

# Skuteczność wewnątrzwieńcowej brachyterapii w leczeniu restenozy w stencie u chorych na cukrzycę

Adam Witkowski<sup>1</sup>, Zbigniew Chmielak<sup>1</sup>, Jerzy Pręgowski<sup>1</sup>, Łukasz Kalińczuk<sup>1</sup>, Jarosław Łyczek<sup>2</sup>, Maria Kawczyńska<sup>3</sup>, Cezary Kępka<sup>1</sup>, Wojciech Bulski<sup>3</sup>, Anna Kulik<sup>2</sup>, Stanisław Pszona<sup>4</sup> i Witold Rużyłło<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Samodzielna Pracownia Hemodynamiczna Instytutu Kardiologii w Warszawie

<sup>2</sup>Zakład Brachyterapii Centrum Onkologii w Warszawie

<sup>3</sup>Zakład Fizyki Medycznej Centrum Onkologii w Warszawie

<sup>4</sup>Instytut Problemów Jądrowych w Świerku

## Efficacy of intracoronary brachytherapy for the treatment of in-stent restenosis in patients with diabetes mellitus

**Background:** *Diabetic patients, particularly with in-stent restenosis (ISR), are at increased risk of restenosis, repeated revascularization and mortality after percutaneous coronary interventions. The purpose of this study was to examine the efficacy of intracoronary  $\beta$ -brachytherapy in diabetic patients with ISR and retrospective comparison with non-diabetics.*

**Material and methods:** *The study cohort consisted of 68 consecutive patients with ISR who were treated with  $\beta$ -brachytherapy at our center. Diabetic patients (10) were compared with non-diabetic (58). Clinical and angiographic characteristics were similar in two groups. Immediately after successful angioplasty of ISR all patients were treated with  $P^{32}$   $\beta$ -radiation.*

**Results:** *At 6-month follow-up diabetic and non-diabetic patients experienced similar restenosis rates (20% vs. 30%, NS) and major adverse cardiac events (MACE) rates (30% vs. 34%, NS). In multivariate logistic analysis diabetes mellitus was not an independent predictor of restenosis or MACE.*

**Conclusions:** *Similar rates of restenosis and MACE were found in irradiated diabetic and non-diabetic patients with ISR. In view of these results,  $\beta$ -brachytherapy should be considered as a valuable treatment modality in diabetic patients with ISR. (Folia Cardiol. 2003; 10: 127–134)*

**diabetes mellitus, in-stent restenosis, percutaneous coronary interventions, intracoronary brachytherapy**

## Wstęp

Pacjenci z chorobą niedokrwienną serca i cukrzycą, kierowani na zabiegi przezskórnego poszerzenia tętnic wieńcowych (PCI, *percutaneous coronary intervention*), stanowią grupę podwyższonego ryzyka wystąpienia nowych incydentów sercowych (MACE, *major adverse cardiac event*) i restenozy [1–4]. Częstość restenozy u chorych na cukrzycę po zabiegu angioplastyki balonowej (PTCA, *percutane-*

Adres do korespondencji: Dr hab. med. Adam Witkowski  
Samodzielna Pracownia Hemodynamiczna IK  
ul. Alpejska 42, 04–628 Warszawa  
Nadesłano: 7.03.2003 r.      Przyjęto do druku: 2.04.2003 r.  
Praca częściowo wykonana ze środków projektu badawczego  
KBN nr 4 P05C 057 15.

ous transluminal coronary angioplasty) jest bardzo wysoka (do 70%), po implantacji stentu niższa, jednak nadal restenoza występuje w tej grupie osób znacznie częściej niż u pacjentów bez cukrzycy [5–7]. Natomiast zabiegi PTCA, a także inne formy PCI (aterektomia rotacyjna i kierunkowa, użycie lasera ekscymerowego, implantacja drugiego stentu), stosowane w interwencyjnym leczeniu restenozy w stencie (ISR, *in-stent restenosis*), są obarczone dużym odsetkiem kolejnego nawrotu zwężenia [8]. Wiadomo jednak, że brachyterapia wewnątrzwieńcowa jest wysoce skuteczna w prewencji kolejnej ISR [9–12]. Celem tej pracy jest retrospektywne porównanie częstości nawrotu restenozy i MACE u chorych na cukrzycę i bez tego schorzenia, poddanych zabiegom PTCA i wewnątrzwieńcowej brachyterapii  $\beta$  z powodu ISR w Samodzielnej Pracowni Hemodynamiki Instytutu Kardiologii w Warszawie.

