

Применение фотодинамической терапии при патологии сосудистой стенки

Ефремова Ю. Е., Соболева Г. Н., Карпов Ю. А., Тарарак Э. М.

ФГБУ РКНПК МЗ РФ, Москва ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» МЗ РФ

Абстракт

В обзоре рассматривается возможность использования фотодинамической терапии при патологии сосудистой стенки. Описывается механизм действия фотодинамической терапии. Приведены результаты исследований по применению фотодинамической терапии для лечения атеросклеротических поражений сосудистой стенки и рестеноза на экспериментальных животных и результаты клинических испытаний данного метода у человека.

Ключевые слова: фотодинамическая терапия, фотосенсибилизатор, атеросклеротическая бляшка, рестеноз, атеросклероз.

Application of photodynamic therapy in the pathology of the vascular wall

Ephremova Yu. E., Soboleva G. N., Karpov Yu. A., Tararak E. M.

Russian Cardiology Research Complex

Abstract

Authors consider the possibility of using photodynamic therapy for the treatment of diseases of the vascular wall. The mechanisms of photodynamic therapy are described. The results of studies on the treatment of primary atherosclerosis and restenosis in experimental animals with photodynamic therapy and clinical trial results of this method in humans.

Keywords: photodynamic therapy, photosensitizer, atherosclerotic plaque, restenosis, atherosclerosis.

Заболевания сердечно-сосудистой системы являются ведущей причиной смертности, как в России, так и в других странах [1, 2]. Морфологической основой этих заболеваний, в большинстве случаев, являются атеросклеротические поражения артериальной стенки. В последнее время были достигнуты существенные успехи в определении морфо-патогенетических аспектов заболевания и профилактике атеросклероза. Однако остается много нерешенных проблем в диагностике и патофизиологическом лечении этого заболевания.

С точки зрения клинического прогноза наиболее опасными поражениями сосудистой стенки, являются так называемые нестабильные атеросклеротические бляшки (АСБ). Было показано, что именно нестабильные АСБ являются наиболее частой причиной развития острого коронарного синдрома и мозгового инсульта [3-5]. Эти поражения характеризуются рядом морфологических особенностей, основными из которых являются наличие в АСБ большого количества клеток воспаления (макрофагов, моноцитов, лимфоцитов), тонкой фиброзной покрышки и крупного атеронекротического ядра [6-8]. В настоящее время для диагностики атеросклеротических поражений сосудистой стенки применяются различные неинвазивные и инвазивные методики, такие как ультразвуковое дуплексное сканирование сосудов, магнитно-резонансная томография, коронароангиография и др. Однако, неинвазивного метода, который давал бы полную характеристику морфологического и функциональ-

ного состояния АСБ в настоящее время не существует. Современные поиски в области диагностики ведутся в направлении получения такой возможности для выявления нестабильных АСБ. Это позволило бы значительно усилить профилактическую составляющую в терапии сердечно-сосудистых заболеваний.

Для решения задачи по выявлению функционального состояния артерий в областях атеросклеротических поражений весьма перспективными могут оказаться диагностические методы, базирующиеся на регистрации флуоресценции. Одним из таких методов является флуоресцентная спектроскопия, которая основана на измерении *in vivo* спектров флуоресценции введенных в организм веществ — фотосенсибилизаторов. Эта методика используется с 60-х годов прошлого века, в основном, в онкологической практике и основана на селективном накоплении фотосенсибилизатора в определенных тканях, в том числе и в атеросклеротически измененной сосудистой стенке [9-12]. Результаты этих исследований говорят о том, что метод, разработанный на основе регистрации спектров флуоресценции фотосенсибилизатора, накопившегося в АСБ, может стать перспективным для диагностики атеросклероза.

Селективное накопление фотосенсибилизатора в участках атеросклеротически измененной сосудистой стенки также может быть использовано и для лечения атеросклероза при помощи фотодинамической терапии (ФДТ). Этот метод активно



применяется в медицинской практике для лечения онкологических заболеваний, когда при помощи ФДТ устраняются опухолевые клетки. При ФДТ атеросклероза будет происходить гибель наиболее метаболически активных клеток, таких например, как макрофаги, которые, по сравнению с другими клетками АСБ, в большей степени накапливают фотосенсибилизатор. Можно предположить, что уменьшение количества этих клеток в АСБ будет способствовать ослаблению или предотвращению дальнейшего развития патологического процесса в сосудистой стенке. Поэтому данный подход мог бы стать одним из перспективных методов, для регулирования клеточного состава атеросклеротически измененной сосудистой стенки.

