwężenia (LL, *lesion length*) przy użyciu IVUS. Na podstawie tych parametrów dobierano rozmiar cewnika centrującego (średnica

i długość) oraz czas ekspozycji naczynia na promieniowanie jonizujące (liczony automatycznie przez urządzenie ładujące po wprowadzeniu danych). Średnica cewnika centrującego wynosiła 2,5–4 mm, a jego długość 32 mm lub 54 mm.

Brachyterapię wykonywano, stosując system Galileo™ firmy Guidant, w którym źródło promieniowania stanowi izotop fosforu P³² znajdujący się na przewodniku wsuwany do wnętrza cewnika centrującego. Dawka promieniowania jonizującego wynosiła 20 Gy i kierowana była na 1 mm na zewnątrz od warstwy środkowej. W zależności od wymiarów leczonego segmentu oraz aktualnej aktywności źródła czas ekspozycji wynosił 71–1297 s (średnio ok. 6 min). Po inflacji balonu cewnika centrującego źródło promieniowania pokrywało całą zmianę z zachowaniem marginesu zdrowego naczynia. Wszystkie zabiegi wykonywał kardiolog, we współpracy z onkologiem-radioterapeutą oraz fizykiem. Przed zabiegiem pacjent otrzymywał kwas acetylosalicylowy, a wcześniej przez 5 dni tiklopidynę w dawce 2 × 250 mg. Podczas zabiegu dożylnie podawano heparynę niefrakcjonowaną w dawce 100 j./kg mc. Po 4 godzinach od podania heparyny, po kontroli aktywowanego czasu częściowej trombolastyki usuwano koszulkę naczyniową i dalej 2-krotnie podawano heparynę drobnocząsteczkową w odstępach 12-godzinnych (enoxaparyna 40–60 mg). Pacjentów wypisywano do domu następnego dnia po zabiegu, a leczenie tiklopidyną kontynuowano przez 12 miesięcy, co miesiąc kontrolując morfologię krwi. U 5 osób przed zabiegiem brachyterapii implantowano kolejny stent z powodu istotnej dyssekcji w poszerzanej zmianie. Po 6–9 miesiącach od zabiegu u każdego chorego wykonano kontrolną koronarografię. W badaniu analizowano zwężenia w samym stencie oraz w przylegających segmentach naczynia (± 5 mm).

Wyniki

Dane kliniczne badanej grupy przedstawiono w tabeli 1. U obserwowanych pacjentów wyróżniono cztery typy restenozy w stencie według klasyfikacji Mehran i wsp. [23]:

- typ I — restenoza ogniskowa nie dłuższa niż 10 mm (5 chorych — 9,8%);
- typ II — restenoza rozlana dłuższa niż 10 mm, nieprzekraczająca granic stentu (20 chorych — 39,2%);
- typ III — restenoza rozlana, wychodząca poza stent (18 pacjentów — 35,2%);
- typ IV — całkowita niedrożność naczynia (8 pacjentów — 15,6%).

Tabela 1. Dane kliniczne 51 chorych leczonych z powodu restenozy w stencie**Table 1.** Clinical data of the 51 patients with in-stent restenosis

Liczba pacjentów	51
Wiek (lata)	56 (38–75)
Mężczyźni	36 (70,6%)
Cukrzyca	15 (29,4%)
Dławica niestabilna	8 (15,7%)
Przebyty zawał serca	30 (58,8%)
Nadciśnienie tętnicze	25 (49,0%)
Choroba wielonaczyniowa	36 (70,6%)

Tabela 2. Dane angiograficzne leczonych zwężeń**Table 2.** Angiographic data of the treated lesions

Liczba zwężeń	51
Tętnica zstępująca przednia	28 (54,9%)
Tętnica okalająca	10 (19,6%)
Tętnica wieńcowa prawa	13 (25,5%)
Typ I restenozy (ogniskowy < 10 mm)	5 (9,8%)
Typ II restenozy (rozłany > 10 mm)	20 (39,2%)
Typ III restenozy (rozłany poza stent)	18 (35,3%)
Typ IV restenozy (całkowita niedrożność)	8 (15,7%)
Wymiar referencyjny naczynia [mm]	3,1 ± 0,5
Zwężenie średnicy naczynia	69,2 ± 17,2%
Minimalna średnica światła naczynia	0,9 ± 0,53

Wymiar referencyjny leczonych naczyń wyniósł $3,1 \pm 0,5$ mm, a średnia długość zwężenia $20,2 \pm 5,38$ mm. Szczegółowe dane angiograficzne przedstawiono w tabeli 2.

