

Perkütan Koroner Anjioplasti Sonrası Gelişen Restenozun ve Restenoza Etki Eden Faktörlerin Tedavisi

Dr. Özcan ÖZDEMİR, Dr. Ahmet Duran DEMİR, Dr. Emine KÜTÜK
Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi, Ankara

ÖZET

Oldukça yüksek başarı oranlarına sahip cerrahi dışı bir revaskülarizasyon metodu olan koroner anjioplastinin en büyük kısıtlılığı restenoz gelişimidir. Restenoza etki eden bir çok faktör vardır ve restenoz gelişim mekanizmasının anlaşılması ile bu konuda yapılan çalışmaların başarı oranları da artacaktır. Geçmişteki çalışmaların çoğunun başarısızlıkla sonuçlanmasına karşın, elde edilen sonuçlar gelecekteki tedavi modaliteleri açısından günümüzde daha iyimser bir görüş hakimdir. Günümüzde yeni gelişmeler restenozun önlenileceğini düşündürmektedir. Bu yazıda restenozun önlenmesi ve tedavisi amacıyla yapılmış çalışmalar ve bu konudaki son gelişmeler üzerinde durulmuştur. Yazıda belirtilen, bazı farmakolojik ajanlar, anjiyoplasti tekniğindeki gelişmeler, ilaç kaplı stentler ve genetik tedavi yaklaşımları restenozun önlenmesinde umut verici ilerlemelerdir. Perkütan koroner girişimlerin en önemli komplikasyonu ve sınırlaması olan restenozun önlenmesi cerrahi dışı bu revaskülarizasyon işlemlerinin çok daha etkili ve yaygın olarak kullanımına olanak sağlayacaktır. *Türk Kardiyol Dern Arş 2002; 30: 710-718*

Anahtar kelimeler: Restenoz, perkütan transluminal koroner anjioplasti, kaplı stent

İlk olarak 1978 yılında Andreas Gruentzig (1) tarafından uygulanan koroner anjioplasti, günümüze dek çok hızlı bir şekilde gelişmiş ve seçilmiş hastalarda oldukça yüksek başarı oranlarına sahip cerrahi dışı bir revaskülarizasyon şekli olmuştur. Teknolojideki büyük gelişmelere karşın bu girişimlerin en büyük kısıtlılığı "Achilles Heel", hedef damarda gelişen restenoz yani girişim yapılan segmentin lümeninde geç dönemde gelişen daralmadır.

Her ne kadar restenoz günümüzde oldukça tanıdık bir kavram olsa da, kesin ve doğru tanımı konusunda bir görüş birliği yoktur. Takiplerde gelişen anjiyografik bulgulara (anjiyografik restenoz) veya semptomların tekrar ortaya çıkması ve ölüm, non-fatal miyokard enfarktüsü, tekrar revaskülarizasyon ihtiyacı gi-

bi klinik (klinik restenoz) bulgulara dayanan değişik tanımlar mevcuttur.

National Heart, Lung and Blood Institute tarafından yayınlanan (2) anjiyografik kriterlere göre restenoz:

- 1) Anjioplasti sonrası darlığın $> \%30$ artması,
- 2) Takipte hedef damarda $\geq \%70$ stenoz gelişmesi,
- 3) Dilatasyon öncesinden $\leq \%10$ stenoz,
- 4) Anjioplasti sonrası elde edilen açıklığın $\geq \%50$ kaybı, olarak tanımlanır.

Ancak bu tanımlardan günümüzdeki çok merkezli çalışmalarda en sık olarak kullanılan anjioplasti ile elde edilen açıklığın $\%50$ 'den fazlasının kaybı veya takip anjiolarında $> \%50$ stenoz gelişmesidir.

RESTENOZUN ÖNLENMESİ

Hayvan deneylerinde başarılı bulunan bir çok anti-restenotik tedavi şekli aynı başarıyı klinik çalışmalarda gösterememiştir. Bunun en önemli nedeni hayvan deneylerinde kullanılan farmakolojik ilaç dozlarının insanlarda kullanılamamasıdır. Diğer bir neden ise hayvan deneylerinde daha çok periferik arterlerde çalışmalar yapılmış ve daha elastik iliak arterler gibi damarlar kullanılmış olmasıdır. Ayrıca insan ve hayvanlar arasında kullanılan ilaçların etkili hale gelme süreleri de farklı olabilir. Restenozun önlenmesinde denenen tedavi şekilleri şu şekilde sınıflandırılabilir:

A) Farmakolojik ajanlar: İnsanlarda yapılan çalışmalarda çeşitli farmakolojik ajanların restenozu önlemede yetersizliği olayın çok faktörlü bir hadise olduğuna bağlanmış ve birden çok etkisi olan ilaçların kullanılmasının daha etkili olabileceğini düşündürmüştür. Ayrıca diğer bir gelişmede lokal ilaç dağıtım sistemlerinin geliştirilmesidir. Bunlarda ilaçlar; a) Delikli balon kateterler; b) Polimetrik matriksler; c)

Alındığı tarih: 29 Nisan, revizyon 1 Ekim 2002
Yazışma adresi: Dr. Özcan Özdemir, 25 Mart mah. SSK Blokları
62/6 Demetevler 06200, Ankara
Tlf: (0312) 346 2031 E- posta: drozdemir75@yahoo.com

Suda çözünmeyen mikroküreler; d) Genetik olarak modifiye edilmiş endotel hücreleri ve d) Stentler aracılığıyla uygulanmaktadır.

1) Anti-trombositer ajanlar: Damar hasarı sonrası trombosit birikiminin kesin olarak gösterilmesini temel alan klinik çalışmalarda anti-trombositer ajanların akut komplikasyonları önlemedeki etkinliği gösterilmesine karşın, uzun dönem aspirin, tromboxan A2, dipiridamol, tienopiridinler ve prostasiklin kullanımını ya hiç ya da minimal anti-restenotik etkinlik göstermiştir (3-5). Daha güçlü trombosit inhibitörleri olan glikoprotein IIb/IIIa inhibitörlerinin anjioplasti (6,7) ve stent uygulaması (8) sonrası kullanımı akut ve ilk 30 gün içindeki olayları azaltırken diyabetik hastalar dışında 6 ay sonunda revaskülarizasyon gereksinimini azaltmamışlardır (6-9).