## Material i metody

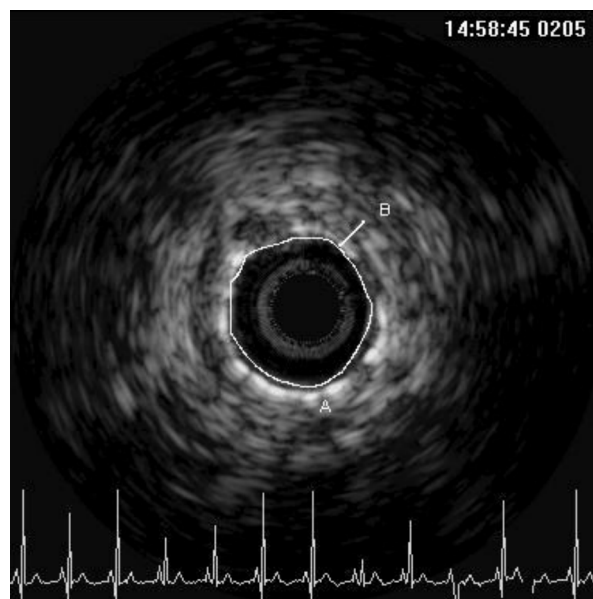
### Grupa badana

U 68 kolejnych pacjentów z ISR (24 mężczyzn, średni wiek  $60 \pm 7$  lat) w okresie od 13.03.2001 do 22.10.2002 r. wykonano zabiegi PTCA i  $\beta$ -brachyterapii. Wszystkich pacjentów przed PTCA i  $\beta$ -brachyterapią odpowiednio poinformowano o zabiegach i uzyskano na nie pisemną zgodę. U pacjentów rozpoznawano cukrzycę, jeżeli w dniu przyjęcia do szpitala w celu przeprowadzenia zabiegu poszerzenia ISR i  $\beta$ -brachyterapii przyjmowali doustne środki hipoglikemizujące lub insulinę. Grupę chorych na cukrzycę stanowiło 10 osób (15%), w tym 8 stosowało doustne leki przeciwcukrzycowe, a 2 — insulinę. U wszystkich pacjentów wykonano zabieg PTCA z nakłucia tętnicy udowej, przy użyciu cewników balonowych w systemie *monorail*. Z założenia nie wszczepiano kolejnego stentu, chyba że było to konieczne z powodu widocznej w koronarografii dyssekcji przy proksymalnym lub dystalnym biegunie pierwotnie poszerzanego stentu. Zabiegi  $\beta$ -brachyterapii i PTCA zawsze wykonywano podczas tej samej sesji. U wszystkich osób, oprócz 1, przeprowadzono kontrolne badanie koronarograficzne 6 miesięcy po zabiegu PTCA i  $\beta$ -brachyterapii (średnio  $6,7 \pm 2,8$  miesiąca po zabiegu).

### Dozymetria i zabiegi brachyterapii

Po skutecznym poszerzeniu ISR (zwężenie rezydualne ocenianie w angiografii ilościowej  $\leq 30\%$ ) wykonywano ultrasonografię wewnątrzwieńcową (ICUS, *intracoronary ultrasonography*) przy użyciu aparatury Endosonics (firmy Jomed), w celu dokładnej oceny proksymalnego i dystalne-

go wymiaru referencyjnego światła poszerzanej tętnicy oraz najmniejszego wymiaru światła w stencie lub stentach (MLD, *minimal lumen diameter*). Uśredniony pomiar obu referencji służył do wyliczenia czasu potrzebnego do wypromieniowania dawki 20 Gy na odległość 1 mm w głąb ściany naczynia, mierząc od jego wewnętrznej powierzchni (ryc. 1). Sondę ICUS (Avanar F/X, 20 MHz, Endosonics, Jomed) przesuwano z szybkością 0,5 mm/s za pomocą mechanicznej wyciągarki. Do zabiegu  $\beta$ -brachyterapii używano zautomatyzowanego systemu Galileo™ (firmy Guidant), w którym emitery promieni  $\beta$  jest izotop fosforu  $P^{32}$  o okresie połowicznego rozpadu 14 dni. Początkowo (pierwszych 32 pacjentów) używano nieruchomego źródła promieniowania z balonikiem centrującym o długości 27 mm. U 4 (6%) z tych chorych konieczna była manualna repozycja balonika i źródła promieniowania z uwagi na wymaganą długość zaplanowanego do napromieniowania odcinka tętnicy wieńcowej. Od



**Rycina 1.** Wewnątrzwieńcowa ultrasonografia (ICUS) — przekrój poprzeczny w stencie implantowanym do prawej tętnicy wieńcowej. Badanie wykonane bezpośrednio po skutecznym zabiegu PTCA u pacjenta z ISR. Linia A — obrys światła tętnicy; odcinek B — ściana tętnicy wieńcowej jest poddawana dawce 20 Gy promieniowania  $\beta$  (izotop  $P^{32}$ ) dokładnie w odległości 1 mm od obrysu jej światła

**Figure 1.** Intracoronary ultrasound view of stent located in right coronary artery, performed immediately after balloon dilatation of in-stent restenosis. Line A — artery lumen; line B — the dose of 20 Gy ( $P^{32}$ ,  $\beta$  source) is delivered at 1 mm beyond the luminal surface into the vessel wall

26.09.2001 r. używano źródła kroczącego o długości 20 mm. Możliwe były 2–3 automatycznie zaprogramowane kroki źródła w balonikach centrujących o długościach odpowiednio 32 mm i 52 mm. Średnice baloników centrujących wynosiły 2,5; 3,0 i 3,5 mm oraz były dobierane na podstawie MLD w stencie (wyliczonego z ICUS).

