

Osobitosti kliničkih karakteristika bolesnika sa stenozom unutar stenta

Pleše, Jakov

Master's thesis / Diplomski rad

2019

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:737312>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-11**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Jakov Pleše

**Osobitosti kliničkih karakteristika bolesnika sa
stenozom unutar stenta**

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2019.

„Ovaj diplomski rad izrađen je na Zavodu za kardiologiju Klinike za unutarnje bolesti KB Merkur, Zagreb pod vodstvom doc. dr. sc. Tomislava Letilovića i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2018./2019“.

KRATICE

PCI	perkutana koronarna intervencija (engl. <i>percutaneous coronary intervention</i>)
PTCA	perkutana transluminalna koronarna angioplastika (engl. <i>percutaneous transmural coronary artery angioplasty</i>)
KB	klinička bolnica
BMS	čisti metalni stent (engl. <i>bare metal stent</i>)
DES	stent koji otpušta lijek (engl. <i>drug-eluting stent</i>)
CABG	premoštenje koronarne arterije (engl. <i>coronary artery bypass graft</i>)
STEMI	infarkt miokarda sa ST elevacijom (engl. <i>ST-elevation myocardial infarction</i>)
DEB	balon koji otpušta lijek (engl. <i>drug-eluting balloon</i>)
ISR	restenoza unutar stenta (engl. <i>in-stent restenosis</i>)
IM/MI	infarkt miokarda (engl. <i>myocardial infarction</i>)
EES	stent koji otpušta everolimus (engl. <i>everolimus-eluting stent</i>)

SADRŽAJ

SAŽETAK

SUMMARY

1. UVOD	1
2. HIPOTEZA	7
3. CILJEVI RADA	7
4. ISPITANICI I METODE.....	8
5. REZULTATI	9
6. DISKUSIJA.....	16
7. ZAKLJUČCI	21
8. ZAHVALE	22
9. LITERATURA	23
10. ŽIVOTOPIS.....	32

SAŽETAK

Osobitosti kliničkih karakteristika bolesnika sa stenozom unutar stenta

Jakov Pleše

In-stent restenoza (ISR) predstavlja veliki problem u pacijenata nad kojima je provedena PCI. Čak u do 30% pacijenata ISR se prezentira kao infarkt miokarda. U ovo retrospektivno istraživanje uključeno je 1768 ispitanika nad kojima je izvršena PCI u KB Merkur od 2014. do 2018. godine, a koji su podijeljeni u 2 skupine ovisno o tome je li PCI-om tretirana ISR ili neka druga lezija. Skupine su proučavane kako bi se pronašle razlike u kliničkim parametrima koji su dosad istraživani kao rizični čimbenici za ISR (dijabetes, hipertenzija, hiperlipidemija, pušenje, IM u anamnezi, CABG u anamnezi), kao i razlike u proceduralnim parametrima same intervencije (broj žica, balona i stentova, duljina trajanja fluoroskopije, količina kontrasta i uporaba DEB). Statistički značajne razlike između skupine s ISR i skupine bez ISR uočene su za hiperlipidemiju (98,85% naspram 88,11%; $p=0,002$), IM (54,02% naspram 38,63%; $p=0,004$), pušenje (16,09% naspram 25,77%; $p=0,043$), broj stentova (79,31% ISR skupine nije imalo ugrađen niti jedan stent, dok je 64,17% skupine bez ISR imalo ugrađen jedan stent; $p<0,001$), broj žica (u 93,10% ISR skupine naspram 69,53% skupine bez ISR korištena je 1 žica uvodnica; $p<0,001$), broj balona (kod 37,78% ISR skupine naspram 21,08% skupine bez ISR korišteno je 2 balona; $p<0,001$), duljina trajanja fluoroskopije (8 minuta naspram 11 minuta i 37 sekundi; $p=0,007$), količina kontrasta (127,32mL, naspram 151,9mL; $p=0,002$) i uporaba DEB-a (68,97% naspram 6,58%).

Ključne riječi: in-stent restenoza, rizični čimbenici, perkutana koronarna intervencija

SUMMARY

Specificities of clinical characteristics of patients with in-stent restenosis

Jakov Pleše

In-stent restenosis (ISR) represents a major problem in patients who underwent PCI. Up to 30% of ISR patients present as myocardial infarction. This retrospective study included 1768 patients who underwent PCI in The Merkur Clinical Hospital between 2014 and 2018 and who were separated in two groups based on whether PCI was used to treat ISR or some other lesion. It examined the two groups in order to identify the differences in clinical parameters that were in previous studies investigated as risk factors for ISR (diabetes, hypertension, hyperlipidaemia, smoking, IM, CABG in anamnestic history), as well as the differences in some procedural parameters (number of guide wires, balloons and stents, duration of fluoroscopy, amount of contrast, use of DEBs). Statistically significant difference between ISR and non-ISR group was observed for hyperlipidaemia (98,85% as opposed to 88,11%; $p=0,002$), MI (54,02% compared to 37,63%; $p=0,004$), smoking (16,09% compared to 25,77%; $p=0,043$), number of stents (79,31% of the ISR group had 0 stents implanted, whereas 64,17% of the non-ISR group had 1 stent implanted; $p=0,000$), number of wires (93,10% of the ISR group, as opposed to 69,53% of the non-ISR group were treated by using 1 wire; $p<0,001$), number of balloons (2 balloons were used in 37,78% of the ISR group compared to 21,08% in the non-ISR group; $p<0,001$), duration of fluoroscopy (8 minutes compared to 11 minutes and 37 seconds; $p=0,007$), amount of contrast (127,32mL compared to 151,9mL; $p=0,002$) and use of DEBs (68,97% compared to 6,58%).

Key words: in-stent restenosis, risk factors, percutaneous coronary intervention

1. UVOD

1.1. Perkutana koronarna intervencija (PCI)

1.1.1. Povijest

Povijest PCI-a usko je vezana uz razvoj kateterizacije srca. Godine 1927. Werner Forssmann, pionir u području kateterizacije srca, izveo je prvu intervenciju takve vrste u bolnici Eberswald u Njemačkoj unijevši urinarni kateter putem lijeve kubitalne vene u desno srce uz popraćivanje intervencije fluoroskopijom. Cournand i Richards reproducirali su cijeli postupak i, zajedno s Forssmannom, 1956. godine dobili Nobelovu nagradu za medicinu (1). Andreas Grüntzig, možda i najzaslužnija osoba za razvoj PCI-a, 1977. izvodi prvu koronarnu angioplastiku. Izvođenje prve samostalne perkutane koronarne intervencije iste godine označava početak modernog doba interventne kardiologije (2). Idući veliki pomak postignut je 1986. godine, kada su Puel i Sigwart ugradili prvi intrakoronarni stent čime je u budućnosti došlo do smanjene incidencije restenoza (3). Početkom 2000-ih otkriće i primjena stentova obloženih lijekovima dodatno umanjuje pojavu restenoza. Najnoviji, bioresorbirajući stentovi pokazuju potencijal da u budućnosti postanu najzastupljenija vrsta stentova, no dodatna istraživanja potrebna su za potvrdu toga potencijala (4).