Wszystkie zabiegi VBT były skuteczne, a w obserwacji 30-dniowej nie stwierdzono powikłań, takich jak zgon, zawał serca z załamkiem Q czy konieczność pilnej rewaskularyzacji leczonego naczynia. U 3 pacjentów (5,9%) stwierdzono bezobjawowy, istotny wzrost enzymów w pierwszej dobie po zabiegu (wzrost CKMB 3-krotnie powyżej normy). U tych chorych rozpoznano zawał serca bez załamka Q. Obserwację odległą wraz z koronarografią przeprowadzono u wszystkich badanych. Mediana czasu od zabiegu do kontrolnej koronarografii wyniosła

7 miesięcy. W okresie obserwacji nie odnotowano zgonów, u 1 pacjenta wystąpił zawał serca z załamkiem Q spowodowany późną zakrzepicą w stencie (2%). U kolejnych 2 chorych (oba z nawrotem restenozy) rozpoznano zawał serca bez załamka Q. W koronarografii u 7 pacjentów (13,7%) stwierdzono nawrót restenozy w obrębie samego stentu, a u kolejnych 2 (3,9%) — w odcinku bezpośrednio przylegającym do stentu (restenoza brzeżna). Zatem łącznie po 9 miesiącach u 10 pacjentów zabieg brachyterapii okazał się nieskuteczny (19,6%). Dwóch z nich zakwalifikowano do leczenia kardiochirurgicznego, a 6 poddano zabiegowi angioplastyki balonowej. W żadnym przypadku nie stwierdzono ektazji ani wystąpienia tętniaka tętnicy wieńcowej. Szczegółowe wyniki obserwacji odległej zawarto w tabeli 3. Wyniki porównania grupy pacjentów, u których doszło do nawrotu restenozy z grupą bez nawrotu przedstawiono w tabeli 4. Grupa z na-

Tabela 3. Wyniki obserwacji odległej (30 dni – 9 miesięcy)**Table 3.** Long term outcome (30 days – 9 months)

Liczba pacjentów	51
Zgon	0
Zawał serca z załamkiem Q	1 (2%)
Zawał serca bez załamka Q	2 (3,9%)
Restenoza w stencie	7 (13,7%)
Restenoza w segmencie	9 (17,6%)
TVR	8 (15,7%)
TVF	10 (19,6%)

TVR (*target vessel revascularization*) — ponowna rewaskularyzacja tego samego naczynia, TVF (*target vessel failure*) — ponowna rewaskularyzacja tego samego naczynia lub wystąpienie zawału serca z powodu zamknięcia leczonego naczynia

Tabela 4. Czynniki ryzyka wystąpienia kolejnej restenozy**Table 4.** Risk factors of recurrent restenosis

	Pacjenci bez restenozy (n = 42)	Pacjenci z restenozą (n = 9)	p
Wiek (lata)	55	57	NS
Cukrzyca	29,4%	31,2%	NS
Przebyty zawał serca	58,8%	62,5%	NS
Typ restenozy III lub IV	41%	81,25%	< 0,005
Wymiar referencyjny naczynia [mm]	3,2 ± 0,83	3,1 ± 1,4	NS

wrotem restenozy wyjściowo charakteryzowała się częstszym występowaniem jej rozlanej postaci (typ III i IV wg Mehran).

