

Procjena pouzdanosti i učinkovitosti primjene balona s izlučivanjem lijeka u perkutanoj koronarnoj intervenciji u bolesnika s akutnim koronarnim sindromom bez elevacije ST-segmenta

Marić Bešić, Kristina

Doctoral thesis / Disertacija

2015

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://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:631172>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-12-04**



Repository / Repozitorij:

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





Središnja medicinska knjižnica

Marić Bešić, Kristina (2015) *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]. Doktorska disertacija, Sveučilište u Zagrebu.*

<http://medlib.mef.hr/2234>

University of Zagreb Medical School Repository

<http://medlib.mef.hr/>

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Kristina Marić Bešić

**Procjena pouzdanosti i učinkovitosti
primjene balona s izlučivanjem lijeka u
perkutanoj koronarnoj intervenciji u
bolesnika s akutnim koronarnim
sindromom bez elevacije ST-segmenta**

DISERTACIJA



Zagreb, 2015.

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Kristina Marić Bešić

**Procjena pouzdanosti i učinkovitosti
primjene balona s izlučivanjem lijeka u
perkutanoj koronarnoj intervenciji u
bolesnika s akutnim koronarnim
sindromom bez elevacije ST-segmenta**

DISERTACIJA

Zagreb, 2015.

Disertacija je izrađena u Klinici za bolesti srca i krvnih žila Kliničkog bolničkog centra Zagreb i Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

Voditelj rada: Prof.dr.sc. Maja Strozzi
Klinika za bolesti srca i krvnih žila
Klinički bolnički centar Zagreb i
Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

SADRŽAJ

ZAHVALA

POPIS KRATICA

| | |
|---|-----------|
| 1. UVOD | 1 |
| 1.1. Akutni koronarni sindrom | 1 |
| 1.1.1. Definicija | 1 |
| 1.1.2. Patofiziologija | 1 |
| 1.2. Akutni koronarni sindrom bez ST elevacije | |
| 1.2.1. Definicija i klasifikacija | 3 |
| 1.2.2. Akutni koronarni sindrom bez ST elevacije kao javnozdravstveni problem | 5 |
| 1.2.3. Liječenje | 6 |
| 1.2.3.1. Farmakološka terapija | 8 |
| 1.2.3.2. Revaskularizacija | 11 |
| 1.3. Perkutana koronarna intervencija | 13 |
| 1.3.1. Opći dio | 13 |
| 1.3.2. Restenoza- definicija, klasifikacija, patofiziologija i Klinička prezentacija | 15 |
| 1.3.3.1. Liječenje restenoze | 19 |
| 1.3.3.2. DES u restenozi | 19 |
| 1.3.3. Tromboza stenta- definicija, klasifikacija i patofiziologija | 21 |
| 1.3.4. DES u akutnom koronarnom sindromu | 23 |
| 1.4. Baloni koji izlučuju lijek – DEB | 24 |
| 1.4.1. Opći dio | 24 |
| 1.4.2. DEB u perkutanoj koronarnoj intervenciji | 28 |
| 1.4.2.1. Pretklinička ispitivanja | 28 |
| 1.4.2.2. DEB u BMS i DES restenozi | 30 |

| | |
|---|-----------|
| 1.4.2.3. DEB u koronarnim arterijama malog promjera | 32 |
| 1.4.2.4. DEB u kombinaciji s BMS-om u stabilnoj koronarnoj bolesti | 33 |
| 1.4.2.5. DEB u akutnom koronarnom sindromu | 36 |
| 1.4.2.6. „DEB only“ koncept | 37 |
| 2. HIPOTEZA | 38 |
| 3. CILJEVI I SVRHA ISPITIVANJA | 39 |
| 4. ISPITANICI I METODE | 41 |
| 4.1. Ispitanici | 41 |
| 4.2. Protokol ispitivanja | 41 |
| 4.3. Perkutana koronarna intervencija | 46 |
| 4.4. Statističke metode | 47 |
| 5. REZULTATI | 49 |
| 5.1. Demografske osobine i čimbenici rizika ispitanika | 49 |
| 5.2. Kliničke osobine ispitanika | 52 |
| 5.3. Angiografski rezultati | 53 |
| 5.3.1. Početne angiografske osobine ispitanika | 53 |
| 5.3.2. Angiografski podaci vezani uz intervenciju | 57 |
| 5.3.3. Angiografski rezultati: neposredno i nakon šest mjeseci | 60 |
| 5.4. Klinički ishod ispitanika | 63 |
| 5.5. Utjecaj čimbenika rizika te čimbenika vezanih uz koronarnu leziju i intervenciju na pojavu binarne ISR | 65 |
| 6. RASPRAVA | 68 |
| 7. ZAKLJUČCI | 75 |
| 8. SAŽETAK | 77 |
| 9. SUMMARY | 79 |
| 10. LITERATURA | 81 |
| 11. ŽIVOTOPIS | 93 |

ZAHVALA

Ponajprije želim zahvaliti svojoj mentorici prof. dr. sc. Maji Strozzi, koja mi je s velikim entuzijazmom i strpljenjem omogućila stjecanje znanja iz invazivne i intervencijske kardiologije. Osim što je bila velika podrška tijekom izrade ove doktorske disertacije, bila je i mentor i uzor tijekom svakodnevnog rada u kardiološkom laboratoriju od samog početka pa do današnjeg dana.

Posebno želim zahvaliti doc. dr. sc. Branku Kolariću na suradnji, savjetima i pomoći prilikom izrade ove doktorske disertacije.

Zahvaljujem svim kolegama, posebice intervencijskim kardiolozima, koji su sudjelovali u liječenju bolesnika s akutnim koronarnim sindromom.

Želim zahvaliti medicinskim sestrama i inženjerima medicinske radiologije, koji sa mnom rade u Kliničkoj jedinici za invazivnu i intervencijsku kardiologiju, na suradnji i strpljenju tijekom sati provedenih u radu u okviru redovnog radnog vremena, ali i u pripravnosti. Također želim zahvaliti osoblju Zavoda za bolesti zalistaka i prirođene bolesti srca koje je sudjelovalo u zbrinjavanju bolesnika.

Na kraju želim zahvaliti svojoj obitelji na strpljenju i razumijevanju, te podršci u najtežim trenucima, što mi je pomoglo u ostvarenju mog cilja.

POPIS KRATICA

| | |
|----------------|--|
| ACC/AHA | engl. <i>American College of Cardiology/American Heart Association</i> |
| ACS | akutni koronarni sindrom (engl. <i>acute coronary syndrome</i>) |
| ADP | adenozin difosfat |
| ALT | alanin transaminaza |
| AST | aspartat transaminaza |
| BES | stent koji luči biolimus A9 (engl. <i>biolimus - eluting stent</i>) |
| BMI | indeks tjelesne težine (engl. <i>body mass index</i>) |
| BMS | obični metalni stent (engl. <i>bare metal stent</i>) |
| CABG | aortokoronarno premoštenje (engl. <i>coronary artery bypass graft</i>) |
| CCS | engl. <i>Canadian Cardiovascular Society</i> |
| CPK | kreatin fosfokinaza |
| CPK-MB | MB izoenzim kreatin fosfokinaze |
| CRP | C-reaktivni protein (engl. <i>C-reactive protein</i>) |
| D1 | prva dijagonalna grana |
| DEB | balon s izlučivanjem lijeka (engl. <i>drug-eluting balloon</i>) |
| DES | stent koji luči lijek (engl. <i>drug-eluting stent</i>) |
| EES | stent koji luči everolimus (engl. <i>everolimus-eluting stent</i>) |
| EF | istisna frakcija (engl. <i>ejection fraction</i>) |
| EKG | elektrokardiogram |
| EPC | engl. <i>endothel progenitor cell</i> |
| ESC | engl. <i>European Society of Cardiology</i> |
| FDA | engl. <i>US Food and Drug Administration</i> |
| GP | glikoprotein |
| GRACE | engl. <i>Global Registry of Acute Coronary Events</i> |
| GUK | glukoza u krvi |
| HIT | heparinom inducirana trombocitopenija (engl. <i>heparin induced thrombocytopenia</i>) |

| | |
|----------------|--|
| IL-6 | interleukin 6 |
| IL-1b | interleukin 1b |
| ISR | restenoza u stentu (engl. <i>in-stent restenosis</i>) |
| KKS | kompletna krvna slika |
| LAD | prednji silazni ogranak lijeve koronarne arterije (engl. <i>left anterior descending</i>) |
| LCX | lijeva kružna arterija (engl. <i>left circumflex artery</i>) |
| LDH | laktat dehidrogenaza |
| LL | duljina lezije (engl. <i>lesion lenght</i>) |
| LLL | kasni gubitak lumena (engl. <i>late lumen loss</i>) |
| MACE | veliki neželjeni kardiovaskularni događaji (engl. <i>major adverse cardiovascular events</i>) |
| MLD | minimalni promjer arterije (engl. <i>minimal lumen diameter</i>) |
| NSTEMI | infarkt miokarda bez ST elevacije (engl. <i>non-ST elevation myocardial infarction</i>) |
| OCT | optička koherenta tomografija (engl. <i>optical coherence tomography</i>) |
| OM | ogranak lijeve kružne arterije (lat. <i>obtuse marginal</i>) |
| PCI | perkutana koronarna intervencija (engl. <i>percutaneous coronary intervention</i>) |
| PES | stent koji luči paklitaksel (engl. <i>paclitaxel-eluting stent</i>) |
| PURSUIT | engl. <i>Platelet glycoprotein IIb/IIIa in Unstable angina: Receptor Suppression Using Integrilin Therapy</i> |
| PTCA | perkutana transluminarna koronarna angioplastika (eng. <i>percutaneous transluminal coronary angioplasty</i>) |
| QCA | kvantitativna koronarna analiza (engl. <i>quantitative coronary analysis</i>) |
| RCA | desna koronarna arterija (engl. <i>right coronary artery</i>) |
| RIM | intermedijarna arterija (lat. <i>ramus intermedius</i>) |
| RVD | referentni promjer koronarne arterije (eng. <i>referent vessel diameter</i>) |
| SAD | Sjedinjene Američke Države |