1.1.2. Definicija i opis metode

PCI je minimalno invazivna metoda koja se koristi za ponovno otvaranje koronarnih krvnih žila čiji lumen je smanjen kao posljedica nakupljanja plaka na njihovim stijenkama. Za uspješno izvođenje PCI-a neophodna je koronarografija. Pristup žilama izvodi se radijalnim ili femoralnim putem (5). Žica vodilja unosi se kroz

iglu duž koje se prvo uvodi kateter s kontrastom, a potom i kateteri koji nose balon i/ili stent. Cijela metoda nadzire se putem fluoroskopa (5–7). Lumen koronarnih krvnih žila može se otvarati putem balona, kada govorimo o PTCA-u (perkutana transluminalna koronarna angioplastika, engl. *percutaneous transmura coronary artery angioplasty*) ili samo angioplastici, odn. postavljanjem stenta, što je danas uvrješena metoda radi niže incidencije restenoze u odnosu na PTCA (6,8). Stent je metalni mrežasti podupirač koji se postavlja u lumen krvne žile na mjestu suženja sa svrhom dugoročne revaskularizacije. Iako danas postoje samošireći stentovi, zasad je utvrđeno da oni dovode do povećanja učestalosti restenoze (9) pa je trenutno najzastupljenija uporaba balona kao medijatora u postavljanju stenta na područje suženja. Ovisno o tome jesu li obloženi lijekovima ili ne, stentovi se dijele na čiste metalne stentove (BMS, engl. *bare metal stents*) i na stentove koji otpuštaju lijekove (DES, engl. *drug eluting stents*). BMS, kao što im samo ime kaže, nisu obloženi tvarima, dok su DES obloženi antiproliferativnim lijekovima, uglavnom rapamicinom ili paklitakselom sa svrhom suzbijanja in-stent restenoze (10).

1.1.3. Indikacije za PCI

Prema smjericama Europskog kardiološkog društva za 2018. godinu, indikacije za PCI ovise o tome javlja li se u pacijenta stabilna angina pektoris, akutni koronarni sindrom bez ST elevacije ili akutni koronarni sindrom sa ST elevacijom (11)

1.1.3.1. Stabilna angina pektoris i asimptomatska ishemija

Indikacije u slučaju stabilne koronarne bolesti perzistencija su simptoma i daljnja progresija bolesti.

Tablica 1. Smjernice za revaskularizaciju pacijenata sa stabilnom anginom pectoris i asimptomatskom ishemijom. Modificirano prema: Neumann F-J, Sousa-Uva M, 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization (2019., (11)).

Progresivnost CAD-a (anatomski ili funkcionalno)		Razred	Dokazi
Progresija	Lijevostrana bolest sa stenozom većom od 50%	I	A
	Proksimalna LAD stenoza veća od 50%	I	A
	Dvožilna ili trožilna bolest sa stenozom > 50% i LVEF < 35 %	I	A
	Velika razina ishemija detektirana funkcionalnim testiranjem (>LV)	I	B
	Posljednja nezačepljena koronarna žila s stenozom većom od 50%	I	C
Simptomi	Hemodinamski signifikantna stenoza u prisutnosti limitirajuće angine bez reakcije na medikamentnu terapiju	I	A

1.1.3.2. Akutni koronarni sindrom bez ST elevacije

Intervencija se radi unutar 2 sata od prezentacije simptoma kod pacijenata s akutnim zatajenjem srca, hemodinamijskom nestabilnošću, anginom refrakternom na lijekove, životno ugrožavajućim aritmijama ili nekim drugim znakom jake ishemije. PCI je indiciran unutar 24 sata od prezentacije simptoma kod pacijenata s barem jednim visokorizičnim kriterijem (visok troponin, GRACE > 140, dinamične ST/T promjene) dok je unutar 72 sata od prezentacije simptoma indiciran ukoliko je kod pacijenta prisutan barem jedan od kriterija umjerenog rizika (dijabetes, bubrežno zatajenje, GRACE > 109 i <140, kongestivno srčano zatajenje) ili ukoliko pacijent ima rekurentne simptome (11).

1.1.3.3. Akutni koronarni sindrom sa ST elevacijom

Kod infarkta miokarda sa ST elevacijom, osnovni cilj je reperfuzija na području trombom okludirane koronarne arterije. Primarna PCI, definirana kao intervencija u

slučaju STEMI-a bez prethodne fibrinolize i izvršena unutar 12 sati od početka simptoma, pokazuje superiornost u odnosu na samu fibrinolitičku terapiju (11,12).

Tablica 2. Smjernice za primarnu PCI kod infarkta s elevacijom ST spojnice. Modificirano prema: Neumann F-J, Sousa-Uva M, 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization (2019., (11)).

Preporuke	Razred	Dokazi
Reperfuzijska terapija indicirana je svim pacijentima s početkom simptoma unutar 12 sati od intervencije koji uz to imaju perzistentnu ST elevaciju	I	A
U odsutnosti ST elevacije, primarna PCI indicirana je svima s ishemijskim simptomima suspektim na infarkt miokarda koji uz to imaju jedan od navedenih kriterija: -hemodinamska nestabilnost ili kardiogeni šok -rekurentna ili perzistirajuća bol u prsima koja ne reagira na medikamentnu terapiju -životno ugrožavajuće aritmije -akutno zatajenje srca -rekurentne dinamične promjene ST segmenta i T vala	I	C
Primarna PCI preferira se nad fibrinolizom ukoliko je izvediva unutar zadanih vremenskih okvira	I	A
U pacijenata kod kojih je prošlo više od 12 sati od pojave simptoma, PCI je i dalje indicirana u slučaju daljnjeg trajanja simptoma, hemodinamske nestabilnosti i životnougrožavajućih aritmija	I	C
Treba razmisliti o provođenju primarne PCI kod pacijenata s kasnim (12-48 sati) simptomima	IIa	B

1.2. In-stent restenoza (ISR)

Restenoza nakon postavljanja stenta je, uz trombozu u stentu, jedna od dviju velikih skupina ishemijskih komplikacija nakon PCI-a (13). Prema definiciji razlikujemo angiografsku ISR i kliničku ISR. Angiografska ISR je koronarnom angiografijom prikazano suženje >50% stentiranog područja krvne žile koje uključuje i do 5 mm rubnog područja s obje strane stenta (14,15). Klinička ISR, uz navedene, mora uključivati i barem jedan od sljedećih simptoma: simptome rekurentne angine, objektivne znakove ishemije (EKG), frakcijsku rezervu protoka <0.80. Također, za dijagnozu kliničke ISR može biti dovoljan i angiografski prikaz suženja lumena na

stentiranom području >70% bez prisutnosti ikakvih kliničkih simptoma (16). Incidencija restenoze razlikuje se ovisno o vrsti stenta: kod BMS-a ona se pojavljuje u 20-40% (17,18) slučajeva dok se kod pacijenata s postavljenim DES-om pojavljuje u oko 10% slučajeva (19–21).