### Stosowane leczenie

Pacjentom bezpośrednio przed zabiegiem PTCA i  $\beta$ -brachyterapii podawano dożylnie heparynę niefrakcjonowaną w dawce 100 j./kg mc. Na co najmniej 2 dni przed zabiegiem stosowano doustnie kwas acetylosalicylowy w dawce 150–300 mg/d. oraz tiklopidynę w dawce 500 mg/d. lub kłopidogrel w dawce 75 mg/d. Następnie kontynuowano podawanie tych leków przez 12 miesięcy po zabiegu.

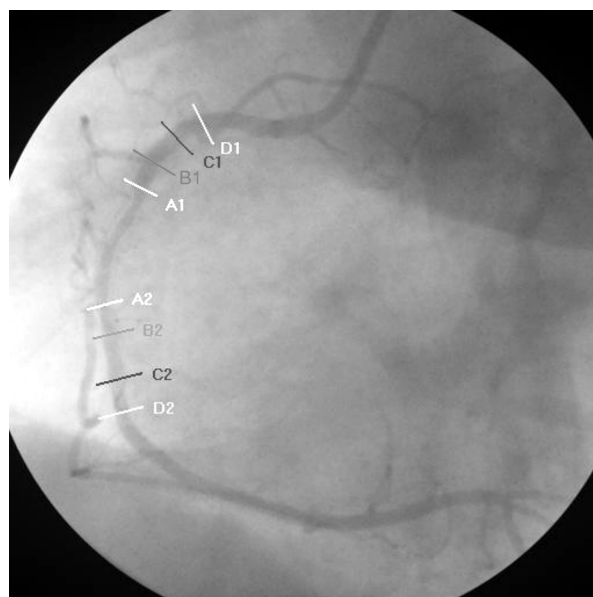
### Analiza angiograficzna

Cyfrową angiografię ilościową (QCA, *quantitative computed angiography*) przeprowadzili retrospektywnie 2 niezależni badacze, niewykonyjący zabiegów PTCA i brachyterapii. Tą metodą przeanalizowali koronarografie wykonywane bezpośrednio przed zabiegiem PTCA, bezpośrednio po zabiegu PTCA i  $\beta$ -brachyterapii oraz po 6 miesiącach. Za kryterium restenozy przyjęto zwężenie  $\geq 50\%$  średnicy światła w stencie (stentach) lub w segmencie naczynia obejmującym pozycję źródła promieniowania w trakcie zabiegu brachyterapii oraz 5-milimetrowe marginesy, licząc od proksymalnego i dystalnego końca źródła promieniowania (ryc. 2).

### Obserwacja odległa i analiza statystyczna

Badaną grupę pacjentów analizowano pod względem występowania lub niewystępowania cukrzycy oraz wpływu tej choroby na częstość angiograficznie określonej restenozy i częstość MACE. Do MACE w okresie 0–8-miesięcznej obserwacji zaliczono: 1) zgon; 2) zawał serca (zarówno z załamkiem Q, jak i bez załamka Q); 3) rewaskularyzację zwężenia poddanego uprzednio zabiegowi PTCA i  $\beta$ -brachyterapii (TLR, *target lesion revascularization*); 4) podostłą zakrzepicę stentu (w okresie 2–30 dni po zabiegu); 5) późne zamknięcie stentu (2–6 miesięcy po zabiegu). Za TLR uznano każdą interwencję w odcinku naczynia poddanego uprzednio zabiegowi PTCA i radiacji oraz w obszarze dwóch 5-milimetrowych marginesów — licząc od proksymalnego i dystalnego końca źródła promieniowania, czyli w tak zwanym segmencie analizowanym (ryc. 2).