| | |
|--------------|--|
| SES | stent koji luči sirolimus (engl. <i>sirolimus-eluting stent</i>) |
| ST | izolektrična linija u elektrokardiogramu između S i T vala |
| STEMI | infarkt miokarda sa ST elevacijom (engl. <i>ST-segment elevation myocardial infarction</i>) |
| TIMI | engl. <i>Thrombolysis in Myocardial Infarction</i> |
| TLR | potreba za ponovnom revaskularizacijom ciljne lezije (engl. <i>target lesion revascularization</i>) |
| TVR | potreba za ponovnom revaskularizacijom ciljne žile (engl. <i>target vessel revascularization</i>) |
| UA | nestabilna angina pektoris (engl. <i>unstable angina</i>) |
| ZES | stent koji luči zotarolimus (engl. <i>zotarolimus-eluting stent</i>) |

1. UVOD

1.1. AKUTNI KORONARNI SINDROM

1.1.1. Definicija

Koronarna bolest je najvažniji uzrok smrti od kardiovaskularnih bolesti, a nastaje kao posljedica suženja lumena koronarne arterije aterosklerotskim plakom. Smatra se da će do 2020. godine 25 milijuna ljudi umrijeti od posljedica kardiovaskularnih bolesti te će one biti vodeći uzrok smrti diljem svijeta (1).

Bolesnici s koronarnom bolesti prezentiraju se kao sindrom stabilne angine pektoris ili akutni koronarni sindrom koji obuhvaća tri entiteta: STEMI (*infarkt miokarda sa ST elevacijom*), NSTEMI (*infarkt miokarda bez ST elevacije*) i nestabilnu anginu pektoris. Zbog akutnog koronarnog sindroma godišnje se hospitalizira oko 2,43 milijuna bolesnika u SAD-u (*Sjedinjene Američke Države*), od toga su 0,46 milijuna bolesnici sa STEMI-jem i 1,97 milijuna sa NSTEMI-jem ili nestabilnom anginom (1). Čimbenici koji predisponiraju nastanku akutnog koronarnog sindroma su: dob iznad 70 godina, muški spol, šećerna bolest, poznata koronarna bolest ili prethodno preboljeli srčani infarkt, pozitivna obiteljska anamneza, povišen krvni tlak, hiperlipidemija i pušenje.

1.1.2. Patofiziologija

Akutni koronarni sindrom najčešće nastaje kao posljedica stvaranja tromba na mjestu rupturiranog ili erodiranog nestabilnog aterosklerotskog plaka u koronarnoj arteriji. U rijetkim slučajevima povećane potrebe srčanog mišića za kisikom mogu se i bolesnici sa stabilnim oblikom koronarne bolesti, a bez trombotske lezije prezentirati

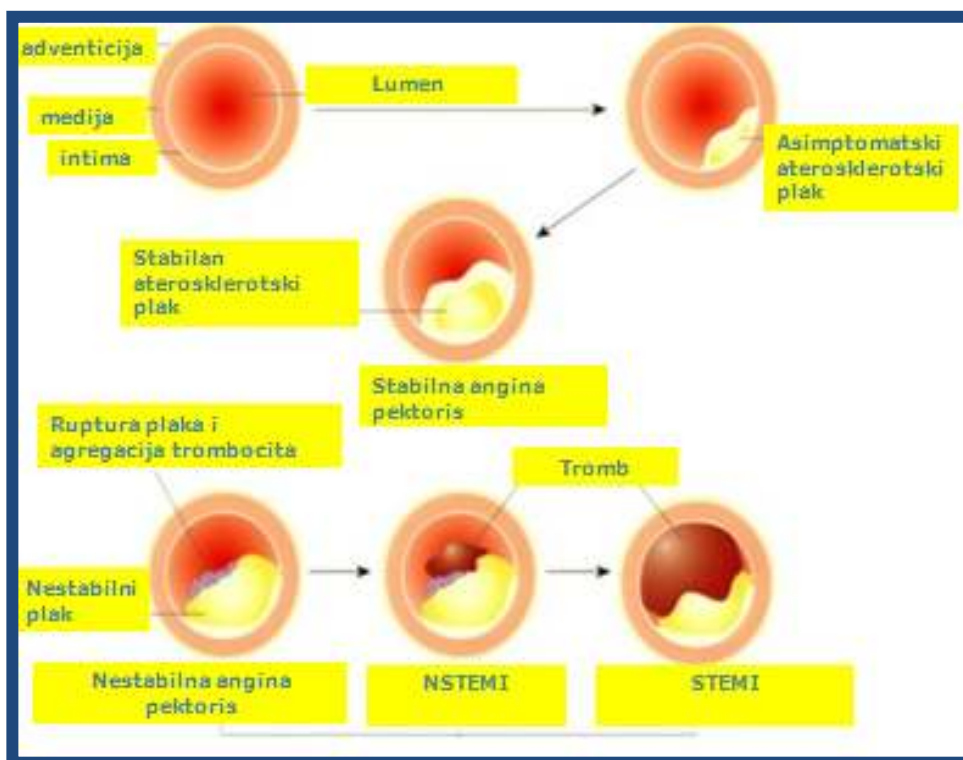
kao akutni koronarni sindrom. Nadalje, akutni koronarni sindrom može biti i ne-aterosklerotske prirode te posljedica sljedećih stanja: arteritisa, traume, spontane disekcije, tromboembolizacije, kongenitalnih anomalija koronarnih arterija, upotrebe kokaina ili komplikacija tijekom srčane kateterizacije i koronarografije.

Smatra se da upalna reakcija ima značajnu ulogu u patogenezi ateroskleroze kao i u pojavi nestabilnosti aterosklerotskog plaka. U akutnom koronarnom sindromu nalaze se povišene vrijednosti CRP-a (*C - reaktivnog proteina*) kao markera akutne faze upale, koji se sintetizira u jetri kao odgovor na interleukin (IL) - 6. Pod utjecajem CRP-a monociti luče proupalne citokine kao IL-1b, IL-6 i tumor nekroza faktor - alfa. Nestabilni aterosklerotski plak karakterizira velika lipidna jezgra, malo glatkih mišićnih stanica, visoka koncentracija makrofaga i limfocita te tanka fibrozna kapa. Fibrozna kapa sadrži prvenstveno kolagen tipa I i III, elastin i proteoglikane. T limfociti i makrofazi unutar nestabilnog plaka luče citokine i proteolitičke enzime u ekstracelularni matriks što dovodi do njegove smanjene sinteze i pojačane razgradnje. Povišene razine interferona – γ inhibiraju sintezu kolagena, smanjuju proliferaciju glatkih mišićnih stanica i dovode do apoptoze stanica, a proteolitički enzimi koje luče makrofazi (urokinaza i plazmin, katepsini i matriks metaloproteinaze) razgrađuju kolagen što dodatno dovodi do stanjivanja fibrozne kape te olakšava njenu rupturu ili eroziju.

Na kraju, ruptura ili erozija nastaje kao posljedica mehaničkog stresa na stijenku krvne žile uslijed povećanja intrakoronarnog tlaka, intrakoronarnog spazma na mjestu stenotične lezije ili rupture nutritivnih arterija tzv. *vasa vassorum*. U području erodiranog ili rupturiranog plaka dolazi do adhezije, aktivacije i agregacije trombocita. Aktivacija GP (glikoproteinskih) Ib receptora na trombocitima omogućuje njihovu adheziju, a oslobađanje tromboksana A₂, serotonina i drugih kemotaksičnih agensa uz ekspresiju GP IIb/IIIa receptora te vezanje fibrinogena dovodi do njihove agregacije s formiranjem tromba uz mogućnost distalne embolizacije s posljedičnom ishemijom srčanog mišića. To se ispoljava bolovima u prsima, promjenama u elektrokardiogramu i porastom kardiospecifičnih enzima (CPK-kreatin fosfokinaza, CPK-MB, troponin).

Kod STEMI-ja dolazi do potpune trombotske okluzije koronarne arterije, dok kod druga dva entiteta akutnog koronarnog sindroma postoji hemodinamski značajno

suženje s još održanim protokom. Nepotpuna okluzija koronarne arterije u elektrokardiogramu (EKG) može se manifestirati pojavom negativnih T valova, denivelacijom ST spojnice ili nerijetko bez promjena. (2,3,4)



Slika 1. Aterosklerotski plak u stabilnoj angini pectoris i rupturirani nestabilni plak s agregacijom trombocita u akutnom koronarnom sindromu (modificirano prema Carol Mattson Porth, *Pathophysiology Concepts of Altered Health States, Seventh Edition*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005).