1.2.1. Etiologija i klasifikacija ISR-a

ISR je progresivna pojava koja počinje nekoliko sati nakon ozlijeđivanja stijenke prilikom postavljanja stenta i većinski je završena 6-8 mjeseci nakon intervencije (22). Smatra se da je neointimalna hiperplazija glavni uzrok ISR-a. Neointimalna hiperplazija javlja se kao posljedica oštećenja tunice intime koronarne žile nitima (engl. *struts*) stenta. Oštećeni endotel ostavlja fibrozni dio tunike intime izložen brojnim cirkulirajućim trombocitima koji mu adheriraju i pomoću trombina formiraju tromb što, uz pomoć brojnih faktora rasta koje proizvode proinflammatory mononuklearni makrofazi, pridonosi hiperplaziji u intimi (22,23). Nadalje, osim oštećenja *intime* nitima, sama sila ekspanzije stenta oštećuje sve slojeve koronarne žile, što dovodi do migracije glatkih mišićnih stanica iz tunike medije i miofibroblasta iz tunike adventicije u intimu. Glatke mišićne stanice, potpomognute cirkulirajućim faktorima rasta i mitogenima secerniranim iz proinflammatory stanica, glavni su sekretori vanstaničnog matriksa čija produkcija postepeno sužava lumen žile (22,24,25). Uz neointimalnu hiperplaziju, vrijedi spomenuti i neoaterosklerozu kao proces koji posljedično može dovesti do trombotskih incidenata i ISR-a (26,27). Smatra se da ona nastaje jer nepotpuno regenerirani endotel nema snažne međustanične spojeve, što povećava permeabilnost endotelnog sloja za lipoproteinske čestice i time omogućava njihov ulaz i nakupljanje u subendotelijalnom vezivu. Sami lijekovi iz DES-ova usporavaju regeneraciju endotela i time pospješuju

progresiju neoateroskleroze, pa se, sukladno tome, ona češće javlja kod DES-ova nego kod BMS-ova (23,28).

Najčešće korištena klasifikacija restenoze je ona po Mehranu (14,29):

1. fokalna ISR: duljina lezije ≤ 10 mm unutar stenta, na mjestu preklapanja stentova ili proksimalno odnosno distalno od stenta, ili kombinacija tih mjesta tzv. multifokalna ISR
2. difuzna ISR: duljina lezije ≥ 10 mm unutar stenta, ne prelazi rubove stenta
3. difuzna proliferativna ISR: duljina lezije ≥ 10 mm i prelazi rubove stenta
4. ISR s totalnom okluzijom i TIMI 0 protokom

Jedan od glavnih doprinosa DES-ova bio je smanjenje broja difuznih i proliferativnih stenoza. Naime, angiografski izgled restenoza kod BMS-ova i DES-ova različit je. Kod DES-ova restenoza je uglavnom fokalna (incidencija 83%), monofokalna ili multifokalna, s pretežnim pojavljivanjem unutar stenta dok se na rubovima stenta javljaju rijetko (30).

1.2.2. Terapija ISR

Danas se za tretman ISR lezija preporučuju DES druge generacije npr. stent obložen everolimusom (EES, engl. *everolimus-eluting stent*) ili baloni obloženi lijekom (DEB, engl. *drug-eluting balloons*). Klinički i angiografski pokazatelji najbolji su nakon tretmana s EES, dok je prednost DEB-a u tome što se ne stavlja dodatan sloj stenta koji može oštetiti žilu (23).

2. HIPOTEZA

Hipoteza ovoga istraživanja jest da su kliničke karakteristike pacijenata i proceduralni parametri PCI različiti kod pacijenata koji su tretirani PCI-om radi ISR od karakteristika i parametara kod pacijenata tretiranih PCI-om radi dugih lezija.

3. CILJEVI RADA

Opći cilj rada je, na temelju obrađenih podataka, utvrditi učestalost PCI-a rađenih radi tretmana ISR lezije u odnosu na ukupan broj rađenih PCI-a. Među specifičnim ciljevima rada jest ocijeniti postoji li statistički značajna razlika dobi odnosno spola te sljedećih kliničkih karakteristika pacijenata:

- dijabetes
- hipertenzija
- hiperlipidemija
- pušenje
- infarkt miokarda u anamnezi
- CABG u anamnezi

i proceduralnih parametara PCI:

- broj žica, balona i stentova
- duljina trajanja fluoroskopije
- količina kontrasta
- uporaba DEB

između pacijenata tretiranih radi ISR i onih tretiranih radi drugih vrsta lezija.

4. ISPITANICI I METODE

4.1. Ispitanici i selekcija ispitanika

Provedeno je retrospektivno istraživanje u koje su uključeni bolesnici kojima je učinjena perkutana koronarna intervencija u periodu između 2014. i 2018. godine na zavodu za kardiologiju Klinike za unutarnje bolesti KB Merkur. ISR definirala se kao angiografska ISR, tj. koronarnom angiografijom potvrđeno >50% suženje prethodno revaskulariziranog područja. Pacijenti su podijeljeni u 2 skupine: oni tretirani PCI-om radi ISR i oni tretirani radi bilo koje druge lezije.

4.2. Statistička analiza

Rezultati su prikazani tabelarno i grafički. Vrijednosti su zapisane u apsolutnom broju, odnosno broju slučajeva za koje je vrijednost poznata ili izmjerena (N), kao i postotku. Za određene vrijednosti korišteni su medijan (Med), srednja vrijednost (M), minimalna i maksimalna vrijednost (Min/Maks) i standardna devijacija (SD). Mann-Whitney U test koristio se za utvrđivanje dobne razlike među muškarcima i ženama, Mann-Whitney U i hi-kvadrat test korišteni su prilikom ocjene razlika u parametrima između 2 skupine ispitanika. Razina statističke značajnosti postavljena je na vrijednost od 0,05. Za statističku analizu korišten je program Tibco Statistica v13.4

5. REZULTATI

U istraživanju je promatrano ukupno 1768 pacijenata kojima je urađen PCI, među njima 1258 muškaraca (71,19%) te 510 žena (28,81%). Najmlađi bolesnik imao je 37 godina, a najstariji 92 godine. Medijan dobi iznosio je 65 godina.

Tablica 3. Dobna distribucija bolesnika.

Parametar	N	M ± SD	Med	Min	Maks
Dob [g]	1768	65,16 ± 9,42	65	37	92

Dob se statistički značajno razlikovala prema spolu ispitanika ($p < 0,001$; Mann Whitney U test), a razlike su prikazane u donjoj tablici. Iz podataka u tablici vidljivo je da su žene bile statistički značajno starije od muškaraca.