Wyniki przedstawiono jako średnią  $\pm$  odchylenie standardowe. Dla zmiennych ciągłych do porównania między grupami użyto testu *t*-Studenta,



**Rycina 2.** Restenoza w stencie implantowanym do prawej tętnicy wieńcowej. A1–A2: segment naczynia objęty stentem; B1–B2: segment naczynia poddany rozszerzeniu za pomocą balonika; C1–C2: segment naczynia objęty źródłem promieniowania  $\beta$  (izotop  $P^{32}$ ); D1–D2: analizowany segment naczynia (marginesy 5 mm od punktów C1 i C2). Angiograficzna restenoza i rewaskularyzację powtórnego zwężenia po brachyterapii (TLR) definiowano jako zdarzenia w obrębie segmentu D1–D2

**Figure 2.** In-stent restenosis in right coronary artery. A1–A2: stent segment; B1–B2: injury segment; C1–C2: irradiation segment; D1–D2: analysis segment (5 mm margins from C1 and C2). Angiographic restenosis and target lesion revascularization were defined as events within analysis segment

dla zmiennych nominalnych — testu  $\chi^2$  lub dokładnego testu Fishera. Wieloczynnikową analizą logistyczną posłużono się w celu oceny wpływu parametrów klinicznych i angiograficznych na restenozę i MACE w okresie obserwacji. Przeżycie bez MACE analizowano za pomocą testu *log-rank*. Do wszystkich analiz statystycznych użyto systemu SPSS 9.0.0 dla Windows — wersja standardowa (SPSS Inc., Chicago, Stany Zjednoczone). Za poziom istotności przyjęto 0,05.

### Wyniki

Chorzy na cukrzycę byli starsi i częściej obserwowano u nich nadciśnienie tętnicze, ale różnice te nie były znamienne (tab. 1). Pacjenci z ISR i cukrzycą nie różnili się istotnie pod względem wyjściowych wskaźników angiograficznych od pacjen-

**Tabela 1.** Charakterystyka demograficzna i kliniczna badanych grup chorych**Table 1.** Demographic and clinical characteristics of study groups

	ISR z cukrzycą (n = 10)	ISR bez cukrzycy (n = 58)	
Wiek [lata]	62,1 ± 8,9	57,7 ± 10,3	NS
Mężczyźni	50%	72%	NS
Przebyty zawał serca	60%	62%	NS
Nadciśnienie	90%	62%	NS
Hiperlipidemia	90%	86%	NS
Palenie tytoniu	30%	28%	NS
Wskaźnik masy ciała [kg/m <sup>2</sup> ]	25,1 ± 4,1	27,5 ± 3,6	NS
Nawracająca restenoza**	40%	33%	NS

\*\* (recurrent restenosis — percent of patients with more than one in-stent restenosis before brachytherapy) nawracająca restenoza — odsetek pacjentów, u których zabieg brachyterapii wykonano z powodu więcej niż jednej restenozy w naczyniu stentowanym

tów z ISR bez cukrzycy, poza częstszą lokalizacją restenozy w prawej tętnicy wieńcowej oraz ciśniejszym zwężeniem w stencie u chorych na cukrzycę (tab. 2). Implantacja nowego stentu z powodu dyssekcji była konieczna u 1 pacjenta z ISR i cukrzycą oraz u 13 pacjentów z ISR bez cukrzycy (różnica nieznamienna). Nie stwierdzono istotnych różnic średniego wymiaru referencyjnego światła tętnicy ocenianego (ICUS) bezpośrednio po zabiegu PTCA w grupie z ISR (tab. 2). Nie obserwowano powikłań okołozabiegowych w badanych grupach. Parametry angiograficzne po 6 miesiącach wyliczono dla grupy 10 chorych na cukrzycę i 57 pacjentów bez tej choroby (u 1 osoby bez cukrzycy i bez MACE w obserwacji odległej odstąpiono od kontrolnej koronarografii).

Jak wynika z tabeli 3, nie stwierdzono różnicy w częstości restenozy i MACE u chorych na cukrzycę i bez tego schorzenia. Sześciomiesięczne przeżycie bez MACE wyniosło 80% vs. 85% (różnica nieznamienna), odpowiednio dla grup pacjentów z cukrzycą i bez niej (ryc. 3). Śmiertelność w obu grupach była niska — wystąpił tylko 1 przypadek

**Tabela 2.** Wyniki koronarografii i ultrasonografii wewnątrzwieńcowej w badanych grupach chorych z restenozą w stencie**Table 2.** Results of coronary angiography and intracoronary ultrasonography in study groups of patients with in-stent restenosis