1.2. AKUTNI KORONARNI SINDROM BEZ ST ELEVACIJE

1.2.1. Definicija i klasifikacija

Akutni koronarni sindrom bez ST elevacije obuhvaća dva entiteta: nestabilnu anginu pectoris i NSTEMI. Nestabilna angina pectoris karakterizirana je simptomima ishemije srčanog mišića a razlikujemo nekoliko kliničkih prezentacija:

- 1) prolongirana prekordijalna bol u mirovanju (>20 min)
- 2) novonastala (*de novo*) angina najmanje II. ili III. stupnja prema klasifikaciji Kanadskog kardiološkog društva (engl. *CCS, Canadian Cardiovascular Society*)
- 3) pogoršanje prethodno stabilne angine do III. stupnja CCS (tzv. „cresendo“ angina)
- 4) postinfarktna angina

Klasifikacija angine pectoris Kanadskog kardiološkog društva prikazana je u tablici 1. (5)

| Tablica 1. | |
|---|---|
| Klasifikacija angine pectoris Kanadskog kardiološkog društva | |
| I. stupanj | Uobičajena fizička aktivnost ne izaziva bol u prsima |
| II. stupanj | Bol u prsima tijekom veće fizičke aktivnosti |
| III. stupanj | Bol u prsima tijekom blaže fizičke aktivnosti |
| IV. stupanj | Bol u prsima tijekom uobičajenih aktivnosti ili u mirovanju |

Ako u tih bolesnika postoji porast kardiospecifičnih enzima, prvenstveno troponina, to se stanje definira kao NSTEMI (2,3).

Prolongirana bol javlja se u 80% bolesnika, dok je u ostalih 20% prvi simptom novonastala ili akcelerirana angina. Tipična prekordijalna bol je retrosternalna sa širenjem u lijevu ruku, vrat ili donju čeljust, a može biti popraćena i drugim simptomima kao što su mučnina, povraćanje, bolovi u trbuhu, otežano disanje ili sinkopa. Atipični simptomi češći su u bolesnika starije životne dobi (>75 godina), žena, dijabetičara te bolesnika s kroničnim bubrežnim zatajenjem i demencijom. Oko

50% bolesnika ima EKG promjene, a najlošiju prognozu imaju bolesnici s prolaznom ST elevacijom koja nastaje u oko 10% bolesnika.

1.2.2. Akutni koronarni sindrom bez ST elevacije kao javnozdravstveni problem

Unatoč današnjem napretku u dijagnostici i liječenju bolesnika s akutnim koronarnim sindromom, on ostaje značajan uzrok morbiditeta i mortaliteta u svijetu. Ipak, u bolesnika sa STEMI-jem se prema GRACE (engl. *Global Registry of Acute Coronary Events*) registru, intrahospitalna smrtnost smanjila s 8,4% 1999. godine na 4,6% 2005. godine (6). To je posljedica porasta incidencije primarne perkutane koronarne intervencije (PCI) u tih bolesnika s obzirom na to da se prema GRACE registru bilježi porast primarne PCI od 15% 1999. godine na 44% 2006. godine (7).

Međutim, akutni koronarni sindrom bez ST elevacije jednako je važan, ako ne i važniji javnozdravstveni problem od STEMI-ja. Naime, u svijetu se prati jasan porast broja bolesnika sa NSTEMI-jem i nestabilnom anginom pektoris u odnosu na STEMI bolesnike. U tzv. **EuroHeart Survey** koja je uključila više od deset tisuća bolesnika iz 25 zemalja, otpusne dijagnoze u bolesnika s akutnim koronarnim sindromom bile su u 32,8% bolesnika STEMI, u 25,3% bolesnika NSTEMI i u 41,9% bolesnika nestabilna angina pektoris. To je najvjerojatnije rezultat sljedećih čimbenika: veća stopa preživljenja prethodnog akutnog koronarnog incidenta, modifikacija patofiziologije pomoću medikamentozne terapije (antitrombocitni lijekovi, statini, antihipertenzivi) te primjena novih dijagnostičkih metoda uključujući i specifične biomarkere za detekciju nekroze srčanog mišića (7).

S druge strane, stopa mortaliteta u tih bolesnika je visoka. Prema GRACE registru, 13% bolesnika sa NSTEMI-jem i 8% s nestabilnom anginom koji budu hospitalizirani, umiru unutar 6 mjeseci, dok je stopa rehospitalizacija zbog novog akutnog koronarnog sindroma oko 17-20%. (8) Zanimljive podatke pokazuje i **OPERA registar** iz Francuske (9). U tom registru praćeno je ukupno 1878 STEMI i NSTEMI bolesnika kroz godinu dana: 36,7% STEMI i 41,5% NSTEMI bolesnika je ponovno hospitalizirano, ($p = 0,05$), a 16% u obje grupe je revaskularizirano.

Intrahospitalna smrtnost bila je slična u obje skupine bolesnika (4,6 naspram 4,3%), a jednogodišnja smrtnost bila je 9% u STEMI bolesnika i 11,6% u NSTEMI bolesnika. Bolesnici sa STEMI-jem su u prosjeku mlađi s manje kardijalnih odnosno nekardijalnih pridruženih bolesti, ali s ugroženim većim područjem srčanog mišića, dok su oni sa NSTEMI-jem ili nestabilnom anginom stariji sa značajnim komorbiditetom i već oštećenim srčanim mišićem. Iako je u bolesnika sa NSTEMI-jem ili nestabilnom anginom u akutnoj fazi aktualno oštećenje srčanog mišića manje, to može biti samo „posljednja kap koja je prelila čašu“. Nažalost, ti su bolesnici često neadekvatno liječeni, pogotovo što se tiče revaskularizacije (u **EuroHeart Survey-ACS**, PCI je učinjen u 40,4% STEMI bolesnika te u 24,4% bolesnika s akutnim koronarnim sindromom bez ST elevacije) ali i nakon otpusta iz bolnice (7). Ipak, slična prognoza bolesnika sa STEMI-jem i NSTEMI-jem trebala bi dovesti do njihovog agresivnijeg liječenja uz bolju sekundarnu prevenciju.

1.2.3. Liječenje

U liječenju bolesnika sa STEMI-jem postoje jasne smjernice primjene fibrinolitičkog liječenja i primarne perkutane koronarne intervencije (10). Međutim, u bolesnika s akutnim koronarnim sindromom bez ST elevacije naglasak je prvenstveno na farmakološkoj terapiji, a uz PCI ovisno o procjeni rizika. Za procjenu rizika koriste se razni sustavi bodovanja npr. **TIMI** (engl. *Thrombolysis in Myocardial Infarction*), **PURSUIT** (engl. *Platelet glycoprotein IIb/IIIa in Unstable angina: Receptor Suppression Using Integrilin Therapy*) i **GRACE**. Najčešće se koristi GRACE bodovni sustav koji omogućava najtočniju procjenu rizika prilikom primitka i 6 mjeseci nakon otpusta iz bolnice. On obuhvaća sljedeće parametre: dob, srčanu frekvenciju, visinu sistoličkog tlaka, vrijednost serumskog kreatinina, Killip klasu, srčani arest kod prijema, povišene srčane enzime i promjene ST segmenta. Tablica 2.

| Tablica 2. | | |
|---|--|--|
| Bodovni sustavi za procjenu rizika u bolesnika s akutnim koronarnim sindromom bez ST elevacije | | |
| | GLAVNI ČIMBENICI | PRIMARNI ISHOD |
| TIMI | Dob, rizični čimbenici, poznata koronarna bolest, promjena ST segmenta, učestalost anginoznih tegoba, terapija aspirinom, serumski biomarkeri | Ukupna smrtnost i nefatalni infarkt miokarda nakon godinu dana |
| PURSUIT | Dob, spol, angina prema Kanadskoj klasifikaciji IV. stupnja unutar 6 tjedana, znakovi srčanog popuštanja, promjene ST segmenta | 30- dnevna smrtnost |
| GRACE | Dob, Killip* klasa, vrijednost sistoličkog tlaka, promjene ST segmenta, kardijalni arest, vrijednost serumskog kreatinina, kardijalni biomarkeri, srčana frekvencija | 6-mjesečna smrtnost |
| <p>*Killip klasifikacija: Killip I: bez znakova srčanog popuštanja; Killip II: znakovi srčanog popuštanja, S3 i povišen jugularni venski tlak; Killip III: akutni plućni edem; Killip IV: kardiogeni šok ili hipotenzija (sistolički tlak ispod 90 mmHg) i dokaz periferne vazokonstrukcije (oligurija, cijanoza ili znojenje)</p> | | |

Prema GRACE bodovnom sustavu bolesnici se svrstavaju u tri kategorije: niskog, srednjeg ili visokog rizika (11). Tablica 3.

| Tablica 3. | | |
|----------------------|--------------------|-------------------------------|
| GRACE bodovni sustav | | |
| KATEGORIJA RIZIKA | GRACE ZBROJ BODOVA | INTRA-HOSPITALNA SMRTNOST (%) |
| NISKI | ≤ 108 | <1 |
| SREDNJI | 109-140 | 1-3 |
| VISOKI | >140 | >3 |
| KATEGORIJA RIZIKA | GRACE ZBROJ BODOVA | SMRTNOST UNUTAR 6 MJESECI (%) |
| NISKI | ≤ 88 | <3 |
| SREDNJI | 89-118 | 3-8 |
| VISOKI | >118 | >8 |

1.2.3.1. Farmakološka terapija

Farmakološka terapija dijeli se na anti-ishemijsku, antitrombocitnu i antikoagulacijsku terapiju.