Tablica 4. Distribucija dobi prema spolu.

Spol	N	M ± SD	Med	Min	Maks
ž	508	67,02 ± 9,68	68	37	92
m	1258	64,41 ± 9,21	64	38	89

Promatrani ispitanici prošli su intervenciju na odjelu u periodu od siječnja 2014. do prosinca 2018. godine. Broj intervencija 2014. godine iznosio je 366 (20,75%), dok je 2018. godine on iznosio 306 (17,35%). Najveći broj intervencija, ukupno 391

(22,17%), zabilježen je 2016. godine, dok je za 2018. godinu zabilježen najmanji broj intervencija.

Tablica 5. Distribucija intervencija po godini izvođenja.

Godina	N	%
2014	366	20,75
2015	323	18,31
2016	391	22,17
2017	378	21,43
2018	306	17,35

5.1. Analiza parametara povezanih s pacijentom i proceduralnih parametara

Za ispitanike je bio poznat veći broj kliničkih parametara. Tablica 6. prikazuje udio ispitanika s pozitivnom anamnezom za svaki od parametara. Iz tablice je razvidno da ukupno 1676 pacijenata s hipertenzijom u anamnezi zauzimaju vrlo visok udio među svim pacijentima koji su prošli intervenciju (94,90%). Slična je situacija i s pacijentima s hiperlipidemijom u anamnezi, kojih je ukupno 1571 (88,96%).

Tablica 6. Postotak ispitanika s pozitivnom anamnezom.

Parametar	N	%
Povišeni tlak	1676	94,90
Hiperlipidemija	1571	88,96
Pušenje	447	25,33
Dijabetes	599	33,94
IM	695	39,42
PCI	652	36,92
CABG	67	3,79

Broj žila zahvaćenih koronarnom bolešću također je bio jedan od parametara u istraživanju. Najveći broj ispitanika imao je zahvaćene 2 koronarne žile (40,97%), dok je kod najmanjeg broja pacijenata koronarna bolest bila raširena na 3 žile (21,08%)

Tablica 7. Broj žila zahvaćenih koronarnom bolešću.

Broj zahvaćenih žila	N	%
1	666	37,95
2	719	40,97
3	370	21,08

Sljedeća tablica, Tablica 8., pokazuje deskriptivne podatke za proceduralne parametre.

Tablica 8. Proceduralni parametri.

Parametar	N (%)	M ± SD	Med	Min	Maks
Žice (br.)	1767	1,50 ± 0,05	1	0	17
Baloni (br.)	1680	1,36 ± 0,04	1	0	7
Stentovi (br.)	1532	1,03 ± 0,03	1	0	5
Fluoroskopija	1768	11min31s ± 29s	8min9s	12s	96min18s
Kontrast (ml)	1768	152,38 ± 3.32	140	0	680
DEB	168 (9,50%)				

Iz tablice je vidljivo da je medijan za broj žica, balona i stentova bio 1, dok su maksimalne vrijednosti išle čak do 17 (žice), 7 (baloni) i 5 (stentovi). Samo 9,50% PCI-a uključivalo je uporabu DEB-ova. Srednja vrijednost trajanja fluoroskopije bila je 11 minuta i 31 sekunda dok je najdulja fluoroskopija trajala čak 96 minuta i 18 sekundi. Prosječno se koristilo 152,38 mL kontrasta dok je maksimalno korišteno 680 mL kontrasta.

5.2. Analiza razlike kliničkih parametara pacijenata i proceduralnih parametara PCI između skupine pacijenata s ISR i skupine s drugim vrstama lezija

Ukupno 87 pacijenata podvrgnuto je PCI radi tretmana ISR, što čini 4,97% cijelog uzorka. ISR je utvrđena koronarografijom kao >50% suženje lumena koronarne žile na području prijašnje intervencije. Tablica 12. i 13. prikazuju statističku značajnost razlika za promatrane varijable između pacijenata s i bez ISR. Za većinu parametara povezanih s pacijentom korišten je hi-kvadrat test dok je za parametre dobi i broja arterija zahvaćenih koronarnom bolešću korišten Mann Whitney U test. Za sve proceduralne parametre osim parametra uporabe DEB korišten je Mann Whitney U test. Za parametar uporabe DEB korišten je hi-kvadrat test. Statistička značajnost utvrđena je za parametre hiperlipidemije, pušenja, infarkta miokarda, kao i za broj žica, stentova, balona, duljinu trajanja fluoroskopije, količinu kontrasta i uporabu DEB.

Tablica 9. Statistička značajnost razlike kliničkih parametara između pacijenata s ISR i pacijenata s drugom vrstom lezije.

	ISR	non-ISR	p vrijednost
Dob	66 ± 9	65 ± 9,7	0,507
Spol (m)	58 (66,66%)	1171 (71,35%)	0,34
Povišeni tlak	86 (98,85%)	1551 (94,51%)	0,08
Hiperlipidemija	86 (98,85%)	1446 (88,11%)	0,002
Pušenje	14 (16,09%)	423 (25,77%)	0,043
Dijabetes	26 (29,86%)	553 (33,70%)	0,451
IM	47 (54,02%)	634 (38,63%)	0,004
CABG	2 (2,30%)	61 (3,72%)	0,509
Broj zahvaćenih arterija	1- 35 (40,22%) 2- 36 (41,38%) 3- 16 (18,40%)	1- 627 (38,21%) 2- 657 (40,04%) 3- 357 (21,75%)	0,633

Tablica 10. Statistička značajnost razlike proceduralnih parametara između pacijenata s ISR i pacijenata s drugom vrstom lezije

	ISR	N u non-ISR	p vrijednost
Žice (br.)	1- 81 (93,10%) 2- 4 (4,6%)	1- 1141 (69,53%) 2- 318 (19,39%)	<0,001
Baloni (br.) u postdilataciji	0- 0 (0%) 1- 46 (52,87%) 2- 32 (36,78%)	0- 225 (13,71%) 1- 945 (57,59%) 2- 346 (21,08%)	<0,001
Stentovi (br.)	0- 69 (79,31%) 1- 16 (18,40%)	0- 390 (23,77%) 1- 1053 (64,17%)	<0,001
Fluoroskopija	8 min ± 4min30s	11min38s ±10min17s	0,007
Kontrast (ml)	127,32 ± 55,48	151,9 ± 70,24	0,002
DEB	60 (68,97%)	108 (6,58%)	<0,001