В настоящее время уже имеются данные, полученные с использованием экспериментальных животных моделей, по успешному применению ФДТ для предотвращения или уменьшения атеросклеротических поражений и интимальной гиперплазии [13,14]. На основании этих экспериментальных данных были проведены и первые клинические исследования по лечению пациентов с поражением артерий, которые также продемонстрировали положительные результаты [15-17].

Механизм действия фотодинамической терапии

Данная методика основана на том, что определенные клетки организма обладают способностью накапливать фотосенсибилизирующее вещество. Последующее локальное воздействие на клетки, содержащие фотосенсибилизатор, низкоинтенсивным неионизирующим, нетепловым лазерным облучением определенной длины волны, которая соответствует особенностям поглощения фотосенсибилизатора, приводит к фотохимической реакции [18,19]. В результате этой реакции фотосенсибилизатор переходит в короткоживущее возбужденное состояние. В этом состоянии фотосенсибилизатор может вступать в два типа реакций – непосредственно с кислородом клетки с образованием синглетного O_2 , и с тканевым субстратом (мембранами и макромолекулами), что приводит к их окислению и появлению свободных радикалов [20]. Активные формы кислорода и свободные радикалы оказывают цитотоксическое действие на клетки. Происходит ингибирование транспортных систем мембраны клетки, таких как Na^+/K^+ -АТФ-за, изменение свойств митохондрий, аппарата Гольджи, эндоплазматического ретикула и лизосом [14,21]. В конечном итоге эти процессы приводят к гибели клетки путем апоптоза или некроза. Короткий период полураспада (0.6×10^{-6} сек) и минимальное расстояние диффузии ($0.1 \mu m$) синглетного кислорода и других активных медиаторов обеспечивает локальное воздействие в участке проведения ФДТ [21]. Одним из самых важных преимуществ ФДТ является возможность

локального воздействия, т.к. обычно происходит деградация только тех структур, которые непосредственно накопили фотосенсибилизатор [22]. Это свойство позволяет проводить дальнейшие поиски в направлении применения этого метода для лечения патологии сосудистой стенки.

Использование ФДТ при патологии сосудистой стенки в настоящее время носит, в основном, экспериментальный характер и еще не нашло широкого клинического применения в связи с рядом нерешенных проблем. Было выполнено множество исследований ФДТ атеросклероза и рестеноза на различных экспериментальных моделях, а также выполнялись единичные клинические исследования при рестенозах у людей. Полученные в ходе этих работ обнадеживающие результаты создали предпосылки для дальнейшего изучения возможности успешного применения этого метода при патологии сосудистой стенки в клинической практике.

ФДТ атеросклеротических поражений сосудистой стенки

В большинстве работ, выполненных в данной области на разных экспериментальных моделях, было продемонстрировано, что ФДТ атеросклеротически измененных участков сосудистой стенки приводит к регрессии поражения. Так, в большинстве исследований на кроликах с экспериментальным атеросклерозом, было выявлено увеличение просвета артерии после применения ФДТ с использованием различных фотосенсибилизаторов [23-30]. Схожие данные были получены и на мини-свиньях с экспериментальным атеросклерозом, у которых также было показано значительное уменьшение толщины атеросклеротической бляшки после использования ФДТ [31,32].

Что касается методов доставки лазерного света к месту облучения, то в первых работах на кроликах это было выполнено на продольно вскрытой аорте после лапаротомии. В дальнейшем, с появлением эндоваскулярных технологий, для доставки света стало использоваться оптоволокну введенное внутрь сосуда. Для достижения оптимального результата для каждой конкретной модели и класса фотосенсибилизатора проводился подбор дозы и длительности облучения. Следует особо отметить, что при использовании стандартных методик лазерного облучения после проведения ФДТ на экспериментальных животных с применением эндоваскулярных технологий частота развития сосудистых осложнений, таких как тромбоз, аневризма, разрыв стенки сосуда, оказалась минимальной.