Anti-ishemijska terapija smanjuje potrebu miokarda za kisikom bilo da smanjuje srčanu frekvenciju, snižava krvni tlak, smanjuje „preload“ ili kontraktilnosti srčanog mišića, odnosno povećava opskrbu srčanog mišića kisikom prouzrokujući vazodilataciju koronarnih arterija. Od lijekova se upotrebljavaju beta blokatori, nitrati, blokatori kalcijevih kanala te u novije vrijeme ivabradin i ranolazin.

Beta blokatori smanjuju potrebu srčanog mišića za kisikom smanjujući srčanu frekvenciju, arterijski tlak te kontraktilnost miokarda. Pozitivan učinak beta blokatora u bolesnika sa STEMI-jem i stabilnom koronarnom bolesti, opravdao je njihovu primjenu i u bolesnika s akutnim koronarnim sindromom bez ST elevacije, a **CRUSADE** (engl. *Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress*

ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA guidelines) registar u SAD-u upozorio je na smanjenje intra-hospitalne smrtnosti za 34% u slučaju akutne primjene beta blokatora u ovih bolesnika (12).

Nitrati imaju vazodilatacijski učinak, prvenstveno izazivaju venodilataciju te smanjuju „preload“ i endijastolički volumen lijeve klijetke, smanjujući time potrebu miokarda za kisikom. Međutim, izazivaju i dilataciju zdravih, ali i aterosklerotski promijenjenih koronarnih arterija te povećavaju koronarni kolateralni protok. Nema randomiziranih ispitivanja koje bi upućivale na redukciju velikih neželjenih kardijalnih događaja primjenom nitrata. Ipak, ti lijekovi smanjuju simptome bolesnika, ishemiju srčanog mišića što se očituje regresijom ST denivelacije, a indicirani su i u bolesnika sa znakovima srčanog popuštanja.

Blokatori kalcijских kanala imaju snažan vazodilatacijski učinak na koronarne arterije, a neki smanjuju i srčanu frekvenciju te time potrošnju kisika. Diješe se na dihidropiridinske (nifedipin, amlodipin) te na nedihidropiridinske (diltiazem, verapamil). Prema ESC (engl. *European Society of Cardiology*) smjernicama, indicirani su u bolesnika koji su već na terapiji beta blokatorima i nitratima, radi dodatnog smanjenja simptoma (13).

Ivabradin djeluje na sinoatrijalni čvor te smanjuje srčanu frekvenciju tako da selektivno inhibira I_f kanale. Nema negativno inotropno djelovanje te ne utječe na kontraktilnost srčanog mišića. Upotrebljava se u stabilnoj koronarnoj bolesti, a **VIVIFY** (engl. *eValuation of the IntraVenous If inhibitor ivabradine after ST segment elevation myocardial infarction*) ispitivanje u STEMI bolesnika uputilo je na sigurnost njegove primjene i u akutnom koronarnom sindromu (14). Prema ESC smjernicama može se koristiti u bolesnika s kontraindikacijom za primjenu beta blokatora, ali i u kombinaciji radi dodatnog sniženja srčane frekvencije (13).

Ranolazin inhibira kasne natrijske kanale te smanjuje intracelularnu koncentraciju natrija i kalcija što dovodi do smanjena ishemije. U **MERLIN-TIMI 36** (engl. *The Metabolic Efficiency with Ranolazine for Less Ischemia in Non-ST Elevation Acute Coronary Syndromes*) ispitivanju u bolesnika s akutnim koronarnim sindromom bez ST elevacije primjena ranolazina nije dovela do smanjenja neželjenih kardijalnih događaja, međutim smanjena je incidencija rekurentne ishemije (15).

S obzirom na dominantu ulogu trombocita u propagaciji tromba, antitrombocitna terapija ima ključnu ulogu u liječenju tih bolesnika.

Osim acetilsalicilne kiseline koja inhibira tromboksan A₂, tienopiridini (klopidogrel, prasugrel, ticagrelor), tzv. inhibitori P₂Y₁₂ receptora predstavljaju najvažniju skupinu lijekova.

Klopidogrel i prasugrel se u jetri pretvaraju u aktivni metabolit te se ireverzibilno vežu za P₂Y₁₂ receptor na trombocitima antagonizirajući ADP (adenozin difosfat) i njihovu aktivaciju. Ticagrelor predstavlja novi kemijski agens iz skupine ciklopentiltriazolopirimidina koji se reverzibilno veže za P₂Y₁₂ receptore bez potrebe pretvaranja u aktivni metabolit. Važnost navedenih lijekova u primjeni bolesnika s akutnim koronarnim sindromom dokazana je u mnogim ispitivanjima (**CURE, PCI CURE, TRITON-TIMI 38, PLATO, CURRENT OASIS 7, CURRENT PCI**) u vidu smanjenja kardiovaskularne smrtnosti, reinfarkta miokarda i moždanog udara. Međutim, navedeni lijekovi mogu izazvati ozbiljna krvarenja, trombocitopeniju, alergijske reakcije a ticagrelor može izazvati i ventrikularne pauze te je potreban oprez u bolesnika s bolesti sinusnog ili atrioventrikularnog čvora.

Nadalje, koriste se i antagonisti receptora GP IIb/IIIa (abciximab, eptifibatid i tirofiban) koji inhibiraju agregaciju trombocita. Dosadašnja ispitivanja nisu pokazala korist u smislu smanjenja smrtnosti ili reinfarkta miokarda u bolesnika liječenih neinvazivnim pristupom. Stoga je, prema aktualnim ECS smjernicama, njihovo mjesto primarno u primjeni kod bolesnika koji su podvrgnuti perkutanoj koronarnoj intervenciji, a imaju visoki rizik od proceduralnog infarkta miokarda te niski rizik od krvarenja (13).

Antikoagulantna terapija primjenjuje se radi sprečavanja nastanka trombina čime se reduciraju trombotski događaji. Ona se dijeli na indirektne inhibitore trombina (nefrakcionirani heparin i niskomolekularni heparin), indirektne inhibitore faktora Xa (niskomolekularni heparin, fondaparinux), direktne inhibitore trombina (bivaluridin, dabigatran) i direktne inhibitore faktora Xa (rivaroksaban, apiksaban, otamiksaban).

Fondaparinux je selektivni inhibitor aktiviranog faktora Xa koji se primjenjuje supkutano. Kontraindiciran je u bolesnika sa značajno reduciranom bubrežnom funkcijom a u odnosu na niskomolekularni heparin ima istu učinkovitost u smanjenju smrtnosti, infarkta miokarda ili refraktorne ishemije uz bitno manje krvarenja.

Također, ne može izazvati HIT (heparinom induciranu trombocitopeniju). Međutim, u bolesnika kod kojih se planira PCI, uz njega treba dodati nefrakcionirani heparin za vrijeme intervencije zbog veće opasnosti od stent tromboze.

Niskomolekularni heparini imaju anti Xa i anti IIa učinak. Primjenjuju se supkutano. Rizik pojave HIT-a manji je nego kod primjene nefrakcioniranog heparina, a kontraindicirani su u bolesnika sa značajno reduciranom bubrežnom funkcijom. Najčešće se koristi enoksaparin, koji se za vrijeme PCI-a može aplicirati i intravenski.

Nefrakcionirani heparin primjenjuje se uglavnom intravenski, a veže se za antitrombin. S obzirom na uski terapijski prozor djelovanja, potrebne su česte kontrole vrijednosti APTV-a (aktivirano parcijalno trombinsko vrijeme) u serumu.

Od direktnih inhibitora koagulacije u akutnom koronarnom sindromu za sada se primjenjuje samo bivaluridin. On se direktno veže za trombin te inhibira konverziju fibrinogena u fibrin. U **ACUTIY** (engl. *Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategY*) ispitivanju sama primjena bivaluridina nije bila inferiorna u odnosu na primjenu nefrakcioniranog heparina/niskomolekularnog heparina u kombinaciji s GP IIb/IIIa inhibitorima glede ispitivanog ishoda ali uz bitno manje krvarenja (16). Prema današnjim smjernicama, bivaluridin se primjenjuje sam ili u kombinaciji s GP IIb/IIIa inhibitorima u bolesnika s ranim invazivnim pristupom koji imaju visoki rizik od krvarenja (13).