6. DISKUSIJA

Kardiovaskularne bolesti danas su među vodećim nezaraznim uzrocima smrti u svijetu. Činile su 30% ukupnog mortaliteta u 2008. godini s apsolutnim brojem smrtnih ishoda od 17,3 milijuna. Ishemična bolest srca 2008. godine prouzročila je ukupno 7,3 milijuna smrtnih ishoda. Do 2030. godine očekuje se da će kardiovaskularne bolesti biti zaslužne za 23,6 milijuna smrtnih slučajeva (31,32). Ako se promatra stanje u Hrvatskoj, može se ustvrditi da kardiovaskularne bolesti zauzimaju udio od 45% ukupnoga mortaliteta, dok sama ishemijska bolest srca sudjeluje s 20,17% u ukupnome mortalitetu (33). Zajedno s medikamentnom terapijom, PCI smanjuje morbiditet i mortalitet u osoba koje boluju od koronarne vaskularne bolesti, posebice u onih koji se prezentiraju kao akutni koronarni sindrom, te ona samim time predstavlja metodu izbora za revaskularizaciju okludiranih koronarnih arterija. No, pojava ISR smatra se jednim od ključnih prognostičkih čimbenika čovjekovog zdravlja nakon PCI-a i jedna je od glavnih otegotnih okolnosti u borbi s kardiovaskularnim bolestima općenito (34,35). Radi toga, kao prvi specifični cilj ovog istraživanja bila je usporedba kliničkih karakteristika pacijenata s ISR s karakteristikama pacijenata koji imaju neku drugu vrstu lezije. Iako se ovo istraživanje ne bavi uzročno-posljedičnom povezanosti ISR i kliničkih karakteristika pacijenata, vrijedi spomenuti neke dosad proučavane rizike za razvoj ISR budući da su neki od njih obrađeni unutar ovog istraživanja. Faktori rizika za ISR ugrubo se mogu podijeliti na 3 osnovne skupine (23): faktore povezane s pacijentom, faktore povezane s procedurom i faktore povezane s lezijom.

Od faktora rizika povezanih s pacijentom, najveću dosljednost u dosadašnjim studijama pokazuje dijabetes mellitus (36). U studiji objavljenoj 2019. godine (37), od

93 pacijenta s ISR, njih čak 45,16% imalo je dijabetes. Smatra se da dijabetes pridonosi ISR radi protrombotskog miljea kojeg stvara u krvnim žilama, što proizlazi iz njegova utjecaja na povećanje viskoznosti krvi, smanjenja utjecaja antitrombina II, fibrinogena i faktora VIII, kao i podupirajućeg djelovanja na trombocitnu agregaciju (38,39). Također, utjecaj različitih faktora rasta, poput faktoru rasta sličnog inzulinu 1 (IGF-1), može ubrzati i pospješiti proces migracije i proliferacije glatkih mišićnih stanica, što pogoduje razvoju ISR (40). U ovome je kontekstu korisno spomenuti i činjenicu da pacijenti s metaboličkim sindromom ne pokazuju povećanu učestalost ISR, vjerojatno zbog toga što je metabolički sindrom pojam koji obuhvaća heterogenu skupinu kriterija, od kojih je dijabetes samo jedan (41). U ovom istraživanju nije utvrđena statistički značajna razlika između grupe dijabetičara s ISR i onih s nekim drugim tipom lezije ($p=0,451$). Naime, postotak dijabetesa u skupini pacijenata s restenozom (29,86%) bio je sličan onom u skupini pacijenata s nekom drugom vrstom lezije (33,70%)

Iako neke studije podupiru mogućnost da je ISR učestalija kod muškaraca nego kod žena (42,43), rezultati nekih drugih studija ne potvrđuju tu vezu. Slična situacija zabilježena je i kod ispitivanja povezanosti dobi i učestalosti ISR-a, gdje neke studije idu u prilog tome da je ISR učestalija kod starijih pacijenata (44), dok druge studije taj međuodnos opovrgavaju (45). U ovome istraživanju statistički značajna razlika između dviju skupina pacijenata nije utvrđena niti za parametar dobi niti za parametar spola. Prosječna vrijednost za ISR skupinu bila je 66, a za non-ISR skupinu 65 godina ($p=0,507$). U obje skupine muški spol bio je značajno zastupljeniji od ženskog (66,66% u ISR naspram 71,35% u non-ISR pacijenata; $p=0,34$)

Hipertenzija je još jedan često spominjani rizik za ISR u dosadašnjim studijama (46,47), premda postoje mnoga istraživanja u kojima ta povezanost nije utvrđena (48). Pretpostavlja se da je podležeci mehanizam te povezanosti disfunkcija endotela koja je zajednička i hipertenziji i ISR (49). Hipertenzija je bila najzastupljeniji parametar u cjelokupnom uzorku (94,90%), no niti za hipertenziju nije nađena značajna razlika između skupina u ovom istraživanju ($p=0,08$). U ISR skupini, 98,85% ispitanika je imalo hipertenziju, dok je u non-ISR skupini taj postotak bio nešto niži (94,51%). Nadalje, prema nekim studijama, i srčana premosnica (CABG, engl. coronary artery bypass graft) u anamnezi pacijenta nosi povećani rizik za razvoj ISR (50,51), dok je povišena razina LDL-a identificirana kao rizični čimbenik samo u nekim istraživanjima (48). Za CABG ($p=0,509$) nije utvrđena statistički značajna povezanost između uspoređenih skupina. Tome sigurno pridonosi i vrlo niska prevalencija CABG u anamnezi pacijenata u ovom istraživanju (3,79%). Hiperlipidemija je pak u ovom istraživanju pokazala statistički značajnu varijabilnost između skupina ($p=0,002$). Čak 98,85% pacijenata koji su podvrgnuti PCI radi restenoze imalo je hiperlipidemiju u anamnezi, dok je taj postotak u drugoj skupini bio niži (88,11%).

Što se tiče pušenja, novija istraživanja u odnosu na ona prije 10-ak godina pokazuju različitu povezanost pušenja i ISR-a. Naime, unatoč tome što je pušenje opće poznat rizični faktor za razvoj bolesti koronarnih arterija, starije studije (46,52) sugeriraju da pušenje ima protektivni učinak na razvoj ISR-a nakon PCI-a, a Binder (53) čak predlaže hipotezu prema kojoj pušenje inhibicijom oslobađanja endotelijalnih prekursora stanica iz koštane srži sprječava neointimalnu formaciju. Novije studije pak sugeriraju suprotno (54–56), ističući pušenje kao jedan od rizičnih čimbenika za nastanak ISR. Iako prevalencija pušenja nije bila velika u cijelom uzorku ispitanika

(25,33%), ovo istraživanje pronalazi statistički značajnu razliku između dviju skupina pacijenata ($p=0,043$). U ISR skupini bilo je 16,09% pušača, dok je u drugoj skupini bilo 25,77%.

Infarkt miokarda u anamnezi pokazao se kao visok rizični čimbenik za trombozu na području ugradnje stenta (57,58), a budući da je tromboza na području stenta jedan od inicijalnih etioloških mehanizama u nastanku ISR, to ga svrstava u jedne od mogućih čimbenika rizika za ISR. Također, važno je spomenuti i da se ISR u kliničkoj slici može prezentirati kao infarkt miokarda u do čak 30% slučajeva (59). U ovom istraživanju, nađena je statistički značajna razlika između skupine nad kojom je rađena intervencija radi ISR i one skupine nad kojom je PCI rađena radi tretmana neke druge lezije ($p=0,004$). Naime, čak 54,02% pacijenata kojima je tretirana ISR je nekada imalo infarkt miokarda, dok je u drugoj skupini taj postotak iznosio 38,63%.