Результаты всех этих исследований свидетельствуют об уменьшении площади АСБ после проведения ФДТ, однако, они не отвечают на вопрос, за счет каких биологических реакций происходит это уменьшение? Ответ на этот вопрос был впервые получен в исследованиях Hayase и Woodburn и соавт. [33]. Где было показано, что после проведения ФДТ экспериментальных атеросклеротических пораже-

ний бедренных артерий у кроликов помимо уменьшения размера атероматозного ядра отмечалось значительное снижение количества макрофагов в АСБ. В дальнейшем сходные данные были получены и в других работах, где изучалось влияние ФДТ на атеросклеротически измененные подвздошные и сонные артерии кроликов. Было показано значимое уменьшение площади АСБ, главным образом за счет снижения в ней количества макрофагов и уменьшения избыточной пролиферации гладкомышечных клеток [24,34].

Таким образом, результаты исследований по применению ФДТ при экспериментальном атеросклерозе свидетельствуют об уменьшении объема АСБ при использовании этого метода. Однако все имеющиеся работы в этой области были выполнены на животных, сосуды и АСБ которых значительно отличаются по морфологическому и биохимическому строению от таковых у человека.

ФДТ при рестеноотическом поражении артерий

Процесс формирования рестеноза – это результат комплексного репаративного ответа на повреждение сосудистой стенки. Основной причиной формирования рестеноотического поражения является миграция медиальных гладкомышечных клеток в интиму сосуда, где они пролиферируют и образуют участки гиперплазии. В кардиологической практике проблема рестеноотического поражения стала особенно актуальной после появления эндоваскулярных вмешательств, таких как баллонная ангиопластика и стентирование сосудов. Значительные успехи по снижению частоты позднего внутривенного рестеноза были достигнуты после введения в клиническую практику стентов с лекарственным покрытием [35] в сочетании с длительным применением двойной антиагрегантной терапии. Однако, несмотря на все достижения современной медицины, проблема формирования и лечения рестенозов для длительного поддержания оптимального размера просвета сосуда все еще остается актуальной.

В настоящее время в литературе имеется достаточно данных по успешному применению ФДТ для предотвращения или уменьшения интимальной гиперплазии при использовании экспериментальных моделей рестеноза животных. Известно, что эффективное применение ФДТ в моделях рестеноза базируется на селективной элиминации гладкомышечных клеток, формирующих очаги интимальной гиперплазии.

В исследованиях *in vitro* на культуре гладкомышечных клеток было показано, что после проведения ФДТ снижается уровень миграции и пролиферации этих клеток. Показано также, что ФДТ существенно снижает митотическую активность гладкомышечных клеток в культурах, полученных как из атеросклеротических поражений,

так и из нормальной артериальной стенки. При этом эффект ФДТ на элиминацию гладкомышечных клеток, выделенных из атеросклеротических поражений, был более выражен по сравнению с нормой [36]. Аналогичное ингибирование роста клеток после проведения ФДТ наблюдалось в культуре гладкомышечных клеток, выделенных из венозных шунтов [37]. Можно предположить, что вышеописанные эффекты, индуцированные ФДТ, показанные на культуре, могут оказывать благоприятное влияние и на процесс ремоделирования сосудов *in vivo*, уменьшая вероятность развития рестеноза.

В работах, проведенных на экспериментальных животных, также была подтверждена способность ФДТ предотвращать формирование рестеноза. Большинство этих исследований в качестве модели формирования рестеноза использовали баллонную денудацию интимы артерии, а в некоторых случаях у животных предварительно индуцировали атеросклероз. Так, в экспериментах на крысах было показано, что ФДТ позволяет существенно снизить степень выраженности рестеноза или даже предотвратить его формирование [13,38-41]. Подобные исследования были выполнены и на кроликах, где также было продемонстрировано ингибирование гиперплазии интимы после применения ФДТ [42,43]. На более крупных лабораторных животных – свиньях, на которых более доступно проведение эндоваскулярных манипуляций, были получены сходные результаты, указывающие на ингибирование гиперплазии интимы и ее уменьшение после ФДТ [44-47]. В одной из таких работ оценивалось действие интракоронарной ФДТ на атеросклеротически измененные артерии свиней, после проведения баллонной ангиопластики или стентирования. Гистоморфологический и иммуногистохимический анализ тканей оперированных артерий выявил значительное уменьшение толщины интимы и увеличение площади просвета сосуда в группе ФДТ по сравнению с контролем. Как при использовании баллонной ангиопластики, так и при стентировании была продемонстрирована полная реэнтотелизация сосуда [37]. Хорошая реэнтотелизация после ФДТ была показана и в других исследованиях [36]. Эти результаты являются особенно важными, так как формирование отсроченного рестеноза после стентирования связывают, в основном, с недостаточной реэнтотелизацией внутренней поверхности стента.