1.2.3.2. Revaskularizacija

Rana revaskularizacija pomoću perkutane koronarne intervencije u tih bolesnika može spriječiti ishemijske događaje koji su posljedica odgađanja procedure, ali alternativno, intenzivna antitrombotska terapija prije PCI-a može dovesti do stabilizacije aterosklerotskog plaka te smanjiti komplikacije vezane uz samu intervenciju. Postoje razna ispitivanja koja su istraživala konzervativno u odnosu na invazivno liječenje bolesnika u ovisnosti o procijenjenom riziku, te optimalno vrijeme intervencije (ISAR-COOL, TIMACS, RITA 3, FRISC II i druge). U **ISAR-COOL** (engl. *Intracoronary Stenting With Antithrombotic Regimen Cooling-Off*) ispitivanju bolesnici nisu bili randomizirani prema riziku, već samo prema vremenu

PCI-a u odnosu na početak tegoba. Rezultati su pokazali da bolesnici sa NSTEMI-jem i nestabilnom anginom imaju manju smrtnost ili učestalost reinfarkta miokarda ako su bili podvrgnuti PCI-u unutar 6 sati od početka bolova u odnosu na one nakon 3-5 dana (17). U **TIMACS** (engl. *Timing of Intervention in Acute Coronary Syndromes*) ispitivanju rani PCI (≤ 24 h) nije se pokazao korisnim, osim u visoko rizičnih bolesnika, u kojih je zabilježena značajna redukcija smrtnosti, novog infarkta miokarda te moždanog udara unutar 6 mjeseci za 38% (18). To potvrđuju i rezultati **RITA-3** (engl. *Randomized Intervention Trial of unstable Angina*) te **FRISC II** (engl. *Fast Revascularization in InStability in Coronary artery disease*) ispitivanja. U RITA 3 ispitivanju korist od ranog PCI-a u visokorizičnih bolesnika bila je vidljiva tek nakon pet godina, a u FRISC II ispitivanju nakon dvije godine te se izgubila nakon pet godina (19, 20). Dva novija ispitivanja i dalje pokazuju oprečne rezultate. S jedne strane je **ICTUS** ispitivanje (engl. *Invasive Versus Conservative Treatment in Unstable Coronary Syndromes*) čiji su rezultati petogodišnjeg praćenja objavljeni 2010. godine. U ispitivanje je bilo uključeno oko 1200 bolesnika s akutnim koronarnim sindromom bez ST elevacije. Prema navedenim rezultatima 81% bolesnika revaskularizirano je u skupini s ranim invazivnim pristupom a 60% bolesnika s odgođenim selektivnim invazivnim pristupom. Petogodišnja smrtnosti ili infarkt miokarda iznosila je 22,3% u skupini s ranim invazivnim pristupom u odnosu na 18,1% u skupini s odgođenim selektivnim invazivnim pristupom, a nije bilo ni statistički značajne razlike u reinfarktu miokarda (13,9% u odnosu na 11,7%). Ispitivači su zaključili da nije bilo koristi od ranog PCI-a (unutar 24-48 sati) u odnosu na odgođeni selektivni PCI koji se temelji na kliničkoj slici i procjeni rizika, čak niti u visokorizičnih bolesnika. Razlike u rezultatima RITA-3 i FRISC II ispitivanja u odnosu na ICTUS ispitivanje mogu djelomično biti posljedica velikog broja revaskulariziranih bolesnika u obje skupine ICTUS ispitivanja, pogotovo velikog broja revaskulariziranih bolesnika u odgođenoj selektivnoj invazivnoj skupini u odnosu na prethodna dva ispitivanja (RITA - 3: 57% naspram 28%, FRISC II: 78% naspram 44%, ICTUS : 80% naspram 60%). Također ulogu u oprečnim rezultatima može imati različita klinička praksa perkutane koronarne intervencije u vidu upotrebe stentova, inhibitora GP IIb/IIIa, antitrombocitne terapije te statina (21). S druge strane je **ACUITY** (engl. *Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategY*) ispitivanje, u kojem

su bolesnici sa NSTEMI-jem bili randomizirani u odnosu na tri antitrombocitna protokola: heparin + GP IIb/IIIa inhibitor; bivaluridin + GP IIb/IIIa inhibitor ili samo bivaluridin. Od ukupno 13 819 bolesnika, 7789 liječeno je PCI-om (56%), a za 7749 bolesnika poznato je vrijeme intervencije od početka pojave bolova (<8 sati, 8 do 24 sata, >24 sata). Rezultati pokazuju da je u bolesnika sa NSTEMI-jem odgađanje PCI-a za više od 24 sata nakon pojave bolova, povezano s većom ranom i kasnom smrtnosti. Osim toga, povećana je i incidencija infarkta miokarda te negativnih kliničkih događaja nakon 30 i nakon godinu dana (16).

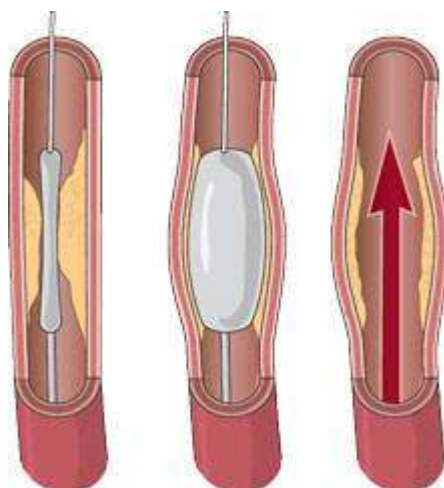
Na temelju navedenih dosadašnjih istraživanja, a prema ESC smjernicama iz 2011. godine, vrijeme koronarografije i perkutane revaskularizacije u akutnom koronarnom sindromu bez ST elevacije ovisi o procjeni rizika u bolesnika. Bolesnici s vrlo visokim rizikom (refraktorna angina, srčano popuštanje, životno ugrožavajuće ventrikularne aritmije ili hemodinamska nestabilnost) trebali bi biti podvrgnuti hitnoj koronarografiji unutar 2 sata. U bolesnika s GRACE zbrojem bodova > 140 ili barem jednim primarnim visokorizičnim čimbenikom, indicirana je invazivna strategija unutar 24 sata, dok u bolesnika s GRACE zbrojem bodova od 140 i barem jednim visokorizičnim čimbenikom, unutar 72 sata. U ostalih bolesnika indicirana je neinvazivna evaluacija ishemije prije eventualne invazivne procedure (13).

1.3. PERKUTANA KORONARNA INTERVENCIJA

1.3.1. Opći dio

U posljednja tri desetljeća prati se značajan napredak perkutane koronarne intervencije od početka balonske angioplastike koju je prvi izveo A. Grüntzig 1977. godine u Švicarskoj pa sve do danas. Prvi koronarni stentovi implantirani su 1986. (Puel i Sigwart) u Europi, a 1993. godine odobren je prvi stent u SAD-u, Gianturco-Roubin stent te 1994. Palmaz-Schatz stent. Nakon uvođenja običnog metalnog stenta (BMS, engl. *bare metal stent*) balonska se angioplastika praktički prestala upotrebljavati kao samostalna tehnika u perkutanoj koronarnoj intervenciji i danas se uglavnom upotrebljava za preparaciju lezije ili postdilataciju već implantiranog stenta.

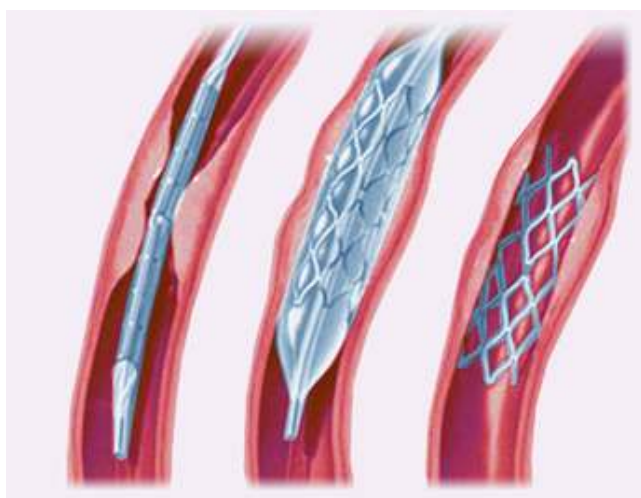
Od BMS-a postoje razne vrste izrađene od nitinola, nehrđajućeg čelika ili kobalt kroma. Materijal utječe na njihovu čvrstoću i fleksibilnost. Osim po materijalu razlikuju se po arhitekturi dizajna te sistemu otpuštanja (samootpuštajući stentovi ili balon-otpuštajući stentovi). U današnje vrijeme se najviše primjenjuju metalni stentovi od kobalt kroma jer su radiopaktni (dobra vizualizacija na rendgenu), izdržljiviji i najtanjih niti tzv. „strutova“. Uvođenjem BMS-a u intervencijsku kardiologiju riješeni su neki problemi balonske angioplastike, kao što su akutno zatvaranje koronarne arterije u slučaju disekcije i tzv. elastični „recoli“ tj. pasivno suženje koronarne arterije na mjestu balonske dilatacije. Međutim, iako BMS smanjuju restenozu u odnosu na balonsku angioplastiku, do današnjeg dana taj problem nije riješen, a pojavio se i novi problem stent tromboze (22,23).



Slika 2. Prikaz angioplastike koronarne arterije.

Neekspandirani balonski kateter u lumenu arterije dovede se do mjesta lezije. Balon se ekspandira što dovodi do rupture plaka i uspostave protoka uz manju rezidualnu stenozu (preuzeto s

<http://intermountainhealthcare.org/hospitals/imed/service/s/heart-institute/heart-health-a-z/Pages/treatment-ptca-pci-angioplasty.aspx>).



Slika 3. Prikaz perkutane koronarne intervencije s implantacijom stenta. Stent je plasiran na balonskom kateteru. Nakon balonske inflacije stent se ekspandira i priljubi uz stijenku arterije (preuzeto s <http://yourtotalhealth.ivillage.com/balloon-angioplasty.html?pageNum=1#1>).

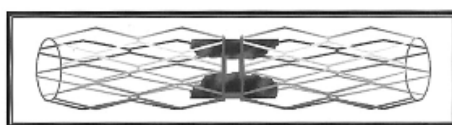
1.3.2. Restenoza - definicija, klasifikacija, patofiziologija i klinička prezentacija

Restenoza ili binarna restenoza definira se kao suženje lumena za više od 50% u stentu ili unutar 5 mm proksimalno, odnosno distalno od rubova stenta. Nastaje kao posljedica proliferacije intimalnih glatkih mišićnih stanica zbog ozljede stijenke krvne žile prilikom ugradnje stenta ili balonske angioplastike. Naime, ugradnjom stenta aktivira se upalna reakcija u stijenci koronarne arterije. Eksperimentalna ispitivanja utvrdila su nakupljanje leukocita u području stentiranog dijela koronarne arterije unutar 10-15 min od ugradnje. Dolazi i do nakupljanja trombocita uz povećanu ekspresiju pojedinih liganda na površini stanica endotela te oslobađanje upalnih citokina i faktora rasta. To uzrokuje migraciju, rast i proliferaciju glatkih mišićnih stanica prema lumenu arterije, pojačano lučenje ekstracelularnog matriksa i reendotelizaciju (24).