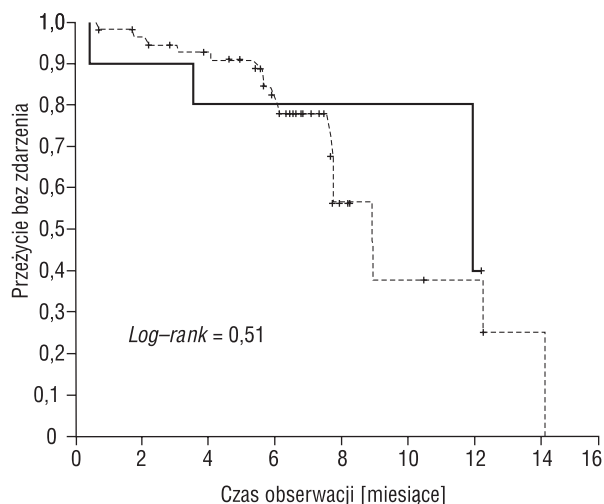
	Chorzy na cukrzycę (n = 10)	Pacjenci bez cukrzycy (n = 58)	p
<b>Lokalizacja zwężenia w stencie</b>			
gałąź międzykomorowa przednia	30%	55%	> 0,2
gałąź okalająca	10%	22%	> 0,7
prawa tętnica wieńcowa	50%	19%	0,05
pień lewej tętnicy wieńcowej	0	2%	> 1,0
żylny pomost aortalno-wieńcowy	10%	2%	> 0,3
<b>Angiografia ilościowa</b>			
Długość zwężenia [mm]	18 ± 9	22 ± 11	> 0,3
RLD przed PCI z brachyterapią [mm]	3,45 ± 0,90	3,66 ± 0,84	> 0,5
RLD po 6 miesiącach [mm]	3,20 ± 0,70	3,00 ± 0,51**	> 0,3
MLD przed PCI z brachyterapią [mm]	0,47 ± 0,41	0,68 ± 0,46	> 0,2
MLD bezpośrednio po zabiegu [mm]	2,19 ± 0,35	2,26 ± 0,52	> 0,7
MLD po 6 miesiącach [mm]	2,11 ± 1,12	1,90 ± 0,93**	> 0,5
Zwężenie tętnicy przed PCI z brachyterapią	90% ± 11%	78% ± 13%	0,017
Zwężenie tętnicy bezpośrednio po zabiegu	16% ± 16%	15% ± 12%	> 0,8
Zwężenie tętnicy po 6 miesiącach [mm]	29% ± 36%	34% ± 32%**	> 0,7
<b>Ocena ultrasonograficzna</b>			
RLD* przed PCI z brachyterapią [mm]	3,5 ± 0,9	3,7 ± 0,8	> 0,5

PCI (percutaneous coronary intervention) — przeszukna interwencja wieńcowa; RLD (reference lumen diameter) — wymiar referencyjny światła tętnicy; MLD (minimal lumen diameter in the stent) — minimalny wymiar światła naczynia w stencie; \*RLD calculated as mean lumen diameter from proximal and distal references 5 mm from the proximal and distal stent end) — RLD obliczono jako średnią referencji przed stentem i za nim (± 5 mm); \*\*n = 57

**Tabela 3.** Porównanie częstości restenozy i nowych incydentów sercowych w obserwacji 8-miesięcznej**Table 3.** Comparison of restenosis rate and major adverse cardiac events between study groups in 8-month follow-up

	Chorzy na cukrzycę (n = 10)	Pacjenci bez cukrzycy (n = 58)	
Restenoza angiograficzna*	2 (20%)	17 (30%)	NS
Zgon	1 (10%)	0	NS
Zawał serca	0	2 (3,4%)	NS
TLR — PCI	2 (20%)	12 (21%)	NS
TLR — CABG	0	2 (3,4%)	NS
Podostra zakrzepica stentu	0	0	–
Późne zamknięcie stentu	0	4 (7%)	NS
MACE	3 (30%)	20 (34%)	NS

TLR (*target lesion revascularization*) — rewaskularyzacja powtórne go zwężenia po brachyterapii; PCI (*percutaneous coronary intervention*) — przeszczona interwencja wieńcowa; CABG (*coronary artery bypass grafting*) — pomostowanie aortalno-wieńcowe; MACE (*major adverse cardiac event*) — nowe incydenty sercowe; \*(*angiographic restenosis was calculated in 10 diabetic and 57 non-diabetic patients*) restenozę oceniono angiograficznie u 10 chorych na cukrzycę i 57 pacjentów bez cukrzycy



**Rycina 3.** Krzywe Kaplana-Meiera przeżycia bez nowych incydentów sercowych (MACE) po zabiegu  $\beta$ -brachyterapii w grupie chorych na cukrzycę z restenozą w stencie (krzywa ciągła) oraz z restenozą w stencie i bez cukrzycy (krzywa przerywana)

**Figure 3.** Kaplan-Meier event-free survival curves in diabetic (continuous line) and non-diabetic (dashed line) patients after  $\beta$ -brachytherapy of in-stent restenosis

zgonu w grupie chorych na cukrzycę (nieustalona przyczyna zgonu). Nie stwierdzono żadnego przypadku podostrej zakrzepicy stentu, natomiast wystąpiły 4 przypadki (7%) późnego zamknięcia poszerzonego i napromieniowanego naczynia w grupie pacjentów bez cukrzycy. Późne zamknięcie dotyczyło wyłącznie osób z ISR w natywnej tętnicy wieńcowej i było przyczyną zawału serca z załamkiem Q u 1 pacjenta (zawał leczony zachowawczo) oraz