2) Antikoagülanlar: Trombüs oluşumunun düz kas hücreleri üzerindeki etkileri nedeniyle buna yönelik tedavi şekilleri denenmiş ancak işlem öncesi başlayıp 3 aya kadar devam eden standart veya düşük molekül ağırlıklı heparin uygulamalarının klinik veya anjiyografik restenozun önlenmesinde etkili olmadığı görülmüştür (10,11). Ancak Kiesz ve arkadaşları (12) dilatasyon öncesi yüksek doz enoxaparinin stent sonrası restenozu azalttığını göstermişlerdir. Yine warfarin gibi oral antikoagülanlar ile hirudin gibi direkt trombin inhibitörlerinin de restenozu önleyici etkileri yoktur (13).

3) Antienflamatuvar ilaçlar: Hidrokortizon ve non-steroidal antienflamatuvar ilaçların restenozu önleyici etkileri bulunmamıştır (14).

4) Antiproliferatif ve anti-PDGF ajanlar: Günümüzde üzerinde en fazla durulan farmakolojik ajanlar bunlardır. Hayvan modellerinde antiproliferatif etkileri saptanan bir ACE inhibitörü olan silazapril'in PTCA dan 7 gün önce başlanmasının restenozu önleyeceği iddia edilmesine (15) karşın MERCATOR çalışmasında (16) benzer etki gösterilememiştir. PARIS çalışmasında genetik olarak bir risk faktörü olduğu gösterilen ACE-DD genotipli hastalarda dahi ACE inhibitörü kullanımı stent implantasyonu sonrası restenozu azaltmamış aksine plaseboyla karşılaştırıldığında arttırdığı görülmüştür (17). Ancak VALPREST (18) çalışmasında bir anjiotensin I reseptör antagonisti olan valsartanın stent içi restenoz oranlarını plaseboya göre anlamlı olarak azalttığı bulun-

muştur. Yine colchicine (19) ile vinkristin ve aktinomisin (20) restenozu önlemede etkisiz bulunmuştur. Serotonin düz kas hücre proliferasyonunu uyarırken antagonisti olan ketanserin restenozu önlemede etkilidir (21). Ancak diğer bir serotonin antagonisti olan Bromokriptin' in aynı zamanda anti-PDGF aktivitesinin olduğu ve in vitro olarak restenozu önleyici olumlu etkileri olduğu görülmüştür (22) Mycobacterium tuberculosis tarafından salınan hayli lipofilik bir demir şelatorü olan Desferri-exochelin 772SM (D-EXO)'nin neointima oluşumunu inhibe ettiği deneysel çalışmalarda gösterilmiştir (23). Bir somatostatatin analogu olan anjiopetin ile yapılan çalışmalarda da umut verici sonuçlar alınmış, Emanuelsson ve arkadaşları (24) klinik restenozda, Eriksen ve arkadaşları (25) ise anjiyografik restenozda plasebo'ya oranla anlamlı azalma saptamışlardır. Bir PDGF reseptör blokörü olan Trepidil (triazolopyrimidine) PTCA sonrası intimal proliferasyonunun güçlü bir inhibitörüdür ve STARC (Studio Trepidil versus Aspirin nella restenosi Coronarica) çalışmasında (26) PTCA sonrası restenozu azalttığı gösterilmiştir. Ancak IVUS kullanılan TRAPIST çalışmasında (27) restenoz üzerine beklenen faydası gösterilememiştir. Antienflamatuvar etkilerinin yanı sıra düz kas hücre proliferasyonu, migrasyonu ve kollajen sentezini inhibe eden Tranilast'ın (bir antiallerjen ajan), PTCA sonrası restenozu önlediği TREAT-1 ve 2 çalışmalarında gösterilmiştir (28,29). Bir makrolid grubu antibiyotik olan rapamisin immün baskılayıcı, antiproliferatif ve düz kas hücre migrasyonunu önleyici etkilere sahiptir ve restenozun önlenmesinde umut verici görünmektedir (30). Taxol grubu ilaçlar (Paklitaxel, Docetaxel) güçlü antiproliferatif etkileri olan mikrotubul-stabilizan ajanlardır. Bu ajanların gerek stentlerle (31) gerekse delikli balon kataterleri (32) ile lokal uygulamaları sonucunda restenozu önleyebilecekleri gösterilmiştir.

5) Kalsiyum kanal blokörleri: Variant angina restenoz için bir risk faktörü olarak kabul edilir ancak diltiazem ve nifedipin ile yapılan çalışmalarda (33,34) anti-restenotik etki görülemedi. Amlodipin (35) ve nisoldipin (36) ile yapılan çalışmalarda tekrar revaskülarizasyon oranlarının azalması ilaçların güçlü anti anginal etkilerine bağlanmıştır.

6) Lipid düşürücü tedavi: Sahni ve arkadaşları (37) lovastatin kullanımının restenozu azalttığını gösterse de bu çalışmanın en büyük kısıtlılığı 6 ay sonunda

kontrol koroner anjiyografilerinin azlığıdır. Aksine Beigel ve arkadaşları (38) anjiyografik ve sintigrafik olarak lovastatinin etkisizliğini göstermişlerdir. Pravastatin ile restenozun önlediğine dair benzer bir çalışma (39) yayınlanmıştır. Ancak Bertrand ve arkadaşları (40) kolesterol düşürücü tedavinin restenoz üzerine herhangi bir etkisinin olmadığını göstermişlerdir. Yine balık yağları bir çok çalışmada (41,42) kullanılmış ve oldukça çelişkili sonuçlar elde edilmiştir; ancak hiçbir balık yağının restenozu önlediğine dair görüş birliği yoktur.