Osim što je parametar u ovom istraživanju, broj žila zahvaćenih koronarnom bolešću također se u nekim istraživanjima spominje kao jedan od čimbenika rizika za ISR povezanih s lezijom (60). Statistički značajna razlika između skupina nije pronađena za navedeni parametar u ovoj studiji ($p=0,633$). Postotci ispitanika u svim kategorijama parametra (1, 2 ili 3 zahvaćene žile) pokazuju velike sličnosti između skupina.

Kao drugi specifični cilj ovoga istraživanja bio je usporedba proceduralnih parametara između skupine pacijenata nad kojima je izvršena PCI radi tretmana ISR i skupine nad kojom je vršena intervencija radi tretmana neke druge lezije. Za sve parametre - broj stentova ($p=0,000$), broj balona ($p<0,001$), broj žica ($p<0,001$), duljinu trajanja fluoroskopije ($p=0,007$), količinu kontrasta ($p=0,002$) i uporabu DEB-a ($p<0,001$) utvrđena je statistički značajna razlika među skupinama. Medijan broja stentova kod

skupine tretirane radi ISR iznosio je 0, a čak njima 79,31% nije bio ugrađen niti jedan stent tijekom intervencije, dok je 18,40% pacijenata ugrađen 1 stent. U drugoj skupini medijan je bio 1, s 64,17% svih pacijenata iz te skupine tretiranih jednim stentom, a njih 23,77% nije postavljen niti jedan stent za vrijeme intervencije. Medijan uporabljenih žica uvodnica također je iznosio 1 za obje skupine, s tim da je u skupini tretiranoj radi ISR 1 žica uvodnica bila korištena u čak 93% pacijenata, dok je u drugoj skupini kod 74% pacijenata korištena 1 žica. Najčešće korišten broj balona za postdilataciju u obje je skupine iznosio 1, dok se razlika između skupina najviše očituje u postotku pacijenata koji su bili tretirani s 2 balona i u postotku pacijenata kod kojih se za vrijeme PCI nije koristio balon za postdilataciju. Taj postotak je kod ISR skupine koja je bila tretirana s 2 balona 36,78% naspram 21,08% drugoj skupini. U ISR skupini nije bilo pacijenta koji nije prošao balonsku postdilataciju, dok je postotak takvih ispitanika u drugoj skupini bio 13,71%. Kod ISR skupine, prosječno bi duljina trajanja fluoroskopije iznosila 8 minuta dok bi količina uporabljenog kontrasta tijekom intervencije bila 127,32mL. U skupini bez ISR, u prosjeku bi duljina trajanja bila 11 minuta i 38 sekundi, a količina uporabljenog kontrasta iznosila bi 151,9mL. Baloni koji izlučuju lijekove su u puno većoj mjeri zastupljeni u skupini tretiranoj radi ISR (68,97%) nego u skupini kojoj je PCI rađen radi prisutnosti neke druge lezije (6,58%). To je i očekivano, budući da se DEB, uz DES druge generacije, smatraju najboljim metodama za revaskularizaciju žile s ISR lezijom (61).

7. ZAKLJUČCI

Ovo retrospektivno istraživanje pokazuje da pacijenti uključeni u samo istraživanje pokazuju statistički značajne razlike u nekim kliničkim parametrima ovisno o tome jesu li podvrgnuti PCI-u radi ISR ili neke druge lezije koronarne žile. Također, i neki proceduralni parametri bili su statistički značajno različiti ovisno o tome je li se PCI izvodila nad pacijentima s ISR ili bez. Ti parametri su: hiperlipidemija, pušenje, infarkt miokarda; broj stentova, broj balona, broj žica, duljina trajanja fluoroskopije i količina kontrasta, uporaba DEB. Obzirom na retrospektivan oblik studije, mali broj slučajeva tretiranih radi ISR (N=87) i mogućim velikim brojem čimbenika zabune, dobiveni rezultati trebali bi biti dodatno istraženi primjerenim prospektivnim randomiziranim studijama.

8. ZAHVALE

Zahvaljujem mentoru doc. dr. sc. Tomislavu Letiloviću na prihvaćanju samoga mentorstva, stručnoj pomoći i brzim odgovorima na upite tijekom pisanja rada, unatoč prepunome rasporedu.

Zahvaljujem se i dr. med. Peri Hrabaču, čije znanje iz statistike mi je pomoglo u trenutcima nejasnoće.

Također zahvaljujem obitelji i najbližima koji su mi bili potpora za vrijeme studija.

9. LITERATURA

1. Mehta NJ, Khan IA. Cardiology's 10 greatest discoveries of the 20th century. *Texas Hear Inst J.* 2002;29(3):164–71.
2. Mueller RL, Sanborn TA. The history of interventional cardiology: cardiac catheterization, angioplasty, and related interventions. *Am Heart J.* 1995;129(1):146–72.
3. Serruys PW, Kutryk MJB, Ong ATL. Coronary-Artery Stents. *N Engl J Med.* 2006;354(5):483–95.
4. Bennett J, Dubois C. Percutaneous coronary intervention, a historical perspective looking to the future. *J Thorac Dis.* 2013;5(3):367–70.
5. Grech ED. ABC of interventional cardiology: percutaneous coronary intervention. II: the procedure. *BMJ.* 2003;326(7399):1137–40.
6. Baim DS, ur. *Grossman's Cardiac Catheterization, Angiography, and Intervention.* 7th ed. Philadelphia: LIPPINCOTT WILLIAMS & WILKINS; 2005.
7. Glavinić N, Šilje M, Miljas A. Sestrinska skrb za pacijenta prije i poslije Perkutane transluminalne koronarne angioplastike [PTCA] Nursing care for patients before and after Percutary Transluminal Coronary Angioplasty[PTCA]. *Sestrin Glas.* 2017;22(1):32–6.