Dyskusja

Od kiedy zaczęto stosować zabiegi angioplastyki wieńcowej częste występowanie nawrotów zwróciło uwagę na przysłowiową „piętą achillesową” kardiologii interwencyjnej. Szczególnie dokuczliwe stało się występowanie restenozy w stencie, ponieważ przy stosowaniu konwencjonalnych metod leczenia (PTCA, techniki ablacyjne, stenty) częstość kolejnych nawrotów była trudna do zaakceptowania zarówno przez lekarzy, jak i samych pacjentów. Wielu z nich trafiało ostatecznie do kardiochirurgów. Przełomem okazała się brachyterapia wewnątrzwieńcowa. Jej skuteczność (zarówno w przypadku promieni beta, jak i gamma) w leczeniu restenozy w stencie ostatnio potwierdzono w licznych randomizowanych badaniach. Najwięcej danych istnieje na temat brachyterapii promieniami gamma. W badaniach *Scripps Coronary Radiation to Inhibit Proliferation Post-stenting* (SCRIPPS), *Gamma 1 i 2*, *Washington Radiation for In-stent Restenosis Trial* (WRIST) i w innych wykazano istotną redukcję występowania klinicznej i angiograficznej restenozy po 6 miesiącach [16, 19, 20]. Także wieloletnie obserwacje potwierdziły skuteczność tej metody, choć przewaga nie była już tak znacząca, co może świadczyć o późnym (> 9 miesięcy) występowaniu nawrotów [14, 15, 24, 25]. Skuteczność brachyterapii promieniami beta również potwierdziły wyniki badań klinicznych, takich jak *Stents and Radiation Therapy* (START), *Proliferation Reduction with Energy Trial* (PREVENT), *INHIBIT* [21, 22, 25]. W badaniach PREVENT i INHIBIT stosowano ten sam izotop, którym leczono pacjentów w niniejszym badaniu. W pierwszym z nich testowano różne dawki promieniowania (16, 20 i 24 Gy), a w drugim 332 pacjentów z restenozą w stencie losowo przydzielono do grupy leczonej brachyterapią lub grupy przyjmującej placebo. Po 9 miesiącach uzyskano istotną redukcję angiograficznej restenozy (26% vs. 52%; $p < 0,0001$) oraz redukcję ponownej rewaskularyzacji leczonego naczynia (19% vs. 30%; $p = 0,028$). Do wad VBT, pojawiających się zwłaszcza w pierwszych latach jej stosowania, należało stosunkowo częste występowanie późnej zakrzepicy w naczyniu oraz tzw. restenozy brzeżnej. Późna zakrzepica w leczonym segmencie naczynia może wystąpić nawet kilkanaście miesięcy po zabiegu, a jej ryzyko szczególnie zwiększa się, jeśli w trak-

cie zabiegu implantowano dodatkowy stent. Odpowiada za to spowolnione gojenie urazu i znacznie opóźnioną endotelializację w miejscu napromieniowania. Jednak wprowadzenie przedłużonej, podwójnej terapii przeciwpłytkowej (kwas acetylosalicylowy + tienopirydyny) do 9–12 miesięcy sprawiło, że problem ten nie jest już tak istotny [22]. W grupie pacjentów badanych przez autorów niniejszej pracy późna zakrzepica wystąpiła tylko u 1 chorego. Była to osoba, której implantowano dodatkowy stent z powodu istotnej dyssekcji po płastyce balonowej. Ten niski odsetek zakrzepicy być może wiąże się z rutynowym stosowaniem tienopirydyny przez 12 miesięcy u wszystkich pacjentów. Restenozę brzeżną stwierdzano głównie po stosowaniu promieniowania beta [21, 26]. Jej przyczyną jest niekompletne napromieniowanie uszkodzonego segmentu naczynia (*geographical miss*). W efekcie do skrajnych obszarów uszkodzenia dociera zbyt mała dawka promieniowania, co czyni je szczególnie podatnymi na rozwój restenozy. Skutecznym rozwiązaniem tego problemu wydaje się objęcie napromienianiem całej zmiany wraz z marginesem zdrowego naczynia. Niestety w badaniu angiograficznym nie można wiarygodnie stwierdzić, gdzie kończy się zmiana i strefa uszkodzenia. Dlatego ważna jest tutaj rola IVUS. W grupie badanych pacjentów, prawdopodobnie dzięki rutynowemu stosowaniu IVUS, restenozę brzeżną stwierdzono tylko w 2 przypadkach (3,9%). Niejasny jest odległy wpływ brachyterapii na tętnice wieńcowe. W kontrolnym badaniu angiograficznym opisanej tu małej grupy chorych nie stwierdzono takich powikłań, jak powstawanie tętniaków lub progresja miażdżycy w sąsiednich odcinkach naczyń. Podobnie jak w innych pracach [11, 23] w niniejszym badaniu wykazano, że ryzyko nawrotu ISR po brachyterapii jest większe w przypadkach leczenia rozlanej postaci tej choroby (typ III i IV wg Mehran).

Wprowadzenie stentów uwalniających leki antyproliferacyjne stało się przełomem w kardiologii interwencyjnej [4, 5]. Jednak zmniejszenie ryzyka restenozy prawdopodobnie spowoduje wzrost liczby przeprowadzanych zabiegów angioplastyki i liczby implantowanych stentów oraz zwiększenie odsetka wykonywanych plastyk złożonych zmian u tzw. trudnych pacjentów, stanowiących obecnie typową populację kardiochirurgiczną [27]. Wszystko to może sprawić, że restenoza pozostanie jednak istotnym problemem, a konieczność reinterwencji nadal może przekraczać 10%. Mimo to przyszłość VBT wydaje się niepewna i należy przede

wszystkim od skuteczności stosowania stentów uwalniających leki w leczeniu restenozy w stencie. Obecnie dysponujemy dość zachęcającymi danymi, niestety dotyczącymi liczebnie niewielkich grup chorych. Należy dodać, że u tych pacjentów także istnieje podwyższone ryzyko wystąpienia późnej zakrzepicy ze wszystkimi jego konsekwencjami [27].