powodem wykonania TLR za pomocą PCI u 2 pacjentów, 1 osobę zakwalifikowano do leczenia operacyjnego. U 2 osób bez cukrzycy odnotowano zawał serca. Po 6 miesiącach MLD nie różnił się istotnie między badanymi grupami. Restenoza wystąpiła z podobną częstością w grupie chorych na cukrzycę i bez tego schorzenia: 20% vs. 30% (różnica nieznamienista). Kolejną rewaskularyzację z powodu restenozy wykonano u 2 (20%) chorych na cukrzycę i u 14 (24%) pacjentów bez cukrzycy (różnica nieznamienista). Rewaskularyzacja chirurgiczna była konieczna u 2 osób bez cukrzycy, u pozostałych wykonano kolejny zabieg PTCA, w tym u 2 pacjentów drugi zabieg  $\beta$ -brachyterapii. W sumie podczas obserwacji trwającej średnio  $6,7 \pm 2,8$  miesiąca stwierdzono 3 przypadki MACE u 3 chorych z ISR i cukrzycą oraz 20 przypadków MACE u 19 pacjentów z ISR bez cukrzycy (różnica nieznamienista).

Za pomocą wieloczynnikowej analizy logistycznej nie znaleziono żadnego wskaźnika demograficznego, klinicznego, angiograficznego lub z ultrasonografii wewnątrznaczyniowej (parametry ujęte w tab. 1 i 2), który wiązałby się z wystąpieniem restenozy lub TLR w 6-miesięcznej obserwacji. W szczególności takim wskaźnikiem nie był fakt występowania cukrzycy.

## Dyskusja

Cukrzyca, zwłaszcza leczona insuliną, z jednej strony, wzmagając odpowiedź proliferacyjną po zabiegu PCI, a z drugiej, nasilając negatywny (ujemny) remodeling tętnicy wieńcowej, niewątpliwie zwiększa częstość występowania restenozy [4, 13, 14]. Ponadto stwierdzono zwiększone ryzyko zamykania się poszerzonych za pomocą PTCA tętnic

wieńcowych u chorych na cukrzycę, co zwiększało ryzyko zgonu w obserwacji odległej [15]. Stenty istotnie zmniejszyły częstość restenozy wśród chorych na cukrzycę w porównaniu z PTCA. Jednak z rocznej obserwacji w badaniu *Aterial Revascularisation Therapy Study* (ARTS) wynika, że implantacja stentów u chorych na cukrzycę, nie zwiększając co prawda śmiertelności w porównaniu z osobami leczonymi chirurgicznie, powodowała istotny wzrost liczby kolejnych zabiegów rewaskularyzacyjnych [16]. U chorych na cukrzycę obserwuje się zwykle również więcej współistniejących chorób, takich jak nadciśnienie tętnicze, hiperlipidemia, niewydolność serca, niewydolność nerek i inne, które zwiększają śmiertelność około- i pozabiegową [17].

Pacjenci poddawani zabiegom PCI z powodu ISR przeważnie stanowią grupę większego ryzyka występowania MACE niż grupa z poszerzonymi zmianami *de novo* [18]. Oczywiście przyczyną tego zjawiska może być fakt, że znacznie większy odsetek osób z ISR w porównaniu z grupą ze zmianami *de novo* choruje na cukrzycę. W znacznej większości przypadków wzrost częstości MACE w grupie ISR jest spowodowany koniecznością wykonania kolejnego zabiegu PCI w zwężeniu docelowym [8].

Niewiele jest doniesień na temat zabiegów PCI z powodu ISR u chorych na cukrzycę, a ich wyniki są rozbieżne. W badaniu *Sr<sup>90</sup> Treatment of Angiographic Restenosis Trial* (START) ( $\beta$ -brachyterapia *vs.* placebo) u pacjentów z ISR z cukrzycą i bez tego schorzenia, leczonych za pomocą zabiegu PCI, ale bez radiacji, odnotowano zbliżony odsetek restenozy w obserwacji 8-miesięcznej [19]. Natomiast w zbiorczej analizie badań z  $\gamma$ - i  $\beta$ -brachyterapii, u pacjentów z ISR, u których zastosowano PCI z placebo, wystąpiła tendencja w kierunku wyższej częstości restenozy w grupie chorych na cukrzycę [20].

Badania nad zastosowaniem  $\gamma$ - i  $\beta$ -brachyterapii u pacjentów z ISR wykazały jednoznacznie, że wewnątrzświetłowa radiacja w istotny sposób zmniejsza kolejny nawrót zwężenia w porównaniu z placebo [9–12]. Jednak tylko w 2 wspomnianych wyżej i opublikowanych badaniach wyróżniono grupę pacjentów z ISR i cukrzycą oraz porównano wyniki brachyterapii z placebo u tych chorych, a także wyniki radiacji u chorych z ISR z cukrzycą i bez tej choroby. Podobnie jak w niniejszym badaniu, w obu poprzednich próbach analizę dotyczącą porównania chorych na cukrzycę i osób bez cukrzycy przeprowadzono retrospektywnie lub jako analizę *post hoc*.