7) Diğerleri: Bir fosfodiesteraz inhibitörü olan cilostazol'un restenoz üzerine olumlu etkileri gösterilmiştir (43). Daha potent antioksidanlar olan karvedilol, E-vitamini, ve karoten gibi ajanların restenoz üzerine olumlu etkileri olmamasına karşın, probukol'un anjioplasti öncesi başlanıp 6 ay sonrasına kadar kullanıldığında restenozu ve tekrar revaskülarizasyon gereksinimini azalttığı gösterilmiştir (44). Bu etkinin yalnızca antioksidan özelliğine bağlı olmadığı bir çok diğer biyolojik etkileriyle ortaya çıktığı görülmüştür. Ancak QT üzerine olumsuz etkileri ilacın yaygın kullanımını engellemektedir.. Son dönemde yapılan bir çalışmada (45) bir nitrik oksid vericisi olan HCT- 1026 nın insanlarda restenozu önleyebileceği veya geciktirebileceği gösterilmiştir. İnsülin duyarlılığını artıran bir oral antidiyabetik ajan olan troglitazon' un tip II diabetli hastalarda stent implantasyonu sonrası neointimal doku proliferasyonunu azalttığı ve böylelikle stent içi restenoz ve tekrar revaskülarizasyonu önlediği gösterilmiştir (46). Matrix metalloproteinazlar (MMP)'in düz kas hücre proliferasyonu ve migrasyonunda rol aldıkları hayvan modellerinde gösterildikten sonra bir sentetik MMP inhibitörü olan "Batimastat" deneysel olarak kullanılmış ve restenozu önlemekte etkili olabileceğine dair veriler elde edilmiştir (47). Photopheresis organ rejeksiyonun önlenmesi için kullanılan ve T-helper hücrelerinin radyasyona maruz bırakılıp immünsupresyon yaratmayı amaçlayan bir tekniktir. Bir pilot çalışmada (48) bu teknikle PTCA sonrası restenoz oranlarının azaldığı gösterilmiştir. İşlem ile ilgili bir faktör olarak da bilgisayar yardımıyla dilatasyonun (computer assisted dilatation) el pompasına göre restenoz oranlarını istatistiksel olarak anlamlı şekilde azalttığı gösterilmiştir (49).

B) Girişimsel Tedavi: Yeni anjioplasti cihazlarının kullanılmaya başlanmasından sonra bunların reste-

noz üzerine etkilerini araştıran çalışmalar yapılmıştır. Bu cihazlar iki kategoride incelenirler;

- 1) Aterosklerotik plağı çıkartmaya yönelik cihazlar (directional, rotational ve extraction aterektomi ve excimer lazer anjioplasti)
- 2) Akut ve kronik vasküler recoil ve disseksiyonlara yönelik cihazlar (stentler).

"Angioplasty versus rotational atherectomy for treatment of diffuse in-stent restenosis" (ARTIST) çalışmasının (50) sonuçları Şubat 2002'de açıklanmış ve rotational aterektominin stent içi restenozun tekrarlanmasını önlemediğini göstermiştir. COBRA çalışmasında yüksek frekanslı rotational aterektomi ve PTCA karşılaştırılmış ve anjioplastiye kıyasla aterektominin uzun dönem sonuçları daha kötü bulunmuştur (51). Bu cihazlarla umut verici çalışmalar olsa da asıl başarıyı stent uygulaması yaratmıştır. İntrakoronar stentler ilk olarak erken dönemde damar açıklığını sağlamak amacıyla kullanıldıysa da deneysel çalışmalarla erken recoil ve geç dönemdeki remodelling'i önlediğinin gösterilmesi üzerine bu amaçla da kullanılmaya başlanmıştır. Anjioplasti ve stentlerin restenoz oranlarının karşılaştırıldığı çalışmaların iki temel taşı sayılan STRESS (52) ve BENESTENT (53) çalışmalarında işlemsel başarının yanı sıra stentli hastalarda 6 ve 12 aylık takiplerde damar açıklıkları daha yüksek ve tekrar revaskülarizasyon oranları daha düşük bulunmuştur (9,52,54). Stentlerin başarısı hem erken dönemdeki recoil'i hem de uzun dönemde remodelling'i önlemelerine dayanır. Ancak yakın dönemde sonuçları yayınlanan ADVANCE çalışmasında uzun koroner segmentlerde optimal anjioplasti sonrası stent uygulamasının restenoz oranlarını azalttığı görülse de 9 aylık dönemde istenmeyen majör kardiyak olay oranında azalma olmamıştır (55). Yine ROSETTA (56) çalışmasında diabetik hastalarda stent uygulamasının PTCA sonrası klinik olay gelişmesi oranlarında anlamlı azalma sağlanmadığı görülmüştür. Başarıyı artırmak amacıyla yeni stentler geliştirilmekte ve stentler birçok biyolojik olarak aktif madde ile kaplanmaktadır. Makrosiklik bir lakton olan ve hücre bölünmesini inhibe eden "Sirolimus" (57,58), taxol grubu ajanlar (59) bu amaçla denenen ilaçlardan bazılarıdır ve ilk sonuçlar başarılıdır. Paclitaxel analogu QP2 ile yapılan ilk klinik çalışmada IVUS ile 6. ay sonunda neointimal oluşum minimal olarak bulunmasına karşın (60)

daha sonra yapılan SCORE (Study to Compare Restenosis Rate) çalışmasında ilaç ile kaplı stent grubunda 30 günde enfarktüs ve subakut tromboz artışı görülmüş ve çalışma erken sonlandırılmıştır (61). Paclitaxel ile devam etmekte olan ve Transcatheter Cardiovascular Therapeutics'in 2001 yılı toplantısında sunulan ASPECT (Asia Paclitaxel Eluting Stents Clinical Trial)'de 6. ayda restenoz oranları ve IVUS çalışmalarında ise neointima oluşumu kontrol grubuna göre daha düşük bulunmuştur. Daha geniş çok merkezli devam etmekte olan DELIVER, PATENCY, TAXUS I-IV çalışmalarının sonuçlarının beklenmesi paclitaxel kaplı stentlerin uzun dönemdeki etkinliğinin kesin olarak belirlenmesi için gereklidir. Yine bu ajanlardan birisi olan sirolimus (rapamisin) ile kaplı stentlerle restenozun önlenilmesi, stentlerin anti-restenotik etkilerinin yanı sıra bu ilacın güçlü sitostatik etkilerine de bağlanmıştır (62). Sirolimusun etki mekanizması sadece DNA sentezini inhibe eden diğer immünsupresan ajanlardan farklıdır. Sirolimus:FKBP12 kompleksi spesifik hücre siklus düzenleyici protein, mTOR (mammalian target of rapamycin)'a bağlanarak aktivasyonunu inhibe eder (63). mTOR üzerinden sirolimus-FKBP12 kompleksi p27 konsantrasyonunu artırarak mitojenlerle stimule olan serin/threonin kinaz P70S6'yı, pRB fosforilasyonunu ve cyclin/CDK komplekslerinin inhibisyonu ile hücre siklusunun geç G1 fazından S fazına geçişte durmasını sağlar (64). Son dönemde yapılan çalışmalarda (RAVEL çalışması), sirolimus kaplı Bx VELOCITY stentlerle tedavi edilen hastalarda 4 ay sonunda neointimal hiperplazinin neredeyse tamamen önlendiği (65) ve bu etkinin 1 yıl sonunda da devam ettiği gösterilmiştir (66). Sirolimus kaplı stentlerin kullanıldığı ilk klinik çalışma olan RAVEL çalışmasında hastalar Sao Paulo (15 yavaş Grup I; 15 hızlı salınımlı Grup II) ve Rotterdam grubu (15 yavaş salınımlı Grup III) olmak üzere 3 gruba ayrılmış, 1 yılın sonunda IVUS veya koroner anjiyografi ile hiçbir hastada restenoz izlenmediği gibi 6. ve 12. aylarda yapılan IVUS incelenmesinde de neointimal hiperplazi görülmemiştir. Sirolimus kaplı stentlerle ilgili ikinci çalışma olan SIRIUS çalışması 1103 hastanın sirolimus kaplı ve saf metal Bx velocity stentlerin kullanıldığı iki grup olarak randomize edildiği çok merkezli çalışmanın 1 aylık güvenlik sonuçları AHA'nın 2001 toplantısında sunulmuş olup 9 aylık sonuçlarının Eylül 2002 de açık-