8. Fischman DL, Leon MB, Baim DS, Schatz RA, Savage MP, Penn I, et al. A Randomized Comparison of Coronary-Stent Placement and Balloon Angioplasty in the Treatment of Coronary Artery Disease. *N Engl J Med.* 1994;331(8):496–501.
9. Amoroso G, van Geuns R-J, Spaulding C, Manzo-Silberman S, Hauptmann KE, Spaargaren R, et al. Assessment of the safety and performance of the STENTYS self-expanding coronary stent in acute myocardial infarction: results from the APPOSITION I study. *EuroIntervention.* 2011;7(4):428–36.
10. Rizas KD, Mehilli J. Stent Polymers. *Circ Cardiovasc Interv.* 2016;9(6).
11. Neumann F-J, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J.* 2019;40(2):87–165.
12. Štambuk K, Štambuk K. Utjecaj produžene primjene enoksaparina na incidenciju ishemijskih komplikacija i krvarenja u bolesnika nakon ugradnje koronarnog stenta. [Internet]. Zagreb: Sveučilište u Zagrebu; Medicinski fakultet; 2014 [pristupljeno 26.05.2019.]. Dostupno na: <http://medlib.mef.hr/1351/>
13. Selwy AP, Braunwald E. *Harrison's principles of internal medicine.* 15. izd. USA. McGraw-Hill, 2001.
14. Mehran R, Dangas G, Abizaid AS, Mintz GS, Lansky AJ, Satler LF, i sur. Angiographic Patterns of In-Stent Restenosis Classification and Implications for Long-Term Outcome [Internet]. 1999 [pristupljeno 02.06.2019.]. Dostupno na: <http://www.circulationaha.org>.

15. Kuntz RE, Baim DS. Defining coronary restenosis. Newer clinical and angiographic paradigms. *Circulation*. 1993;88(3):1310–23.
16. Dangas GD, Claessen BE, Caixeta A, Sanidas EA, Mintz GS, Mehran R. In-Stent Restenosis in the Drug-Eluting Stent Era. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(23):1897–907.
17. Kokkinidis DG, Waldo SW, Armstrong EJ. Treatment of coronary artery in-stent restenosis. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2017;15(3):191–202.
18. Hao P-P, Chen Y-G, Wang X-L, Zhang Y. Efficacy and safety of drug-eluting stents in patients with acute ST-segment-elevation myocardial infarction: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Texas Hear Inst J*. 2010;37(5):516–24.
19. Fiedler KA, Maeng M, Mehilli J, Schulz-Schüpke S, Byrne RA, Sibbing D, et al. Duration of Triple Therapy in Patients Requiring Oral Anticoagulation After Drug-Eluting Stent Implantation. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(16):1619–29.
20. Byrne RA, Joner M, Kastrati A. Stent thrombosis and restenosis: what have we learned and where are we going? The Andreas Grüntzig Lecture ESC 2014. *Eur Heart J*. 2015;36(47):3320–31.
21. Serruys PW, Morice M-C, Kappetein AP, Colombo A, Holmes DR, Mack MJ, et al. Percutaneous Coronary Intervention versus Coronary-Artery Bypass Grafting for Severe Coronary Artery Disease. *N Engl J Med*. 2009;360(10):961–72.
22. Kibos A, Campeanu A, Tintoiu I. Pathophysiology of coronary artery in-stent restenosis. *Acute Card Care*. 2007;9(2):111–9.

23. Buccheri D, Piraino D, Andolina G, Cortese B. Understanding and managing in-stent restenosis: a review of clinical data, from pathogenesis to treatment. *J Thorac Dis.* 2016;8(10):E1150–62.
24. Piek JJ, van der Wal AC, Meuwissen M, Koch KT, Chamuleau SA, Teeling P, et al. Plaque inflammation in restenotic coronary lesions of patients with stable or unstable angina. *J Am Coll Cardiol.* 2000;35(4):963–7.
25. Farb A, Weber DK, Kolodgie FD, Burke AP, Virmani R. Morphological predictors of restenosis after coronary stenting in humans. *Circulation.* 2002;105(25):2974–80.
26. Taniwaki M, Windecker S, Raber L. Neoatherosclerosis as reason for stent failures beyond 5 years after drug-eluting stent implantation. *Eur Heart J.* 2014;35(29):1980–1980.
27. Lee S-Y, Hur S-H, Lee S-G, Kim S-W, Shin D-H, Kim J-S, et al. Optical Coherence Tomographic Observation of In-Stent Neoatherosclerosis in Lesions With More Than 50% Neointimal Area Stenosis After Second-Generation Drug-Eluting Stent Implantation. *Circ Cardiovasc Interv.* 2015;8(2):e001878.
28. Nakazawa G, Otsuka F, Nakano M, Vorpahl M, Yazdani SK, Ladich E, et al. The Pathology of Neoatherosclerosis in Human Coronary Implants. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57(11):1314–22.

29. Marić Bešić K, Marić Bešić K. Procjena pouzdanosti i učinkovitosti primjene balona s izlučivanjem lijeka u perkutanoj koronarnoj intervenciji u bolesnika s akutnim koronarnim sindromom bez elevacije ST-segmenta [Drug-eluting balloons in patients with non-ST elevation acute coronary syndrome] [Internet]. Zagreb: Sveučilište u Zagrebu; Medicinski fakulter; 2015; [pristupljeno 27.05.2019.] Dostupno na: <http://medlib.mef.hr/2234/>
30. Nedeljović M, Orlić D, Ostojić M, Stanković G, Beleslin B, Vukčević V, i sur. RESTENOZA POSLE PERKUTANIH KORONARNIH INTERVENCIJA [Internet]. Beograd: Klinički centar Srbije, Klinika za kardiologiju; 2008. [pristupljeno 04.06.2019.]. Dostupno na: http://www.akutni-koronarni-sindrom.org/aks2008/aks2008_19.pdf
31. Alwan A, World Health Organization. Global status report on noncommunicable diseases 2010. Italy: World Health Organization; 2011.
32. World Health Organization., World Heart Federation., World Stroke Organization. Global atlas on cardiovascular disease prevention and control. Mendis S, Puska P, Norrving B, ur. [Internet]. World Health Organization in collaboration with the World Heart Federation and the World Stroke Organization; 2011 [cited 2019 May 21]. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/44701>
33. Kralj V, Sekulić K, Šekerija M. Kardiovaskularne bolesti u Republici Hrvatskoj [Internet]. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo; 2013 [cited 2019 Jun 6]. Available from: https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2018/02/KVBbilten_2011-10-5-2013-3.pdf.

34. Chua D, Su V, San C. Drug-Eluting Coronary-Artery Stents. *N Engl J Med.* 2013;368(16):1557–8.
35. García del Blanco B, Hernández Hernández F, Rumoroso Cuevas JR, Trillo Nouche R. Spanish Cardiac Catheterization and Coronary Intervention Registry. 24th Official Report of the Spanish Society of Cardiology Working Group on Cardiac Catheterization and Interventional Cardiology (1990-2014). *Rev Española Cardiol (English Ed.)* 2015;68(12):1154–64.
36. Gilbert J, Raboud J, Zinman B. Meta-Analysis of the Effect of Diabetes on Restenosis Rates Among Patients Receiving Coronary Angioplasty Stenting. *Diabetes Care.* 2004;27(4):990–4.
37. Cheng G, Chang F-J, Wang Y, You P-H, Chen H-C, Han W-Q, et al. Factors Influencing Stent Restenosis After Percutaneous Coronary Intervention in Patients with Coronary Heart Disease: A Clinical Trial Based on 1-Year Follow-Up. *Med Sci Monit.* 2019;25:240–7.
38. Ostermann H, van de Loo J. Factors of the Hemostatic System in Diabetic Patients. *Pathophysiol Haemost Thromb.* 1986;16(6):386–416.
39. MacRury SM, Lowe GD. Blood rheology in diabetes mellitus. *Diabet Med.* 1990;7(4):285–91.
40. Aronson D, Bloomgarden Z, Rayfield EJ. Potential mechanisms promoting restenosis in diabetic patients. *J Am Coll Cardiol.* 1996;27(3):528–35.