Z uzyskanych przez autorów niniejszego artykułu danych i ich analizy wynika, że w porównywalnych klinicznie, angiograficznie i ultrasonograficznie (ICUS) 2 grupach pacjentów z ISR z cukrzycą i bez cukrzycy częstość angiograficznie określonej restenozy jest podobna, a przeżycie bez MACE w 6-miesięcznej obserwacji jest zbliżone. W szczególności cukrzyca nie okazała się w analizie wieloczynnikowej wyznacznikiem nawrotu zwężenia, co wskazuje, że u pacjentów z ISR i cukrzycą radiacja sprowadza częstość restenozy i MACE do poziomu obserwowanego u pacjentów z ISR, ale bez cukrzycy (*great equalizer*). Wyniki te są zbliżone z uzyskanymi we wspomnianych wyżej pracach [19, 20]. Jednak nadal częstość MACE w badanej grupie pacjentów mieściła się w granicach 30–34%, co uświadamia fakt, że ogólnie pacjenci z ISR po zabiegach PCI stanowią grupę wysokiego ryzyka. Dla porównania częstość MACE w zwężeniach *de novo* w randomizowanych badaniach *Belgian Netherlands Stent* (BENESTENT), *Angioplasty on Stent* i ARTS wynosiła w grupie stentowanej odpowiednio: 20% (po 7 miesiącach), 16,7% (po 6 miesiącach) i 25% (po 12 miesiącach) [21–23]. Należy jednak zauważyć, że wyniki uzyskane u pacjentów z ISR poddanych zabiegom PCI, ale bez zastosowania radiacji, są istotnie gorsze — częstość restenozy sięga 66%, MACE — 72% [11].

### Ograniczenia badania

Niniejsze badanie jest nierandomizowaną, retrospektywną analizą, a grupa chorych na cukrzycę była mała (10 osób). Tylko 2 pacjentów leczono insuliną, co mogło pozytywnie wpływać na wyniki uzyskane w grupie chorych z ISR i cukrzycą. W badaniu nie było grupy kontrolnej, to znaczy pacjentów z ISR i cukrzycą, u których wykonano powtórny zabieg PTCA, ale nie brachyterapię. Okres obserwacji był ograniczony do 6 miesięcy. Jednak obie badane grupy były porównywalne pod względem parametrów klinicznych, angiograficznych i ultrasonograficznych, a analiza wieloczynnikowa nie wykazała wpływu cukrzycy na częstość restenozy i MACE.

### Wnioski

Wyniki badania sugerują, że wewnątrzświetłową  $\beta$ -brachyterapię z zastosowaniem izotopu P<sup>32</sup> można zalecać jako skuteczną metodę leczenia pacjentów z restenozą w stencie i cukrzycą.

## Streszczenie

### Brachyterapia w leczeniu restenozy w stencie u chorych na cukrzycę

**Wstęp:** U chorych na cukrzycę w obserwacjach odległych stwierdzono zwiększone ryzyko restenozy, kolejnych rewaskularyzacji oraz zgonu po przezskórnych zabiegach interwencyjnych (PCI). Dotyczy to w szczególności osób z restenozą w stencie (ISR). Celem pracy było zbadanie skuteczności działania wewnątrzwieńcowej  $\beta$ -brachyterapii u chorych na cukrzycę z restenozą w stencie, poddanych PCI oraz porównanie z wynikami uzyskanymi u osób z ISR bez cukrzycy.

**Materiał i metody:** Grupę badaną stanowiło 68 kolejnych pacjentów z ISR, w tym 10 chorych na cukrzycę (2 z cukrzycą typu 1). Wyjściowe parametry kliniczne i angiograficzne były porównywalne u chorych na cukrzycę i bez tego schorzenia. Bezpośrednio po skutecznym PCI pacjentów poddano  $\beta$ -brachyterapii z użyciem izotopu  $P^{32}$ .

**Wyniki:** W obserwacji 6-miesięcznej u osób z ISR i cukrzycą oraz z ISR i bez cukrzycy stwierdzono zbliżone częstości restenozy rozpoznawanej angiograficznie (20% vs. 30%; NS), jak i nowych incydentów sercowych (MACE) (30% vs. 34%; NS). W analizie wieloczynnikowej nie wykazano wpływu cukrzycy na częstość restenozy i MACE.