lanması beklenmektedir. Sirolimus ve paclitaxel'den daha güçlü ve sitotoksik ajan olan Actinomycin-D ile kaplı stentlerin klinik kullanımının araştırıldığı ACTION çalışmasının sonuçları da merakla beklenmektedir. Yine son dönemde yapılan bir çalışmada amorf silikon karbid ile kaplı stent uygulanan hastalar konvansiyonel stent ve yalnız PTCA uygulanan grupla karşılaştırılmış ve silikon karbid kaplı stent uygulanan hastalarda erken ve geç dönemde kardiyak istenmeyen olaylar diğer iki gruptan oldukça düşük oranda olmuştur (67). Bu çalışmanın aksine ülkemizde yapılan bir çalışmada, karbon kaplı ve kapsız MAC stentlerin uygulandığı tek damar hastalığı olan 46 hastada, stentlerin karbon ile kaplanması sistematik enflamasyon yanıtının azaltmadığı görülmüştür (68). Benzer şekilde stent içi restenozun önlenmesi amacıyla politetrafloroetilen (69), titanium-nitrik oksid (70), glikoprotein IIb-IIIa reseptör antikoru (71), tirozin kinaz inhibitörü (72), ilioprost (73) kaplı stentlerle klinik veya deneysel çalışmalar devam etmektedir. Her ne kadar RAVEL çalışmasının ACC'nin 2002 yılı 51. yıllık toplantısındaki tartışmasında sirolimus kaplı stentlerin proksimal ve distal kenarlardaki geç kayıpta azalma sağladığı gösterilse de, yine de bu ajanlarla tedavi sonrası uzun dönemde çıkabilecek komplikasyonlar tam olarak bilinmemektedir. Nitekim, brakiterapinin uygulandığı stentlerde görülebildiği gibi paclitaxel kaplı stent uygulanan bir hastada 7 ay sonrasında geç akut trombozun saptandığı bir olgu rapor edilmiştir (74).

Son dönemde gelişen yeni bir metod da "Cutting Balloon" uygulamasıdır. Bu metod 3-4 adet kesici cisim yerleştirilen balon ile lezyonun yüzeyinde derin insizyonlar yaratılmasına dayanır ve bu şekilde daha kontrollü diseksiyonlar oluşturulabilir. CAPAS çalışmasında bu teknikle PTCA grubundan daha düşük restenoz oranları elde edilmiştir (75).

C) Genetik ve restenozun önlenmesi:

Restenoz ile bir takım genetik faktörlerin yakın ilişkisi çeşitli çalışmalarla ortaya konulmuş ve bu çalışmaların doğrultusunda gen tedavisiyle restenozun önlenilebileceği kavramı öne sürülmüştür. Günümüzde oldukça popüler olan bu tedavi modalitelerinden kısaca bahsetmeden önce restenoz ile ilişkisi ortaya konmuş genlerden söz etmek yerinde olacaktır.

a) Anjiotensin konverting enzim geni 17. kromozom üzerinde yerleşmiştir ve bugüne kadar üzerinde en fazla çalışılan genidir. ACE I/D polimorfizmi PTCA sonrası restenoz ile ilişkili bulunmuştur (76,77). Yine primer PTCA sonrası restenoz, D allel homozigotlarında daha sık bulunmuştur. Japonya'da yapılan bir çalışmada DD genotipli hastalarda restenoz riskinin 4 kat fazla olduğu bulunmuştur (78). Ancak stabil olmayan (76) ve stabil (77) anjinalı hastalarda D allelinin ve I/D genotipinin restenoz riskini artırmadığı gösterilmiştir.

b) Trombosit agregasyonunda önemli yere sahip glikoprotein IIIa proteinini kodlayan gen de 17. kromozomda bulunmuştur. Bu genin en iyi bilinen polimorfizmi Pl A1/A2 polimorfizmidir ve Glanzman trombastenisi ve koroner arter hastalığı ile ilişkili bulunmuştur (79). Walter ve arkadaşları (80) Pl A2 allelini taşıyanların stent trombozu riskinin normal bireylerden 5 kat artmış olduğunu bulmuşlardır. Yine Pl A2 alleli için homozigot bireyler (çok nadirdir) için stent trombozu, ölüm ve MI riski 2.5 kat artmıştır.

c) Kollajen doku remodelling'i ve yara iyileşmesi PTCA sonrası gelişen başlıca olaylardır. Bu işlemler kısmen matrix metalloproteinazları (MMP), özellikle stromelysin tarafından düzenlenirler. Stromelysin geninin promoter bölgesindeki bir değişimin koroner girişimler sonrası restenoz gelişimi ile ilişkili olduğu REGRESS çalışmasının (81) bir alt grubunda bulunmuş ve diğer bir çalışmada da (82) bu bireylerin pravastatin ile tedavisinin plaseboya göre revaskülarizasyon ihtiyacını anlamlı olarak azalttığını göstermiştir.

d) Kolesterol düzeyleri ve restenoz gelişimi arasında direkt bir ilişki gösterilememesine karşın plazma lipitlerinin restenozda rol oynayabileceği düşünülmektedir. Ancak apolipoprotein E'yi kodlayan genin polimorfizmi ile restenoz arasındaki ilişkiyi göstermeyi amaçlayan az sayıdaki çalışmanın sonuçları da oldukça çelişkilidir (83,84).

e) Interleukin-1 (IL-1) düz kas hücre mitogenezi ve ekstrasellüler matrix üretimini düzenleyen sitokinlerden biridir. IL-1 genine ait bir allel (IL-1 RN*2) bulunmuş ve bu alleli taşıyan bireylerde restenoz gelişimi ile revaskülarizasyon ihtiyacının daha düşük olduğu görülmüştür (85).