Развитие рестенозов наблюдается также и в венозных трансплантатах. Так, при лечении ишемической болезни сердца, после операции аортокоронарного шунтирования, в некоторых случаях, как в шунте, так и на участке анастомоза, происходит образование гиперплазированной интимы. При изучении эффектов ФДТ на модели венозного шунта у крысы было показано, что ФДТ вызывала уменьшение степени гиперплазии интимы преимущественно в пределах венозного шунта. Тогда как на участке анастомоза эффект ФДТ на формирование неоинтимы был незначительным [48].

ФДТ при лечении патологии сосудистой стенки у человека

Данные о применении фотодинамического воздействия для лечения поражения сосудистой стенки у человека немногочисленны. В одном из таких исследований у больных с атеросклерозом артерий нижних конечностей проводилась клиническая оценка и изучение переносимости ФДТ под контролем ангиографии и внутрисосудистого ультразвукового исследования (ВСУЗИ) [15]. При этом использовали фотосенсибилизатор «Антрин». В исследование было включено 47 пациентов с атеросклерозом артерий нижних конечностей, с лодыжечно-плечевым индексом $\leq 0,85$, которым было выполнено 47 процедур фотоангиопластики. Наблюдение за пациентами, включая проведение клиничко-диагностического обследования и повторной ангиографии с применением ВСУЗИ, проводилось в течение 1-го месяца. Было показано, что процент стеноза после проведения фотоангиопластики уменьшился в среднем на 4%, а лодыжечно-плечевого индекс увеличился на 3,6%. Клинически улучшение отмечалось у 29 (62%) пациентов, у 17 больных (36%) изменений не было и у 1-го пациента (2%) отмечалось умеренное ухудшение клинической симптоматики. При этом увеличение лодыжечно-плечевого индекса достоверно коррелировало с улучшением клинических симптомов. Больные хорошо переносили лечение, были отмечены лишь незначительные побочные эффекты в виде преходящих парестезий и кожной сыпи. Значимых сосудистых осложнений, связанных с проведением фотоангиопластики, таких как тромбоз, диссекция, эмболия, перфорация и др., выявлено не было. К сожалению, в структуре данного исследования не предусматривалось оценки долгосрочного прогноза.

В другом исследовании проводилась оценка эффективности и безопасности фотоангиопластики с применением фотосенсибилизатора «Антрин» у пациентов с коронарным атеросклерозом [16]. В исследование было включено 80 пациентов со стенозами коронарных артерий $\geq 50\%$, которым ранее не проводилась ангиопластика со стентированием. Фотосенсибилизатор «Антрин» вводился пациентам внутривенно за 18-24 часа до проведения процедуры. Внутрикоронарное облучение проводилось после баллонной вазодилатации, но до имплантации стента. Помимо ангиографического контроля, выполнялось внутрисосудистое ультразвуковое исследование. Фотоангиопластика была сделана 76 пациентам. В результате было показано, что процедура фотоангиопластики удовлетворительно переносилась, значимых сосудистых осложнений, связанных с облучением, выявлено не было. После введения «Антрина» отмечались кожные реакции, у одного пациента развилась вы-

раженная аллергическая реакция, потребовавшая введения кортикостероидных препаратов. К сожалению, оценка ангиографических исходов, таких как формирования рестенозического поражения, и долгосрочное наблюдение в данном исследовании также не проводилось.