**Wnioski:** U chorych na cukrzycę z ISR poddanych  $\beta$ -brachyterapii częstość restenozy i MACE była podobna jak w grupie osób z ISR bez cukrzycy. W świetle tych wyników wewnątrzwieńcową  $\beta$ -brachyterapię można zalecać jako skuteczną metodę leczenia chorych z ISR i cukrzycą. (Folia Cardiol. 2003; 10: 127–134)

**cukrzyca, restenoza w stencie, zabiegi przezskórnego poszerzania tętnic wieńcowych, brachyterapia wewnątrzwieńcowa**

## Piśmiennictwo

1. Kip K.E., Faxon D.P., Detre K.M. i wsp. Coronary angioplasty in diabetic patients. The National Heart, Lung and Blood Institute Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty Registry. *Circulation* 1996; 94: 1818–1825.
2. The Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI): influence of diabetes on 5-year mortality and morbidity in a randomized trial comparing CABG and PTCA in patients with multivessel disease. *Circulation* 1997; 96: 1761–1769.
3. Kastrati A., Schoemig A., Elezi S. i wsp. Predictive factors of restenosis after coronary stent placement. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1997; 30: 1428–1436.
4. Abizaid A., Kornowski R., Mintz G.S. i wsp. The influence of diabetes mellitus on acute and late clinical outcomes following coronary stent implantation. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1998; 32: 584–589.
5. Carozza J.P., Kuntz R.E., Fishman R.F., Baim D.S. Restenosis after arterial injury caused by coronary stenting in patients with diabetes mellitus. *Ann. Intern. Med.* 1993; 118: 344–349.
6. Elezi S., Schühlen H., Wehinger A. i wsp. Stent placement in diabetic versus non-diabetic patients. Six-month angiographic follow-up. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1997; 29 (supl. A): 188 (streszczenie).
7. Van Belle, Bateurs C., Hubert E. i wsp. Restenosis rates in diabetic patients: a comparison of coronary stenting and balloon angioplasty in native coronary vessels. *Circulation* 1997; 96: 1454–1460.
8. Radke P.W., Kaiser A., Frost C., Sigwart U. Outcome after treatment of coronary in-stent restenosis. *Eur. Heart J.* 2003; 24: 266–273.
9. 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; 10: 2165–2171.
10. Raizner A.E., Oesterle S.N., Waksman R. i wsp. Inhibition of restenosis with beta-emitting radiotherapy: report of the Proliferation Reduction with Vascular Energy Trial (PREVENT). *Circulation* 2000; 102: 951–958.
11. Waksman R., Bhargava B., White L. i wsp. Intracoronary beta-radiation therapy inhibits recurrence of in-stent restenosis. *Circulation* 2000; 101: 1895–1898.
12. Mintz G.S., Weissman N.J., Teurstein P.S. i wsp. Effect of intracoronary gamma-therapy on in-stent restenosis. *Circulation* 2000; 102: 2915–2918.
13. Kornowski R., Mintz G.S., Kent K.M. i wsp. Increased restenosis in diabetes mellitus after coronary interventions is due to exaggerated intimal hy-

- perplasia. A serial intravascular ultrasound study. *Circulation* 1997; 95: 1366–1369.
14. Kornowski R., Mintz G.S., Lansky A.H. i wsp. Paradoxical decreases in atherosclerotic plaque mass in insulin-treated diabetic patients. *Am. J. Cardiol.* 1998; 81: 1298–1304.
  15. Van Belle E., Ketelers R., Bauters C. i wsp. Patency of percutaneous transluminal coronary angioplasty sites at 6-month angiographic follow-up. *Circulation* 2001; 103: 1218–1224.
  16. Abizaid A., Costa M.A., Centemero M. i wsp. Clinical and economic impact of diabetes mellitus on percutaneous and surgical treatment of multivessel coronary disease patients. Insights from the ARTS Trial. *Circulation* 2001; 104: 533–538.
  17. Sobel B.E. Acceleration of restenosis by diabetes. Pathogenetic implications. *Circulation* 2001; 103: 1185–1187.
  18. Hoffman R., Mintz G.S. Coronary in-stent restenosis — predictors, treatment and prevention. *Eur. Heart J.* 2000; 21: 1739–1749.
  19. Popma J.J., Suntharalingam M., Lansky A.J. i wsp. Randomized trial of  $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$  beta-radiation versus placebo control for treatment of in-stent restenosis (START). *Circulation* 2002; 106: 1090–1096.
  20. Gruberg L., Waksman R., Ajani A.E. i wsp. The effect of intracoronary radiation for the treatment of recurrent in-stent restenosis in patients with diabetes mellitus. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002; 39: 1930–1936.
  21. Serruys P.W., de Jaeger P., Kiemeneij F. i wsp. A comparison of balloon-expandable stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary heart disease. *N. Engl. J. Med.* 1994; 331: 489–495.
  22. Witkowski A., Rużyłło W., Gil R. i wsp. A randomized comparison of elective high-pressure stenting with balloon angioplasty: six-month angiographic and two-year clinical follow-up. *Am. Heart J.* 2000; 140: 264–271.
  23. Serruys P.W., Unger F., Sousa J.E. i wsp. Comparison of coronary artery bypass surgery and stenting for the treatment of multivessel disease. *N. Engl. J. Med.* 2001; 344: 117–124.