Genetik tedavi:

1) Hücre siklus düzenleyicileri: Örneğin retinoblastoma proteinlerinin adenovirüs aracılıklı transdüksiyonu düz kas hücre proliferasyonunu durdurur (86).

2) Cytocidal gen tedavisi: DNA'ların hedeflendiği ve transkripsiyonun önlendiği yaklaşımlardır "targeted genes". Örneğin rekombinant herpes simplex virüsü sadece bölünen hücrelerde replike olarak bu hücreleri yok ederler (87).

3) Antisense nükleotidler: Antisense oligodeoxynükleotidler sentetik kısa tek sarmallı DNA molekülleri ve bu moleküllerle m- RNA'lar hedeflenerek protein sentezi inhibe edilmeye çalışılır. Hayvan deneylerinde bu şekilde düz kas hücre proliferasyonu ve neointima oluşumu önlenmektedir (88). Gen tedavisinde özellikle ACE geni hedef alınmıştır ancak ACE geninin "down regülasyon"unun amaçlandığı antisense stratejiler henüz insan çalışmalarında denenmemiştir.

Restenozun Tedavisi:

Restenotik lezyonların tedavisinde 2. PTCA oldukça güvenli ve yüksek başarı oranlarına sahiptir (89). Başarılı 2. PTCA'nın sonrasında restenoz oranları ilk PTCA'ya benzerdir (90). Ancak son dönemde stentler restenotik lezyonların tedavisinde kullanılmaktadır ve REST çalışmasında (91) Palmaz-Schatz stent ile PTCA karşılaştırılmış ve ikinci restenoz oranları stent grubunda anlamlı olarak düşük bulunmuştur. İkinci restenoz sonrası tekrar PTCA'nın etkinlik ve güvenliliği araştırılmış ve kısa dönemde başarı oranları yüksek olsa da özellikle 2. ve 3. PTCA'lar arasında 3 aydan daha kısa bir süre geçmişse restenoz oranlarının oldukça yüksek olduğu görülmüştür (92). Bu hastalar için stent gibi daha agresif tedavi şekillerinin gerekli olduğu düşünülmektedir (93). Restenoz için yüksek risk taşıyan hastalarda perkütan transmyokardial lazer revaskülarizasyon metodunun uygulandığı çalışmada (94) hastalarda restenoz oranlarının ve restenoz veya akut oklüzyon sonrası iskeminin azalmadığı bulunmuştur.

Önemli bir problemde anjiyografik olarak borderline restenoz kabul edilebilen (> %50 ve < %70 darlıklı) ancak asemptomatik hastalarda yaşanmaktadır. Revaskülarizasyon tekrar edilmese de bu hastalarda lü-

minal daralmanın zamanla gerilediği ve önemli bir kardiyak olaya yol açmadığını gösteren çalışmalar vardır (95). Bu çalışmalarda böyle hastaların takibinin anjioplastinin tekrarından daha uygun olacağı belirtilmiştir.

Yüksek işlemsel başarı oranlarına rağmen uzun dönemde restenoz, tüm çalışmalara karşı anjioplastinin en önemli komplikasyonu ve sınırlamasıdır. Restenoz çok faktörlü bir olaydır ve tek bir basamağın tedavisi klinik çalışmalarda genellikle başarısızlıkla sonuçlanmıştır. Geçmiş dönemde yaşanan tedavi alanındaki birçok başarısızlıklara karşı bu konuda büyük deneyim kazanılmış ve gelecekteki tedavi stratejilerine karşı daha iyimser bir yaklaşım ortamı oluşmuştur. Stentler ve giderek ilerleme kaydedilen bir çok ek tedavi metotları gelecekte anjioplasti sonrası restenoz için tam bir çözüm sağlanacağını düşündürmektedir.