Было выполнено исследование эффектов фотоангиопластики у пациентов с атеросклерозом артерий нижних конечностей, у которых имелся рестеноз после ранее проведенной ангиопластики [17]. В исследование было включено 7 пациентов, которым от 2 до 6 месяцев назад была выполнена ангиопластика артерий нижних конечностей, после которой возник клинически значимый рестеноз или окклюзия. В данном исследовании в качестве фотосенсибилизатора использовалась 5-аминолевуленовая кислота, после введения которой проводилась баллонная ангиопластика пораженного сегмента, и облучение соответствующего участка артерии. Контрольное обследование с применением ультразвукового дуплексного сканирования проводилось через сутки, 1, 3 и 6 месяцев, также через 6 месяцев выполнялась ангиография. В результате было показано, что процедура фотоангиопластики не сопровождалась возникновением осложнений. Не наблюдалось появления клиники перемежающийся хромоты. Через 6 месяцев при ангиографии в трех случаях не было выявлено признаков рестеноза, у трех пациентов выявлялся рестеноз порядка 25% и у двух пациентов – 40%. Что касается побочных эффектов после введения фотосенсибилизатора, то у одного пациента отмечалось транзиторное повышение печеночных ферментов, у другого возникла тошнота и транзиторная эритема лица. Эти побочные эффекты были умеренно выражены и прошли самостоятельно.

Таким образом, имеющиеся данные по применению фотоангиопластики при поражениях сосудистой стенки у человека не многочисленны и не дают информации о долгосрочном прогнозе. Однако на основе имеющихся результатов можно сделать вывод о том, что фотоангиопластика удовлетворительно переносится и не сопровождается возникновением ангиографических осложнений.

Резюмируя вышеизложенные факты можно сделать заключение о том, что имеющиеся литературные данные, полученные с использованием экспериментов *in vitro*, животных моделей, и ограниченные результаты фотоангиопластики у людей создают предпосылки для дальнейшего изучения возможности применения этого метода для диагностики и лечения сосудистых патологий. Несмотря на то, что приведенные результаты являются хорошей предпосылкой для разработки методов ФДТ атеросклеротических поражений артериальной стенки, необходимы дальнейшие исследования безопасности и эффективности ее применения у человека.

Список литературы.