Najčešće upotrebljavana angiografska klasifikacija restenoze je ona po Mehranu (25):

- 1) fokalna ISR (*in-stent* restenoza): duljina lezije ≤ 10 mm unutar stenta, na mjestu preklapanja stentova ili proksimalno odnosno distalno od stenta, ili kombinacija tih mjesta tzv. multifokalna *in-stent* restenoza
- 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

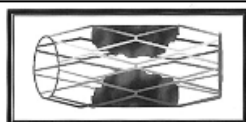
FOKALNI OBLICI RESTENOZE



TIP IA : preklapanje stenta



TIP IB: rubovi stenta

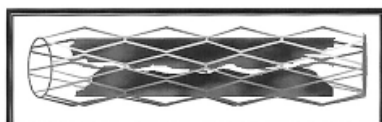


TIP IC: fokalno u stentu



TIP ID: multifokalno

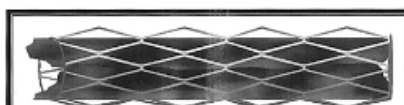
DIFUZNI OBLICI RESTENOZE: II,III i IV



ISR II: unutar stenta



ISR III: proliferativni



ISR IV: totalna okluzija

Slika 4. Angiografska klasifikacija ISR (modificirano prema: Roxana Mehran, MD; George Dangas, MD, PhD; Andrea S. Abizaid, MD; Gary S. Mintz, MD; Alexandra J. Lansky, MD et al. *Angiographic Patterns of In-Stent Restenosis. Classification and Implications for Long-Term Outcome. Circulation. 1999*).

U BMS-u se incidencija restenoze kreće između 20-40%, a najčešće nastaje unutar prvih 3-6 mjeseci od ugradnje, tek vrlo rijetko nakon godine dana. Naime, nakon tog vremena glatke mišićne stanice budu zamijenjene stabilnim fibroznom matriksom, što objašnjava vrlo malo incidenciju (<2%) klinički indicirane

revaskularizacije ciljne lezije (TLR, engl. *target lesion revascularization*) nakon godinu dana.

Podaci randomiziranih ispitivanja upozoravaju na tri važne skupine čimbenika koje doprinose ISR:

1) vezani uz leziju ili proceduru (bifurkacijske lezije, aorto-ostijalne lezije, kalcificirane lezije, kronične totalne okluzije, lezije u venskim premosnicama, duljina lezije, arterije malog promjera < 2,8 mm, ukupna duljina stenta, broj implantiranih stentova, preklapanje stentova)

2) vezani uz bolesnika (šećerna bolest, kronična bubrežna insuficijencija te prethodna restenoza)

3) genetski čimbenici (PAI - plazminogen aktivator inhibitor polimorfizam glikoproteina IIIa, polimorfizam gena za enzim angiotenzin konvertazu)

U literaturi se spominje još jedan važan čimbenik restenoze vezan uz proceduru tj. primjenu BMS-a različitih debljina „strutova“. Tako je ispitivanje **ISAR-STEREO** (engl. *Strut Thickness Effect on Restenosis Outcome Trial*) na ukupno 651 bolesnika s koronarnim arterijama promjera >2,8 mm, istraživalo incidenciju restenoze u ispitanika s BMS-om sličnog dizajna ali različite debljine „strutova“. Uspoređivan je BMS s tankim „strutovima“ (50 µm) s BMS-om s debljim „strutovima“ (140 µm). Nakon šest mjeseci incidencija ISR iznosila je 15% naspram 26% u korist skupine bolesnika u kojih je ugrađen BMS s tanjim „strutovima“ (26). U nastavku je **ISAR-STEREO-2** ispitivanje na 611 bolesnika istraživalo BMS različitog dizajna i različite debljine „strutova“. Ponovno je incidencija ISR nakon šest mjeseci bila manja (18% naspram 31%) u bolesnika s ugrađenim BMS-om s tanjim „strutovima“, iako je rezultat intervencije vezan uz vrstu stenta tzv. „device success“ u toj skupini bio manji (87% naspram 99%). Naime, što stent ima tanje „strutove“ ima manju incidenciju restenoze, ali i manju radijalnu snagu, što za posljedicu može imati nepotpunu ekspanziju na mjestu ciljne lezije u koronarnoj arteriji (27).

Važan prediktor ISR je i postproceduralni minimalni promjer koronarne arterije (MLD, engl. *minimal lumen diameter*), jer veći promjer koronarne arterije nakon intervencije ostaje veći i nakon 6 mjeseci, tzv. „bigger is better“ koncepcija. Osim termina binarne restenoze, u ispitivanjima se upotrebljava termin kasnog gubitka

lumena (LLL, eng. *late lumen loss*). On se definira kao razlika između MLD-a neposredno nakon ugradnje stenta i MLD-a kod angiografske kontrole unutar 6-8 mjeseci (22).

Budući da je akutni koronarni sindrom povezan s upalom u području nestabilnog plaka te hiperkoagulabilnim stanjem, učestalost restenoze veća je nego u bolesnika sa stabilnom koronarnom bolešću. Bolesnici s restenozom mogu se klinički prezentirati u obliku stabilne angine pektoris, a nerijetko i kao akutni koronarni sindrom. Postoje klinička ispitivanja koja su dokazala da bolesnici s akutnim koronarnim sindromom i ISR imaju lošiju prognozu te veću incidenciju neželjenih kardiovaskularnih događaja. Primjer je **PRESTO** (engl. *Prevention of REStenosis with Tranilast and its Outcomes*) ispitivanje koje je uspoređivalo bolesnike s ISR i stabilnom anginom pektoris s onima koji su se prezentirali kao akutni koronarni sindrom. Rezultati su upućivali na više velikih neželjenih kardiovaskularnih događaja (MACE, engl. *major adverse cardiac events*) u skupini s akutnim koronarnim sindromom (35%) u odnosu na skupinu sa stabilnom anginom (22%) što je bilo statistički značajno ($p < 0.001$) (28). Također, postoji primjer multicentričnog ispitivanja u Švedskoj u bolesnika koji su liječeni PCI-om zbog restenoze, a prezentirali su se kao stabilna angina pektoris, akutni koronarni sindrom bez ST elevacije (nestabilna angina pektoris, NSTEMI) ili STEMI. Rezultati su pokazali da se najveći broj bolesnika prezentirao kao akutni koronarni sindrom bez ST elevacije (46%). Ukupna smrtnost (sve skupine zajedno) bila je 1,7% nakon 30 dana, 3,2% nakon 6 mjeseci i 4,6% nakon godine dana (29). Slični podaci dobiveni su u retrospektivnom ispitivanju iz Velike Britanije koje je obuhvatilo čak 14 445 bolesnika liječenih perkutanom koronarnom intervencijom u vremenskom razdoblju od skoro sedam godina. Oko 6,4% bolesnika imalo je klinički relevantnu restenozu, a od toga se 30,6 % bolesnika manifestiralo kao akutni koronarni sindrom bez ST elevacije, a 9% kao STEMI. Ukupni mortalitet u bolesnika sa restenozom bio je 0,98% nakon 30 dana, 3,9 % nakon godinu dana te 8,7% nakon 5 godina (30).

1.3.2.1. Liječenje restenoze

Što se tiče liječenja ISR, postoje medikamentozne i intervencijske metode. Optimalna medikamentozna terapija primjenjuje se u asimptomatskih bolesnika i bolesnika sa stabilnom anginom pektoris bez inducibilne ishemije miokarda te u slučajevima angiografski granične restenoze s dobrom distalnom kolateralizacijom. U slučajevima značajne ISR, najčešće se upotrebljavala balonska angioplastika s dosta poražavajućim rezultatima zbog potrebe za reintervencijom u čak 80% slučajeva. Upotreba tzv. režućih „cutting“ balona može biti od pomoći jer smanjuje mogućnost klizanja balona unutar stenta, no rezultati nisu bolji u odnosu na običnu balonsku angioplastiku. Ablativne tehnike, poput direkcionalne ili rotacijske aterektomije, laserske angioplastike ili dodatne implantacije metalnog stenta, nisu bitno poboljšale rezultate u odnosu na balonsku angioplastiku. Intrakoronarna radijacija s beta ili gama zrakama imala je povoljan učinak na restenozu, međutim, uz visoke troškove, pojavu nove restenoze na rubovima zračenja te pojavu kasne stent tromboze (31).