Wnioski

1. Brachyterapia jest skuteczną i bezpieczną metodą leczenia restenozy w stencie.
2. Ryzyko kolejnej restenozy po leczeniu brachyterapią wewnątrzwieńcową jest większe u chorych z rozlanym typem restenozy obejmującej dłuższy segment naczyń.

Streszczenie

Wstęp: Restenoza po zabiegach angioplastyki wieńcowej, mimo stosowania coraz nowszych metod leczenia, nadal jest jednym z głównych problemów kardiologii interwencyjnej. Celem pracy jest ocena odległego rokowania u pacjentów z restenozą w stencie (ISR), leczonych metodą brachyterapii wewnątrzwieńcowej (VBT) typu „beta”, przy użyciu izotopu fosforu P^{32} .

Materiał i metody: W latach 2002–2003 leczono 51 chorych z ISR w natywnych naczyniach wieńcowych metodą VBT promieniami beta. U wszystkich pacjentów po wcześniejszym zabiegu stentowania stwierdzono nawrót dolegliwości dławicowych oraz dodatni wynik próby wysiłkowej. Restenozę potwierdzono za pomocą badania angiograficznego (redukcja światła naczyń $> 50\%$). U wszystkich chorych bezpośrednio przed napromieniowaniem wykonywano rutynowy zabieg angioplastyki balonowej. Brachyterapię wykonywano, stosując system Galileo™ firmy Guidant, w którym źródło promieniowania stanowi izotop fosforu P^{32} . Obserwację odległą wraz z koronarografią po 6–9 miesiącach przeprowadzono u wszystkich pacjentów.

Wyniki: W okresie obserwacji nie odnotowano zgonów, u 1 chorego wystąpił zawał serca spowodowany późną zakrzepicą w stencie (2%). W koronarografii w 7 przypadkach (13,7%) stwierdzono nawrót restenozy w obrębie samego stentu, a w dodatkowych 2 (3,9%) w odcinku bezpośrednio przylegającym do stentu (restenoza brzeżna). Zatem łącznie po 9 miesiącach u 10 pacjentów zabieg brachyterapii okazał się nieskuteczny (19,6%). U osób tych częściej obserwowano złożoną postać restenozy (typ III i IV).

Wnioski: Brachyterapia jest skuteczną i bezpieczną metodą leczenia restenozy w stencie. Ryzyko wystąpienia kolejnej restenozy po brachyterapii wewnątrzwieńcowej jest większe u chorych z rozlanym typem restenozy. (Folia Cardiol. 2004; 11: 727–732)

restenoza w stencie, brachyterapia wewnątrzwieńcowa

Piśmiennictwo

1. Bauters C., Hubert E., Prat A. i wsp. Predictors of restenosis after coronary stent implantation. J. Am. Coll. Cardiol. 1998; 31: 1291–1298.
2. Morice M.C., Aubry P., Benveniste E. i wsp. The MUST trial: acute results and six-month clinical follow-up. J. Invasive Cardiol. 1998; 10: 257–263.
3. Dussaillant G.R., Mintz G.S., Pichard A.D. i wsp. Small stent size and intimal hyperplasia contribute to restenosis: a volumetric intravascular ultrasound analysis. J. Am. Coll. Cardiol. 1995; 26: 720–724.
4. Morice M.C., Serruys P.W., Sousa J.E. i wsp. A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. N. Engl. J. Med. 2002; 346: 1773–1780.
5. Moses J.W., Leon M.B., Popma J.J. i wsp. (for the SIRIUS investigators). Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. N. Engl. J. Med. 2003; 349: 1315–1323.
6. Hoffmann R., Mintz G.S., Dussaillant G.R. i wsp. Patterns and mechanisms of in-stent restenosis: a serial intravascular study. Circulation 1996; 94: 1247–1254.