41. Rana JS, Monraats PS, Zwinderman AH, de Maat MPM, Kastelein JJP, Doevendans PAF, et al. Metabolic Syndrome and Risk of Restenosis in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. *Diabetes Care*. 2005;28(4):873–7.
42. Popma JJ, De Cesare NB, Pinkerton CA, Kereiakes DJ, Whitlow P, King SB, et al. Quantitative analysis of factors influencing late lumen loss and restenosis after directional coronary atherectomy. *Am J Cardiol*. 1993;71(7):552–7.
43. Brown RA, Williams M, Barker CM, Mauri L, Meredith IT, Fajadet J, et al. Sex-specific outcomes following revascularization with zotarolimus-eluting stents: Comparison of angiographic and late-term clinical results. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2010;76(6):804–13.
44. Weintraub WS, Kosinski AS, Brown CL, King SB. Can restenosis after coronary angioplasty be predicted from clinical variables? *J Am Coll Cardiol*. 1993;21(1):6–14.
45. Rathore S, Terashima M, Katoh O, Matsuo H, Tanaka N, Kinoshita Y, et al. Predictors of angiographic restenosis after drug eluting stents in the coronary arteries: contemporary practice in real world patients. *EuroIntervention*. 2009;5(3):349–54.
46. Singh M, Gersh BJ, McClelland RL, Ho KKL, Willerson JT, Penny WF, et al. Clinical and Angiographic Predictors of Restenosis After Percutaneous Coronary Intervention. *Circulation*. 2004;109(22):2727–31.

47. Cutlip DE, Chauhan MS, Baim DS, Ho KKL, Popma JJ, Carrozza JP, et al. Clinical restenosis after coronary stenting: perspectives from multicenter clinical trials. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40(12):2082–9.
48. Yıldırım E, Çelik M, Yüksel UÇ, Buğan B, Gökoğlan Y, Görmel S, et al. Relationship between the Extent of Coronary Artery Disease and In-stent Restenosis in Patients with Acute ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention. *Turk Kardiyol Dern Arsivi-Archives Turkish Soc Cardiol*. 2017;45(8):702–8.
49. Jukema JW, Verschuren JJW, Ahmed TAN, Quax PHA. Restenosis after PCI. Part 1: pathophysiology and risk factors. *Nat Rev Cardiol*. 2012;9(1):53–62.
50. Kastrati A, Dibra A, Mehilli J, Mayer S, Piniček S, Pache J, et al. Predictive Factors of Restenosis After Coronary Implantation of Sirolimus- or Paclitaxel-Eluting Stents. *Circulation*. 2006;113(19):2293–300.
51. Cassese S, Byrne RA, Tada T, Piniček S, Joner M, Ibrahim T, et al. Incidence and predictors of restenosis after coronary stenting in 10 004 patients with surveillance angiography. *Heart*. 2014;100(2):153–9.
52. Hasdai D, Garratt KN, Grill DE, Lerman A, Holmes DR. Effect of Smoking Status on the Long-Term Outcome after Successful Percutaneous Coronary Revascularization. *N Engl J Med*. 1997;336(11):755–61.
53. BINDER BR. Thrombin is bad, accepted; but is smoking good to prevent restenosis? *J Thromb Haemost*. 2006;4(10):2188–90.

54. Park C-B, Park H-K. Identification of independent risk factors for restenosis following bare-metal stent implantation: Role of bare-metal stents in the era of drug-eluting stents. *Exp Ther Med*. 2013;6(3):840–6.
55. Wihanda D, Alwi I, Yamin M, Shatri H, Mudjaddid E. Factors Associated with In-stent Restenosis in Patients Following Percutaneous Coronary Intervention. *Acta Med Indones*. 2015;47(3):209–15.
56. Yılmaz S, Sen F, Ünal S, Yayla C, Özeke Ö, Aras D, et al. Usefulness of the platelet-to-lymphocyte ratio in predicting bare-metal stent restenosis. *Scand Cardiovasc J*. 2015;49(1):39–44.
57. Kimura T, Morimoto T, Kozuma K, Honda Y, Kume T, Aizawa T, et al. Comparisons of Baseline Demographics, Clinical Presentation, and Long-Term Outcome Among Patients With Early, Late, and Very Late Stent Thrombosis of Sirolimus-Eluting Stents. *Circulation*. 2010;122(1):52–61.
58. Armstrong EJ, Feldman DN, Wang TY, Kaltenbach LA, Yeo K-K, Wong SC, et al. Clinical Presentation, Management, and Outcomes of Angiographically Documented Early, Late, and Very Late Stent Thrombosis. *JACC Cardiovasc Interv*. 2012;5(2):131–40.
59. Chen MS, John JM, Chew DP, Lee DS, Ellis SG, Bhatt DL. Bare metal stent restenosis is not a benign clinical entity. *Am Heart J*. 2006;151(6):1260–4.
60. Zhao L-P, Xu W-T, Wang L, Li H, Shao C-L, Gu H-B, et al. Influence of insulin resistance on in-stent restenosis in patients undergoing coronary drug-eluting stent implantation after long-term angiographic follow-up. *Coron Artery Dis*. 2015;26(1):5–10.

10. ŽIVOTOPIS

Jakov Pleše rođen je u Zagrebu 11.11.1994. u Zagrebu, gdje je završio opći smjer Gimnazije Lucijana Vranjanina s odličnim uspjehom. Godine 2013./2014. upisao je Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu kao 5. od 300 upisanih prema rezultatima mature i prijemnoga ispita. Redovno studira na Medicinskom fakultetu s odličnim prosjekom te jednu akademsku godinu ujedno provodi kao demonstrator na Katedri za anatomiju i propedeutiku, a dvije akademske godine na Katedri za histologiju i embriologiju. Sudjelovao je na nekoliko medicinskih kongresa i simpozija. Godine 2015./2016. bio je suorganizator "Simpozija o mentalnom zdravlju-Slušam te" i jedan od osnivača inicijative "Pogled u sebe" koja je akademske godine 2016./2017. dobila rektorovu nagradu za kategoriju: "Nagrada za društveno koristan rad u akademskoj i široj zajednici" . U sklopu iste inicijative održavao je radionice o mentalnom zdravlju u Elektrotehničkoj školi Rade Končar. Bio je sudionik u dva Erasmus+ projekta i jednome Erasmus + treningu. Tečno govori engleski jezik i služi se osnovama njemačkoga jezika.