1.3.2.2. DES u restenozu

Razvojem stentova koji luče lijek (DES, engl. *drug-eluting stents*) 2001. godine i njihovom primjenom u bolesnika sa stabilnom koronarnom bolešću, postignuta je značajna redukcija ISR. Ti stentovi se sastoje od tri komponente: bioaktivni agens ili lijek (sirolimus, everolimus, zotarolimus, paklitaksel i dr.) koji ima protuupalni učinak, nosač lijeka (polimer) i platforma stenta. Lijekovi smanjuju lokalnu upalnu reakciju na mjestu ugradnje stenta i time smanjuju neointimalnu hiperplaziju. To međutim kao posljedicu ima kasnu endotelizaciju površine stenta koja može trajati i dulje od godinu dana. Prva generacija DES-ova bili su sirolimus (Cypher) stent i paklitaksel (Taxus) stent (23). Ispitivanja koja su uspoređivala DES s BMS-om, poput SIRIUS (engl. *A Randomized Trial of a Sirolimus-Eluting Stent Versus a Standard Stent in Patients at High Risk for Coronary Restenosis*) te TAXUS ispitivanja (TAXUS I-VI), bila su prva koja su upućivala na značajnu redukciju TLR-a. U **SIRIUS** ispitivanju TLR je nakon 9 mjeseci reduciran s 16,6% na 4,1%, odnosno binarna ISR s 34,5 %

na 3,2% (32). U **TAXUS IV** (engl. *Treatment of De Novo Coronary Disease Using a Single Paclitaxel-Eluting Stent*) ispitivanju TLR je nakon 9 mjeseci reduciran s 11,3% na 3,0%, a binarna ISR s 26,6% na 7,9% (33). Nakon 12 mjeseci rezultati su još impresivniji u korist DES-a: redukcija TLR-a za 73% (s 15,1% na 4,4%; $P < 0,0001$), a ukupnog MACE-a za 49% (s 20,0% na 10,8%; $P < 0,0001$). (34). Zbog tako ohrabrujućih rezultata, naglo je porasla primjena DES-a u svakodnevnoj praksi.

U daljnjem tijeku su razna randomizirana i opservacijska ispitivanja pokazala oprečne rezultate u usporedbi BMS-a i DES-a u smanjenju smrtnosti i učestalosti novog infarkta miokarda. U randomiziranim ispitivanjima, primjena DES-a nije dovela do statistički značajnog smanjenja smrtnosti ili reinfarkta miokarda, osim 55%-nog smanjenja revaskularizacije ciljne koronarne arterije (TVR, engl. *target vessel revascularization*). U opservacijskim ispitivanjima, nerandomizirana upotreba DES-a u odnosu na BMS u stabilnoj koronarnoj bolesti dovela je do 22% smanjenja ukupne smrtnosti, 13% smanjenja reinfarkta miokarda te 46% smanjenja TVR-a. Budući da su randomizirana ispitivanja ona iz kojih proizlazi medicina utemeljena na dokazima, možemo zaključiti da je glavna značajka DES-a redukcija ISR te posljedično TLR-a i TVR-a (35).

Međutim, upotrebom DES-a, problem restenoze nije u potpunosti riješen. Za razliku od BMS restenoze, u DES-u se najčešće nalazi fokalna restenoza te je uglavnom lokalizirana u području proksimalnog ruba stenta. Kao uzroci restenoze u DES-u još se dodano spominju fraktura stenta (od 1-16%) te razmak tj. „gap“ između postavljenih stentova zbog čega postoje dijelovi arterije koji nisu izloženi djelovanju lijeka. Sa sve češćom „off label“ upotrebom DES-a (mimo indikacija koje su odobrene od FDA – US Food and Drug Administration) u kompleksnim koronarnim lezijama, incidencija restenoze je rasla, pa se u nekim ispitivanjima kretala oko 15,9% za SES (engl. *sirolimus-eluting stent*) do 17,4% za PES (engl. *paclitaxel-eluting stent*) (36). Da problem restenoze u DES-u nije beznačajan, govore i ispitivanja koja su upozorila na lošiju prognozu bolesnika s DES restenozom u odnosu na bolesnike s BMS restenozom. Danas su, međutim, u upotrebi novi DES-ovi tzv. druga generacija: EES (engl. *everolimus-eluting stent*); ZES (engl. *zotarolimus-eluting stent*) i BES (engl. *biolimus A9-eluting stent*) koji su karakterizirani boljom platformom, tanjim ili biorazgradivim polimerom te učinkovitijim lijekom. Oni imaju bolje rezultate u odnosu

na prvu generaciju DES-a (incidencija ISR od 12,2% kod DES-a druge generacije naspram 14,6% kod DES-a prve generacije naspram 30,1% kod BMS-a), kako je objavljeno u jednom ispitivanju na 10 004 bolesnika, od kojih je 2643 sa značajnom restenozom nakon ugradnje BMS-a, prve i druge generacije DES-a (37).

1.3.3. Tromboza stenta- definicija, klasifikacija i patofiziologija

Osim restenoze, drugi značajan problem intervencijske kardiologije je tromboza u stentu. Incidencija tromboze u stentu u raznim ispitivanjima kreće se od 0,5 do oko 2% (38,39). Stent tromboza se klasificira kao:

- 1) definitivna ili dokazana (simptomi akutnog koronarnog sindroma, angiografska ili patološka potvrda stent tromboze)
- 2) vjerojatna stent tromboza (nerazjašnjena smrt unutar 30 dana ili infarkt miokarda u području stentirane koronarne arterije bez angiografskog dokaza stent tromboze) i
- 3) moguća stent tromboza (svaka nerazjašnjena smrt nakon 30 dana).

Ovisno o vremenu nastanka dijeli se na ranu (0-30 dana), kasnu (>30 dana) i vrlo kasnu (>12 mjeseci). Rana se dijeli na akutnu (<24 sata) i subakutnu (1-30 dana) (23,40). Mehanizam nastanka stent tromboze isti je za BMS i DES - indukcija adhezije i aktivacije trombocita te stvaranja ugruška. Međutim, citotoksični lijekovi u DES-u sprječavaju endotelizaciju stenta i time dodatno aktiviraju koagulacijski sustav, a polimeri mogu izazvati upalnu reakciju u stijenci koronarne arterije uz infiltraciju eozinofila i hipersenzitivnu reakciju. Zbog toga kod primjene DES-a postoji realno veća opasnost od stent tromboze u odnosu na BMS, pogotovo tzv. vrlo kasne tromboze, najčešće nakon ukidanja dvojne antitrombotične terapije acetilsalicilnom kiselinom i tienopiridinom. Stoga postoji preporuka primjene dvojne antitrombotične terapije kroz 12 mjeseci nakon ugradnje DES-a. No u bolesnika sa stabilnom koronarnom bolesti prema novim ESC smjernicama i terapija kroz 6 mjeseci može biti dovoljna kod nove generacije DES-ova (5). Osim ukidanja antitrombotične terapije dodatni čimbenici rizika za stent trombozu u bolesnika su: rezistencija na

klopidogrel, dugački stentovi (>18 mm), bifurkacijske lezije, malpozicija ili nedovoljna ekspanzija stenta te kronična bubrežna ili šećerna bolest, akutni koronarni sindrom i značajno smanjenje sistoličke funkcije lijeve klijetke. Ipak u svakodnevnoj praksi, kao npr. u danskom registru stent tromboze, gdje je ukupna incidencija stent tromboze unutar 3 godine iznosila 2,1%, nije nađena statistički značajna razlika između BMS-a i DES-a (41). Primjenom nove generacije DES-a, smanjuje se i incidencija stent tromboze, što pokazuju i mnoga ispitivanja: **SPIRIT IV** (engl. *Clinical Evaluation of the XIENCE V Everolimus Eluting Coronary Stent System*) ispitivanje 0,3% za EES nakon godinu dana, odnosno 0,4% nakon dvije godine (42,43); **COMPARE** (engl. *Comparison of the everolimus eluting XIENCE-V stent with the paclitaxel eluting TAXUS LIBERTE stent in all-comers: a randomized open label trial*) ispitivanje 0,6% za EES nakon godine dana i 0,9% nakon dvije godine (44); te **RESOLUTE** (engl. *A Randomized Comparison of a Zotarolimus-Eluting Stent with an Everolimus-Eluting Stent for Percutaneous Coronary Intervention*) ispitivanje – EES 1,6% naspram ZES 2,3% nakon četiri godine praćenja (45).

O produljenoj upotrebi dvojne antitrombotične terapije nakon preporučenih 12 mjeseci radi sprječavanja tzv. kasne tromboze postoje oprečna mišljenja i rezultati. Objavljeno je ispitivanje s 2701 bolesnika s DES-om koji su nakon 12 mjeseci od ugradnje stenta bili randomizirani na nastavak dvojne antitrombotične terapije ili primjenu samo acetilsalicilne kiseline. Prosječno vrijeme praćenja bilo je 19,2 mjeseci. Kumulativni rizik od infarkta miokarda i kardiogenog uzroka smrti nakon 2 godine bio je 1,8% s dvojnomo antitrombotičnom terapijom, u odnosu na 1,2% s monoterapijom acetilsalicilnom kiselinom ($p=0,17$). Nije bilo značajne razlike između skupina u individualnom riziku od infarkta miokarda, moždanog udara, tromboze u stentu, potrebe za revaskularizacijom, značajnog krvarenja ili smrti od bilo kojeg drugog uzroka. Autori su zaključili da upotreba dvojne antitrombotične terapije dulje od 12 mjeseci u bolesnika s DES-om nije značajno učinkovitija u odnosu na monoterapiju acetilsalicilnom kiselinom u smanjenju infarkta miokarda ili kardiogenog uzroka smrti. Međutim, smatraju da je za konačni zaključak potrebno ispitivanje s duljim vremenskim praćenjem bolesnika (46).