KAYNAKLAR

1. Gruentzig AR, Senning A, Siegenthaler WE: Nonoperative dilatation of coronary artery stenosis: percutaneous transluminal coronary angioplasty. *N Engl J Med* 1979; 301: 61-8
2. Holmes DR, Vliestra RE, Smith HC, et al: Restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA): a report from the PTCA Registry of the National Heart, Lung and Blood Institute. *Am J Cardiol* 1984; 53: 77C-81C
3. Swartz L, Bourassa MG, Lesperance J, et al: Aspirin and dipyridamole in prevention of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *N Engl J Med* 1988;318:1714-19
4. Rensing BJ, Hermans WR, Vos J, et al: Luminal narrowing after percutaneous transluminal coronary angioplasty. A study of clinical, procedural, and lesional factors related to long-term angiographic outcome. *Coronary Artery Restenosis Prevention on Repeated Thromboxane Antagonism (CARPORT) Study Group. Circulation* 1993;88: 975- 85
5. Taylor RR, Gibbons FA, Cope GD, et al: Effects of low-dose aspirin on restenosis after coronary angioplasty. *Am J Cardiol* 1991;68: 874-78
6. CAPTURE investigators. Randomized, placebo-controlled trial of abciximab before and during coronary intervention in refractory unstable angina: the CAPTURE study. *Lancet* 1997; 349: 1429-35
7. EPILOG Investigators. Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade and low-dose heparin during percutaneous coronary revascularisation. The EPILOG Investigators. *N Engl J Med* 1997; 336: 1689- 96
8. ERASER Investigators. Acute platelet inhibition with abciximab does not reduce in-stent restenosis (ERASER study). The ERASER Investigators. *Circulation* 1999; 100: 799- 806
9. Lincoff AM, Califf RM, Moliterno DJ, et al: Complimentary clinical benefits of coronary-artery stenting and blockade of platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition in Stenting Investigators. *N Engl J Med* 1999; 341: 319- 27
10. Lablanche JM, NcFadden EP, Meneveau N, et al: Effect of nadroparine, a low molecular weight heparin, on clinical and angiographic restenosis after coronary balloon angioplasty: the FACT study. *Fraxiparine Angioplastie Coronnaire Transluminale. Circulation* 1997;96: 3396- 402
11. Faxon DP, Leon MB, Baim DS, et al: Low molecular weight heparin in prevention of restenosis after angioplasty. Results of Enoxaparine Restenosis (ERA) Trial. *Circulation* 1994; 90: 908- 14
12. Kiesz RS, Buszman P, Martin JL, et al: Local delivery of enoxaparine to decrease restenosis after stenting: results of initial multicenter trial: Polish- American Local Lovenox NIR Assessment study (The POLONIA study). *Circulation* 2001;103: 26-31
13. Urban P, Buller N, Fox K, Shapiro L, Bayliss J, Rickards A: Lack of effect of warfarin on the restenosis rate or on clinical outcome after balloon coronary angioplasty. *Br Heart J* 1988; 60:485- 88
14. Pepine CJ, Hirschfeld JW, MacDonald RG, et al: A controlled trial of corticosteroids to prevent restenosis after coronary angioplasty. *Circulation* 1990; 81: 1753- 61
15. Yamabe T, Imazu M, Yamamoto H, et al: Effect of cilazapril on vascular restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Coron Artery Disease* 1995;6: 573- 9
16. Faxon DP for MARCATOR study group. Effect of high dose angiotensin-converting enzyme inhibition on restenosis: final results of the MARCATOR study, a double blind, placebo-controlled trial of cilazapril. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:362-9
17. Meurice T, Bauters C, Hermant X, et al: Effect of ACE inhibitors on angiographic restenosis (PARIS): a randomized, double blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2001; 358: 757
18. Peters S, Gotting B, Trummel M, Rust H, Brattstrom A: Valsartan for prevention of restenosis after stenting of type B2/C lesions: VAL-PREST trial. *J Invasive Cardiol* 2001; 13: 98-99
19. Mueller DW, Ellis SG, Topol EJ: Colchicine and antineoplastic therapy for the prevention of restenosis after percutaneous coronary interventions. *J Am Coll Cardiol* 1991;17: 126B- 32B
20. Barath P, Arakawa K, Cao J, et al: Low dose of antitumour agents prevents smooth muscle cell proliferation after endothelial injury. *J Am Coll Cardiol* 1989;13: 252A
21. Melkert R, Violaris AG, Serruys PW: Luminal narrowing after percutaneous transluminal coronary angioplasty. A multivariate analysis of clinical, procedural and lesion related factors affecting long-term angiographic

outcome in the PARK study. Post- Angioplasty Restenosis Ketanserin. *J Invasive Cardiol* 1994; 6: 160- 71

22. Zhang Y, Cincotta AH: Inhibitory effects of bromocriptine on vascular smooth muscle cell proliferation. *Atherosclerosis* 1997;133:37-41

23. Rosenthal EA, Bohlmeyer TJ, Monnet E, et al: An iron-binding exochelin prevents restenosis due to coronary artery balloon injury in a porcine model. *Circulation* 2001; 104: 2222-7

24. Emanuelsson H, Beat KJ, Bagger JP, et al: Long-term effects of angiopeptin treatment in coronary angioplasty: reduction of clinical effects but not angiographic restenosis. *Circulation* 1995;91; 1689- 96

25. Eriksen UH, Amtorp O, Bagger JP, et al: A randomized Scandinavian trial of angiopeptin versus placebo for prevention of restenosis after coronary balloon angioplasty. *Am Heart J* 1995; 130:1-8

26. Maresta A, Balducelli M, Cantini L, et al: Trapidil (triazolopyrimidine), a platelet derived growth factor antagonist, reduces restenosis after PTCA. Results of the randomized, double blind STARC study. *Circulation* 1994; 90: 2710- 5

27. Serruys PW, Pieper W, vd Boss AA, et al: TRAPIST study: a randomized double blind study to evaluate the efficacy of trapidil on restenosis after successful elective stenting. *Circulation* 1998; 98:I-362

28. Tamai H, Katoh O, Suzuki S, et al: Impact of tranilast on restenosis after coronary angioplasty: tranilast restenosis following angioplasty trial (TREAT). *Am Heart J* 1999; 138: 968- 75

29. Tamai H, Katoh K, Yamaguchi T, et al: The impact of tranilast on restenosis after coronary angioplasty: The second tranilast restenosis following angioplasty trial (TREAT-2). *Am Heart J* 2002; 143: 506-13

30. Marx SO, Marks AR: Bench to bedside: the development of rapamycin and its application to stent. *Circulation* 2001;104: 2277-83

31. Hong MK, Kornowski R, Bramwell O, Ragheb AO, Leon MB: Paclitaxel- coated Gianturco- Roubin II (GR II) stents reduce neointimal hyperplasia in a porcine coronary in-stent restenosis model. *Coron Artery Dis* 2001; 1286: 513-5

32. Oberhoff M, Kunert W, Herdeg C, et al: Inhibition of smooth muscle cell proliferation after local drug delivery of the antimetabolic drug paclitaxel using porous balloon catheter. *Basic Res Cardiol* 2001; 96: 275- 82

33. Whitworth HB, Roubin GS, Hollman J, et al: Effect of nifedipine on recurrent stenosis after percutaneous coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1986;8:1271-6

34. O'Keefe JH, Giorgi LV, McCallister BD, Ligon RW, Hartzler GO: Does diltiazem reduce complications or restenosis after coronary angioplasty: a randomized, placebo- controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 1991;17:196B

35. Jorgensen B, Simonsen S, Endresen K, et al: Restenosis and clinical outcome in patients treated with amlodi-

pine after angioplasty: results from the Coronary Angioplasty Amlodipine Restenosis Study (CAPARES). *J Am Coll Cardiol* 2000; 35:592-99

36. Dens JA, Desmet WJ, Coussement P, et al: Usefulness of Nisoldipine for prevention of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty (results of NICOLE study). Nisoldipine in coronary artery disease in Leuven. *Am J Cardiol* 2001;87:28-33