1. Оценкова Е.В. Смертность населения от сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации в 2001-2006 гг. и пути по ее снижению. *Кардиология*. 2009;2:62-72.
2. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM et al. Heart disease and stroke statistics – 2011 Update: A report from the American Heart Association. *Circulation* 2011;123:e18–e209.
3. Shab PK, Forrester JS. Pathophysiology of acute coronary syndromes. *Am J Cardiol* 1991;68(Suppl C):16C–23C.
4. Shab PK. Mechanisms of plaque vulnerability and rupture. *J Am Coll Cardiol* 2003;41 (4 suppl S):15S–22S.
5. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature* 2002;420(6917):868–874.
6. Falk E, Shab PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation*. 1995;92:657-671.
7. Lovett JK, Redgrave NE, Rothwell PM. A Critical Appraisal of the Performance, Reporting, and Interpretation of Studies Comparing Carotid Plaque Imaging With Histology. *Stroke*. 2005;36:1091-1097.
8. Casscells W, Naghavi M, Willerson JT. Vulnerable Atherosclerotic Plaque: A Multifocal Disease. *Circulation*. 2003;107:2072-2075.
9. Yamaguchi S, Tsuda H, Takemori M et al. Photodynamic therapy for cervical intraepithelial neoplasia. *Oncology*. 2005;69:110-116.
10. Delettre E, Brault D, Bruneval P et al. In vitro uptake of dicarboxylic porphyrins by human atheroma. Kinetic and analytical studies. *Photochemistry and Photobiology*. 1991;54(2):239-246.
11. Gonschior P, Erdemci A, Gerbeuser F et al. Fluorescence microscopic and histologic analysis of photosensitizer uptake in human atherosclerotic lesions. *Lasers in Medical Science*. 1993;8:289-295.
12. Pollock ME, Eugene J, Hammer-Wilson M, et al. Photosensitization of Experimental Atheromas by Porphyrins. *J Am Coll Cardiol*. 1987;9:639-646.
13. LaMuraglia GM, ChandraSekar NR, Flotte TJ et al. Photodynamic therapy inhibition of experimental intimal hyperplasia: acute and chronic effects. *J Vasc Surg* 1994;19:321-331.
14. LaMuraglia GM, Schiereck J, Heckenkamp J et al. Photodynamic therapy induces apoptosis in intimal hyperplastic arteries. *Am J Pathol* 2000; 157: 867-875.
15. Stanley G Rockson, Kramer P, et al. Photoangioplasty for Human Peripheral Atherosclerosis. *Circulation*. 2000;102:2322-2324.
16. Kereiakes DJ, Szymiszewski AM, Wabr D Et al. Phase I Drug and Light Dose-Escalation Trial of Motexafin Lutetium and Far Red Light Activation (Phototherapy) in Subjects With Coronary Artery Disease Undergoing Percutaneous Coronary Intervention and Stent Deployment. *Circulation*. 2003;16:108(11):1310-1315.
17. Jenkins MP, Buonaccorsi GA, Raphael M et al. Clinical study of adjuvant photodynamic therapy to reduce restenosis following femoral angioplasty. *British Journal of Surgery* 1999;86:1258-1263.
18. Гельфонд М.Л. Фотодинамическая терапия в онкологии. *Практическая онкология*. 2007;8(4):204-210.
19. Castano AP, Demidova TN, Hamblin MR. Mechanisms in photodynamic therapy: part one – photosensitizers, photochemistry and cellular localization. *Photodiag. Photodynam. Ther*. 2004;1:279-293.
20. Ma J, Jiang L. Photogeneration of singlet oxygen (1O_2) and free radicals ($Sen^{\bullet-}$, $O_2^{\bullet-}$) by tetrabrominated hypocrelin B derivative. *Free Radic. Res*. 2001;35:767-777.
21. Henderson B, Dougherty T. How does photodynamic therapy work? *Photochem. Photobiol*. 1992;55:145–157.
22. Moan J, Berg K. The photodegradation of porphyrins in cells can be used to estimate the lifetime of singlet oxygen. *Photochem. Photobiol*. 1991;53:549-553.
23. Litvack F, Grundfest WS, Forrester JS et al. Effects of hematoporphyrin derivative and photodynamic therapy on atherosclerotic rabbits. *Am J Cardiol*. 1985;56:667-671.
24. Peng C, Li Y, Liang H, et al. Detection and photodynamic therapy of inflamed atherosclerotic plaques in the carotid artery of rabbits. *Journal of Photochemistry and Photobiology*. 2011;102: 26–31.
25. Katoh T, Asahara T, Naitoh Y et al. In vivo intravascular laser photodynamic therapy in rabbit atherosclerotic lesions using a lateral direction fiber. *Lasers. Surg. Med*. 1997;20(4):373–381.
26. Amemiya T, Nakajima H, Katoh T et al. Photodynamic Therapy of Atherosclerosis Using YAG-OPO Laser and Porphimer Sodium, and Comparison With Using Argon-Dye Laser. *Jpn Circ J*. 1999;63:288 –295.
27. Saito T, Hayashi J, Kawabe H, et al. Photodynamic Treatment for Atherosclerotic Plaques of the Rabbit Abdominal Aorta by the Laparoscopic Approach Using a Pheophorbide Derivative. *Med. Electron Microsc*. 1996;29(3-4):137-144.
28. Tang G, Hyman S, Schneider Jb et al. Application of photodynamic therapy to the treatment of atherosclerotic plaques. *Neurosurgery*. 1993;32(3):438-43.
29. Neave V, Giannotta S, Hyman S, et al. Hematoporphyrin uptake in atherosclerotic plaques: therapeutic potentials. *Neurosurgery*. 1988;23(3):307-312.
30. Kwon OC, Yoon HJ, Kim KH et al. Fluorescence Kinetics of Protoporphyrin-IX Induced from 5-ALA. Compounds in Rabbit Post-balloon Injury Model for ALA-Photoangioplasty. *Photochemistry and Photobiology*. 2008;84:1209–1214.
31. Hsiang YN, Todd ME, Bower RD. Determining Light Dose for Photodynamic Therapy of Atherosclerotic Lesions in the Yucatan Miniswine. *Journal of Endovascular Surgery*. 1995;2 (4):365–371.
32. Hsiang YN, Crespo MT, Machan LS, et al. Photodynamic therapy for atherosclerotic stenoses in Yucatan miniswine. *Can J Surg*. 1994;37(2):148-152.
33. Hayase M, Woodbum KW, Perltroth J, et al. Photoangioplasty with local motexafin lutetium delivery reduces macrophages in a rabbit post-balloon injury model. *Cardiovasc. Res*. 2001;49(2):449-455.