7. Betrieu A., Masotti M., Serra A. i wsp. Randomized comparison of coronary stent implantation and balloon angioplasty in the treatment of *de novo* coronary artery lesions. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1999; 34: 1498–1506.
8. Mintz G.S., Mehran R., Waksman R. i wsp. Treatment of in-stent restenosis. *Semin. Interv. Cardiol.* 1998; 3: 117–121.
9. Sharma S.K., Duvvuri S., Dangas G. i wsp. Rotational atherectomy for in-stent restenosis: acute and long term results of the first 100 cases. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1998; 32: 1358–1365.
10. Mehran R., Mintz G.S., Satler L.F. i wsp. Treatment of in-stent restenosis with excimer laser coronary angioplasty: mechanisms and results compared to PTCA alone. *Circulation* 1997; 96: 2183–2189.
11. Goldberg S.L., Loussarian A., De Gregorio J. i wsp. Predictors of diffuse and aggressive intra-stent restenosis. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2001; 37: 1019–1025.
12. Teirstein P.S., Massullo V., Jani S. i wsp. Two-year follow-up after catheter-based radiotherapy to inhibit coronary restenosis. *Circulation* 1999; 99: 243–247.
13. Popma J.J., Suntharalingam M., Lansky A.J. i wsp. A randomized trial of 90 strontium/90 yttrium beta radiation versus placebo control for the treatment of in-stent restenosis. *Circulation* 2002; 106: 1090–1096.
14. Limpijankit T., Mehran R., Mintz G.S. i wsp. Long-term follow-up of patients after gamma intracoronary brachytherapy failure (from GAMMA-I, GAMMA-II, and SCRIPPS-III). *Am. J. Cardiol.* 2003; 92: 315–318.
15. Grise M.A., Masullo V., Jani S. i wsp. Five-year clinical follow-up after intracoronary radiation. Results of a randomized clinical trial. *Circulation* 2002; 105: 2737–2740.
16. Teirstein P.S., Massullo V., Jani S. i wsp. Catheter-based radiotherapy to inhibit restenosis after coronary stenting. *N. Engl. J. Med.* 1997; 336: 1697–1703.
17. King S.B. III, Williams D.O., Chougule P. i wsp. Endovascular B-radiation to reduce restenosis after coronary balloon angioplasty: results of the Beta Energy Restenosis Trial (BERT). *Circulation* 1998; 97: 2025–2030.
18. Condado J.A., Waksman R., Gurdiel O. i wsp. Long-term angiographic and clinical outcome after percutaneous transluminal coronary angioplasty and intracoronary radiation therapy in humans. *Circulation* 1997; 96: 727–732.
19. Waksman R., White R.L., Chan R.C. i wsp. Intracoronary gamma radiation therapy after angioplasty inhibits recurrence in patients with in-stent restenosis. *Circulation* 2000; 101: 2165–2171.
20. Leon M.B., Teirstein P.S., Moses J.W. i wsp. Localized intracoronary gamma radiation therapy to inhibit the recurrence of restenosis after stenting. *N. Engl. J. Med.* 2001; 344: 250–256.
21. Raizner A.E., Oesterle S.N., Waksman R. i wsp. Inhibition of restenosis with B-emitting radiotherapy. Report of the Proliferation Reduction With Vascular Energy Trial (PREVENT). *Circulation* 2000; 102: 951–958.
22. Waksman R., Raizner A.E., Yeung A.C. i wsp. Use of localised intracoronary radiation in treatment of in-stent restenosis: the INHIBIT randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 359: 551–557.
23. Mehran R., Dangas G., Abizaid A.S. i wsp. Angiographic patterns of in-stent restenosis. Classification and implications for long term outcome. *Circulation* 1999; 100: 1872–1878.
24. Teirstein P.S., Massullo V., Jani S. i wsp. Three-year clinical and angiographic follow-up after intracoronary radiation: results of randomized clinical trial. *Circulation* 2000; 101: 360–365.
25. Brenner D.J., Miller R.C. Long term efficacy of intracoronary irradiation in inhibiting in-stent restenosis. *Circulation* 2001; 103: 1330–1332.
26. Kim H.-S., Waksman R., Cottin Y. i wsp. Edge stenosis and geographical miss following intracoronary gamma radiation therapy for in-stent restenosis. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2001; 37: 1026–1030.
27. Lemos P.A., Serruys P.W., van Domburg R.T. i wsp. Unrestricted utilization of Sirolimus-Eluting stents compared with conventional bare stent implantation in the “Real World”. The Rapamycin-Eluting stent evaluated at Rotterdam Cardiology Hospital (RESEARCH) Registry. *Circulation* 2004; 109: 190–195.