37. Sahni R, Maniet AR, Voci G, Banka VS: Prevention of restenosis by lovastatin. *Circulation* 1989;80: II-65

38. Beigel Y, Zafrir N, Teplitzky Y, et al: The effect of lovastatin on early restenosis. *J Clin Pharmacol* 1995;35:599-605

39. Yui Y, Kawai C, Hosoda S: Pravastatin (mevalotin) restenosis trial after percutaneous transluminal coronary angioplasty. Cholesterol reduction rate determines the restenosis rate. *Ann N Y Acad Sci* 1995; 748: 208- 16

40. Bertrand ME, McFadden EP, Fruchart JC, et al: Effect of pravastatin on angiographic restenosis after coronary balloon angioplasty. The PREDICT Trial Investigators. Prevention of Restenosis by Elisor after Transluminal Coronary Angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:863-69

41. Reis GJ, Boucher TM, Sipperly ME, et al: Randomized trial of fish oils for prevention of restenosis after coronary angioplasty. *Lancet* 1989:177-81

42. Leaf A, Jorgensen MB, Jacobs AK, et al: Do fish oils prevent restenosis after coronary angioplasty? *Circulation* 1994;90:2248- 57

43. Take S, Matsutani M, Ueda H, et al: Effect of cilastazol in preventing restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am J Cardiol* 1997; 79: 1097-99

44. Yokoi H, daida H, Kuwabara Y, et al: Effectiveness of an antioxidant in preventing restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty: the Probuocol Angioplasty Restenosis trial. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:855-62

45. Maffia P, Ianora A, Sorrentino R, et al: Beneficial effects of NO- releasing derivative of flurbiprofen (HCT-1026) in rat model of vascular injury and restenoses. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22: 263-7

46. Takagi T, Yamamuro A, Tamita K, et al: Impact of troglitazone on coronary stent implantation using small stents in patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2002;89: 318-22

47. Lovdahl C, Thyberg J, Hultgardh-Nilsson A: The synthetic metalloproteinase inhibitor batimastat suppresses injury- induced phosphorylation of MAP kinase ERK1/ERK2 and phenotypic modification of arterial smooth muscle cells in vitro. *J Vasc Res* 2000; 37: 345-54

48. Bisaccia E, Klainer AS, Gonzalez J, et al: Feasibility of photopheresis to reduce the occurrence of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty: a clinical pilot study. *Am Heart J* 2001; 142: 461-5

49. Unverdorben M, Glaeser P, Degenhardt R, Rippin G, Berthold HK, Vallbracht C: Controlled balloon infla-

tion reduces long- term restenosis after PTCA. *J Invasive Cardiol* 2001; 13: 774- 81

50. vom Dahl J, Dietz U, Haager PK, et al: Rotational atherectomy does not reduce recurrent in-stent restenosis: results of the angioplasty versus rotational atherectomy for treatment of diffuse in-stent restenosis trial (ARTIST). *Circulation* 2002;105: 583-8

51. Dietz U, Rupprecht HJ, ikinci O, et al: Angiographic analysis of immediate and long term results of PTCR vs. PTCA in complex lesions (COBRA study). *Catheter Cardiovasc Interv* 2001; 53: 359- 67

52. Fischman DL, Leon MB, Baim DS, et al: A randomized comparison of coronary-stent placement and balloon angioplasty in treatment of coronary artery disease. Stent Restenosis Study Investigators. *N Engl J Med* 1994;331:496-501

53. Serruys P, de Jaegere P, Kiemeneij F, et al: A comparison of balloon- expandable- stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. *Benestent Study Group. N Engl J Med* 1994; 331: 489-95

54. Savage MP, Fischman DL, Schatz RA, et al: Long-term angiographic and clinical outcome after implantation of a balloon- expandable stent in the native coronary circulation. *Palmaz- schatz stent Study Group. J Am Coll Cardiol* 1994; 24: 1207-12

55. Serruys PW, Foley DP, Suttorp MJ, et al: A randomized comparison of the value of additional stenting after optimal balloon angioplasty for long coronary lesions: final results of the additional value of NIR stents for treatment of long coronary lesions (ADVANCE) study. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 393-9

56. Huynh T, Eisenberg MJ, Deligonul U, et al: Coronary stenting in diabetic patients: Results from the ROSETTA registry. *Am Heart J* 2001; 142: 960-4

57. Rensing BJ, Vos J, Smits PC, et al: Coronary stenosis elimination with sirolimus eluting stent: first European human experience with 6-month angiographic and intravascular ultrasonic follow-up. *Eur Heart J* 2001;22: 2125-30

58. Poon M, Badimon JJ, Fuster V: Overcoming restenosis with sirolimus: from alphabet soup to clinical reality. *Lancet* 2002;359: 619-22

59. Yasuda S, Nogochi T, Gohda M, et al: Local delivery of low dose docetaxel, a novel microtubule polymerizing agent, reduces neointimal hyperplasia in a balloon injured rabbit iliac artery model. *Cardiovasc Res* 2002; 53: 481-6

60. Grube E, Gerkans U, Rowold S, et al: Inhibition of in-stent-restenosis the quanam drug eluting polymer stent: two year follow-up. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 19

61. Grube E, Hauptmann K, Colombo A, et al: SCORE trial interim safety results; despite efficacy, late stent thrombosis with the QuaDDS-QP2 stent. Program and abstracts of the American College of Cardiology 51st Annual meeting; March 17- 20, 2002; Atlanta, Georgia. Abstract 823-4

62. Gonzales J, Harris T, Childs G, et al: Rapamycin blocks il-2i driven t-cell cycle progression while preserving t cell survival. *Blood Cells Mol Dis* 2001;27:572-85

63. Roque M, Reis ED, Cordron- Cardo C, et al: Effect of p27 deficiency and rapamycin on intimal hyperplasia: in vivo and vitro studies using a p27 knockout mouse model. *Lab Invest* 2001;81:895-903

64. Roque M, Cordon- Cardo C, Fuster V, et al: Modulation of apoptosis, proliferation and p27 expression in a porcine coronary angioplasty model. *Atherosclerosis* 2000;153:315-22

65. Sousa JE, Costa MA, Abizaid A, et al: Lack of intimal proliferation after implantation of sirolimus coated stents in human coronary arteries. A quantitative coronary angiography and three-dimensional intravascular ultrasound study. *Circulation* 2001;103: 192-5