34. Waksman R, Pauline E, McEwan, et al. PhotoPoint Photodynamic Therapy Promotes Stabilization of Atherosclerotic Plaques and Inhibits Plaque Progression. *J Am Col Cardiol* 2008;52:1024-1032.
35. Sousa JE, Costa MA, Abizaid AC, et al. Sustained suppression of neointimal proliferation by sirolimus-eluting stents: one-year angiographic and intravascular ultrasound follow-up. *Circulation*. 2001;104:2007-2011.
36. Adili F, Statius van Eps RG, Karp SJ, et al. Differential modulation of vascular endothelial and smooth muscle cell function by photodynamic therapy of extracellular matrix: novel insights into radical-mediated prevention of intimal hyperplasia. *J Vasc Surg*. 1996;23:698-705.
37. Waksman R, Leitch IM, Roessler J. Intracoronary photodynamic therapy reduces neointimal growth without suppressing re-endothelialisation in a porcine model. *Heart*. 2006;92:1138-1144.
38. Nyamekye I, Anglin S, McEwan J, et al. Photodynamic Therapy of Normal and Balloon-Injured Rat Carotid Arteries Using 5-Amino-Levulinic Acid. *Circulation*. 1995;91:417-425.
39. Nyamekye I, Buonaccorsi G, McEwan J, et al. Inhibition of intimal hyperplasia in balloon injured arteries with adjunctive phthalocyanine sensitised photodynamic therapy. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 1996;11(1):19-28.
40. Nagae T, Louie AY, Aizawa K, et al. Selective targeting and photodynamic destruction of intimal hyperplasia by scavenger-receptor mediated protein-chlorin e6 conjugates. *J Cardiovasc Surg*. 1998;39(6):709-715.
41. Adili F, Statius van Eps RG, LaMuraglia GM. Significance of Dosimetry in Photodynamic Therapy of Injured Arteries: Classification of Biological Responses. *Photochemistry and Photobiology*. 1999;70(4):663-668.
42. Visonà A, Angelini A, Gobbo S, et al. Local photodynamic therapy with Zn(II)-phthalocyanine in an experimental model of intimal hyperplasia. *Journal of Photochemistry and Photobiology*. 2000;57:94-101.
43. Wakamatsu T, Saito T, Hayashi J, et al. Long-term inhibition of intimal hyperplasia using vascular photodynamic therapy in balloon-injured carotid arteries. *Med Mol Morphol*. 2005;38:225-232.
44. Gonschior E, Vogel-Wiens C, Goetz AE, et al. Endovascular catheter-delivered photodynamic therapy in an experimental response to injury model. *Basic Res Cardio*. 1997; 192:310-319.
45. Jenkins MP, Buonaccorsi GA, Mansfield R, et al. Reduction in the response to coronary and iliac artery injury with photodynamic therapy using 5-aminolaevulinic acid. *Cardiovascular Research*. 2000;45:478-485.
46. Jenkins MP, Buonaccorsi GA, MacRobert A, et al. Intra-arterial photodynamic therapy using 5-ALA in a swine model. *European journal of vascular and endovascular surgery*. 1998;16(4):284-291.
47. Gonschior P, Gerbeuser E, Fleuchaus M, et al. Local Photodynamic Therapy Reduces Tissue Hyperplasia in an Experimental Restenosis Model. *Photochemistry and Photobiology*. 1996;64(5):758-763.
48. LaMuraglia GM, Klyachkin ML, Adili F, et al. Photodynamic therapy of vein grafts: suppression of intimal hyperplasia of the vein graft but not the anastomosis. *J Vasc Surg* 1995;21:882-890.