66. Sousa JE, Costa MA, Abizaid A, et al: Sustained suppression of neointimal proliferation by sirolimus-eluting stents. *Circulation* 2001;104:2007-11

67. Kalnins U, Erglis A, Dinne I, Kumsars I, Jegere S: Clinical outcomes of silicon carbide coated stents in patients with coronary artery disease. *Med Sci Monit* 2002 Feb;8:PI8-PI12

68. Tayfun E, Korkmaz ME, Müderrisoğlu H, et al: Stentlerin Karbon ile Kaplanması Sistemik İnflamatuvar Yanıt Üzerine Etkili mi? *Türk Kardiyol Dern Arş* 2002;30: 218- 22

69. Baldus S, Köster R, Elsner M, et al: Treatment of aortocoronary vein graft lesions with membrane-covered stents. A multicenter surveillance trial. *Circulation* 2000;102:2024- 27

70. Windecker S, Mayer I, Pasquale GD, et al: Stent coating with titanium-nitric oxide for reduction of neointimal hyperplasia. *Circulation* 2001; 104: 928- 33

71. Aggarwal RK, Ireland DC, Azrin MA, et al: Antithrombotic potential of polymer-coated stents eluting platelet glycoprotein IIb IIIa antibody. *Circulation* 1996; 94: 3311- 17

72. Yamawaki T, Shimokawa H, Kozai T, et al: Intramural delivery of a specific tyrosine kinase inhibitor with biodegradable stent suppresses the restenotic changes of the coronary artery in pigs in vivo. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 780- 6

73. Alt E, Haehnel I, Beilharz C, et al: Inhibition of neointima formation after experimental coronary artery stenting. *Circulation* 2000; 101: 1453- 8

74. Liistro F, Colombo A: Late acute thrombosis after paclitaxel eluting stent implantation. *Heart* 2001; 86:262-4

75. Izumi M, Tsuchikane E, Funamoto M, et al: Final results of CAPAS trial. *Am Heart J* 2001;142: 782-9

76. Kaski JC, Zhang Y, Calvino R, et al: Angiotensin-converting enzyme insertion/deletion polymorphism and restenosis after coronary angioplasty in unstable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1996;77: 875-7

77. Hamon M, Amant C, Baueters C, et al: Dual determination of angiotensin- II type 1 receptor genotypes as

- predictors of restenosis after coronary angioplasty. *Am J Cardiol* 1996;78:679-81
78. **Ohishi M, Fujii K, Minamino T, et al:** A potent genetic risk factor for restenosis [letter]. *Nat Genet* 1993;5:324-5
79. **Weiss EJ, Bray PF, Tayback M, et al:** A polymorphism of a platelet glycoprotein receptor as an inherited risk factor for coronary thrombosis. *N Engl J Med* 1996;334:1090-4
80. **Walter DH, Schachinger V, Elsner M, Dimmeler S, Zeiher AM:** Platelet glycoprotein IIIa polymorphism and risk of coronary stent thrombosis. *Lancet* 1997;350: 1217-9
81. **Jukema JW, Bruscke AV, van Boven AJ, et al:** Effects of lipid lowering by pravastatin on progression and regression of coronary atherosclerosis. The Regression Growth Evaluation Statin Study (REGRESS). *Circulation* 1995; 91: 2528-40
82. **de Maat MPM, Jukema JW, Zwindermann AH, et al:** Effect of the stromelysin promoter on efficacy of pravastatin in coronary atherosclerosis and restenosis. *Am J Cardiol* 1999;83: 852-6
83. **Damaraju S, Yu QT, Safavi F, Marian AJ:** Apolipoprotein epsilon 4 is not a genetic risk factor for coronary artery disease or restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am J Cardiol* 1995;75:1181-3
84. **van Bockxmeer FM, Mamotte CD, Gibbons FR, Taylor RR:** Apolipoprotein epsilon 4 homozygosity- a determinant of restenosis after coronary angioplasty. *Atherosclerosis* 1994;110: 195-202
85. **Kastrati A, Koch W, Berger PB, et al:** Protection against restenosis from an interleukin-1 receptor antagonist gene polymorphism in patients treated with coronary stenting. *J Am Coll Cardiol* 2000;35: 326A-328A
86. **Claudio PP, Fratta L, Farina F, et al:** Adenoviral RB2/p130 gene transfer inhibits smooth muscle cell proliferation and prevents restenosis after angioplasty. *Circ Res* 1999;85: 1032-9
87. **Agema WRP, Jukema JW, Pimstone SN, Kastelein JJP:** Genetic aspects of restenosis after percutaneous coronary interventions. *Eur Heart J* 2001; 22: 2058-74
88. **Simons M, Edelman ER, Dekeyser JL, Langer R, Rosenberg RD:** Anti-sense c-myc oligonucleotides inhibit intimal arterial smooth muscle cell accumulation in vivo. *Nature* 1992; 359: 67-70
89. **Williams DO, Gruentzig AR, Kent KM, Kelsey SF, To T:** Efficacy of repeat percutaneous transluminal coronary angioplasty for coronary restenosis. *Am J Cardiol* 1984;53:32-5C
90. **Dimas AP, Grigera F, Arora RR, et al:** Repeat coronary angioplasty as treatment for restenosis. *J Am Coll Cardiol* 1992;19:1310-4
91. **Erbel R, Haude M, Hoeppe HW, et al:** Restenosis Stent (REST) study: randomized trial comparing stenting and balloon angioplasty for treatment of restenosis after balloon angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1996; 139A
92. **Tan KH, Sulke N, Taub N, Karani S, Sowton E:** Efficacy of a third coronary angioplasty for a second restenosis: short-term results, long-term follow-up, and correlates of a third restenosis. *Br Heart J* 1995,73:327-33
93. **Teirstein PS, Massullo V, Jani S, et al:** A randomized, clinical trial of radiation therapy to reduce restenosis following coronary stenting- early results. *J Am Coll Cardiol* 1996;15A
94. **Stone GW, St Goar FG, Taussig A, Power JA, Kossinski E, Shawl F:** First experience with hybrid percutaneous transmyocardial laser revascularization and angioplasty in patients with lesions at high risk for restenosis. Results of a phase I feasibility study. *Am Heart J* 2001; 142: 679- 83
95. **Mehta VY, Jorgensen MB, Raizner AE, et al:** Spontaneous regression of restenosis: an angiographic follow-up. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:696-702