1.3.4. DES u akutnom koronarnom sindromu

Primjena DES-a u akutnom koronarnom sindromu, pogotovo u STEMI bolesnika, više nije kontroverzna, iako je akutni koronarni sindrom povezan s većom učestalošću stent tromboze. Tako je u jednom ispitivanju na 5816 bolesnika sa stabilnom koronarnom bolesti i akutnim koronarnim sindromom ispitivan rizik od BMS tromboze u odnosu na prvu generaciju DES-a (SES i PES). Nakon prosječnog vremena praćenja od 1394 dana, u bolesnika s akutnim koronarnim sindromom incidencija definitivne stent tromboze bila je 2,5%, u odnosu na 1% u bolesnika sa stabilnom anginom pectoris. Bolesnici s akutnim koronarnim sindromom imali su viši rizik od rane i kasne stent tromboze, dok je rizik od vrlo kasne stent tromboze bio prisutan samo u onih s akutnim koronarnim sindromom i ugrađenim DES-om (47).

Postoje klinička ispitivanja primjene DES-a u STEMI-ju. Meta-analizom 8 randomiziranih ispitivanja u koje je bilo uključeno 2786 bolesnika uspoređivani su rezultati prve generacije DES-a u odnosu na BMS u STEMI-ju u vremenu praćenja od 1-2 godine. DES-ovi su značajno smanjili rizik od reintervencije, dok nije bilo statistički značajne razlike u ukupnoj incidenciji stent tromboze, smrtnog ishoda ili rekurentnog infarkta miokarda između obje skupine bolesnika (48). Temeljem navedenog je primjena DES-a u STEMI bolesnika ušla u smjernice ESC-a.

U međuvremenu su objavljeni rezultati meta-analize dvaju ispitivanja nove generacije DES-a u STEMI-ju. To su **EXAMINATION** (engl. *Everolimus-Eluting Stents Versus Bare-Metal Stents in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction*) studija i **COMFORTABLE – AMI** (engl. *Comparison of Biolimus Eluted From an Erodible Coating With Bare Metal Stents in Acute ST-Elevation Myocardial Infarction*) ispitivanja. Rezultati govore u prilog primjene DES-a (redukcija kardiogenog uzroka smrtnosti, TVR-a i TLR-a, ukupne smrtnost, infarkta miokarda i stent tromboze) u odnosu na BMS. Međutim, tek rezultati **HORIZONS II AMI** (engl. *The Harmonizing Outcomes with Revascularization and Stents*) ispitivanja koje je u tijeku, dat će više podataka o superiornosti nove generacije DES-a u odnosu na BMS u STEMI bolesnika (49).

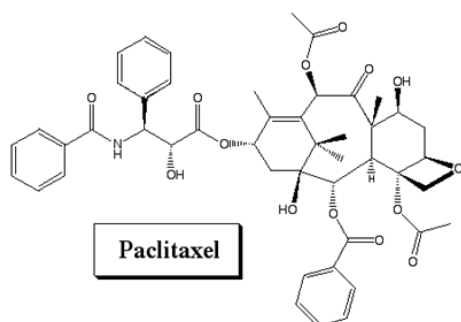
Sigurnost i efikasnost primjene DES-a u akutnom koronarnom sindromu bez ST elevacije nije testirana u prospektivnim ispitivanjima. Rezultati manjih ispitivanja i

podaci iz registara su obećavajući, pogotovo što se tiče EES-a. Tako je npr. u **SPAREX** multicentričnom, prospektivnom, post-marketinškom opservacijskom registru u 634 bolesnika sa NSTEMI-jem i implantiranim EES-om jednogodišnji ukupni MACE bio 6,7% (smrtnost 2,53%, AMI 1%, ponovna revaskularizacija 3,8%, stent tromboza 0,87%) (50). U nedostatku randomiziranih ispitivanja, primjena DES-a treba se temeljiti na procjeni koristi u odnosu rizik, s obzirom na to da je indicirana dvojna antiagregacijska terapija kroz 12 mjeseci. Stoga je upotreba BMS-a indicirana u bolesnika za koje se ne može predvidjeti suradljivost glede uzimanja antitrombotične terapije i/ili postoji značajan komorbiditet odnosno kontraindikacija za produljenu primjenu.

1.4. Baloni koji izlučuju lijek – DEB

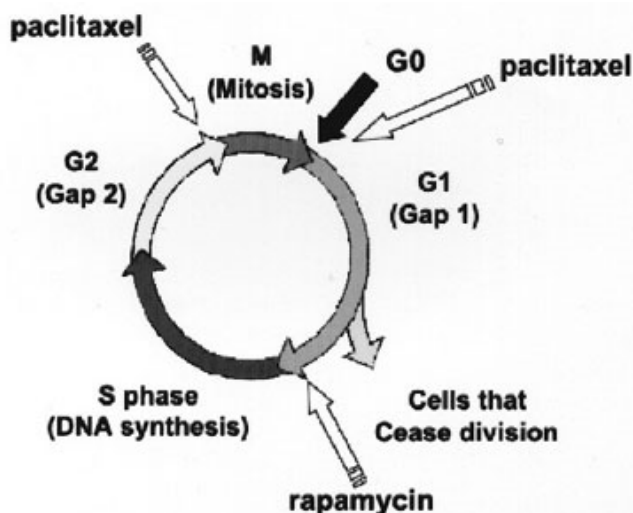
1.4.1. Opći dio

Daljnijim razvojem tehnologije pojavili su se baloni koji izlučuju lijek (DEB, engl. *drug-eluting balloons*), prvenstveno kao novo sredstvo u borbi protiv restenoze. Radi se o dilatacijskim balonima koji su obloženi paklitakselom. Paklitaksel je lipofilni inhibitor mitoze s potentnim antineoplastičkim djelovanjem. Ima antiproliferativno i protuupalno djelovanje, a upotrebljava se zbog svojstva da inhibira proliferaciju stanica ne uništavajući ih. Njegov učinak je ovisan o dozi sa širokim terapijskim prozorom djelovanja. Prednost mu je brzo prodiranje i produženo zadržavanje u stijenci koronarne arterije zahvaljujući farmakokinetičkom profilu, što omogućuje njegovu jednokratnu primjenu. (51)



Slika 5.

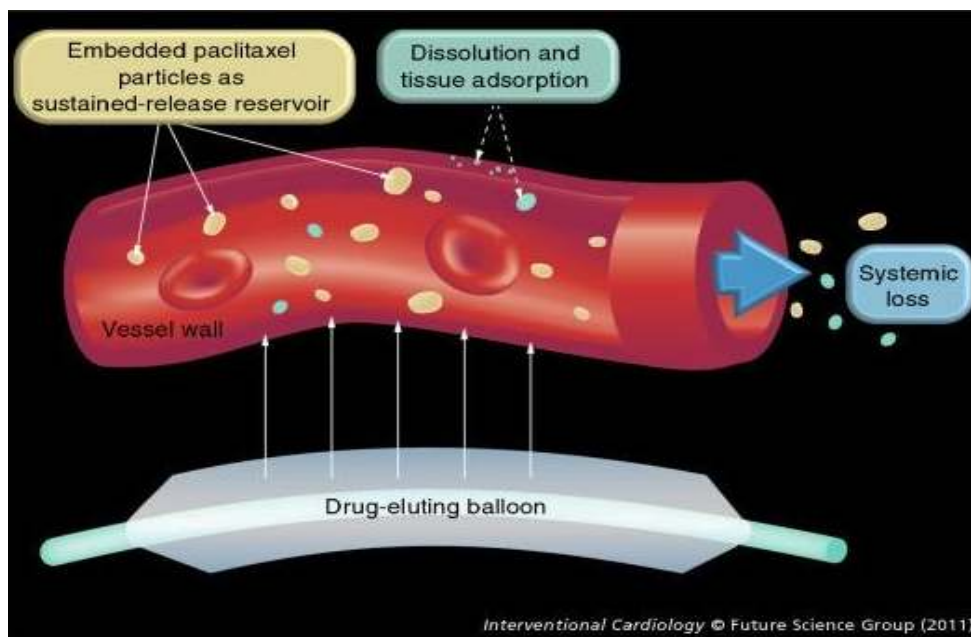
Prikaz molekule paklitaksel (preuzeto s <http://www.chm.bris.ac.uk/webprojects2002/jjones/Content/taxol.htm>).



Slika 6. Mehanizam djelovanja paklitaksela. Paklitaxsel inhibira diobu stanica na mjestu tranzicije G0 prema G1, kao i premitotičnu fazu G2 i mitozu staničnog ciklusa (preneseno sa Sonoda S, MD; Honda Y, MD; Kataoka T, MD; Bonneau HN, RN, MS; Sudhir K MD, PhD; Yock PG, MD et al. *Taxol-Based Eluting Stents-From Theory to Human Validation: Clinical and Intravascular Ultrasound Observations.* *J Invasive Cardiology* 2003; 15 (3).

Prodiranje paklitaksela u stijenku koronarne arterije olakšavaju mikrolaceracije stijenke koje nastaju tijekom balonske dilatacije. Kada paklitaxsel jednom prođe u mediju koronarne arterije, veći dio lijeka veže se za fiksna hidrofobna vezna mjesta, a manja količina se transportira difuzijom i konvektivnim mehanizmima. Smatra se da u apsorpciji lijeka ulogu imaju i tzv. *vasa vassorum* te kapilare. Preraspodjela paklitaksela u tkivu i vezanje usporava transport te dovodi do akumulacije lijeka čak i na susjednim mjestima od njegove primjene.

Scheller je na eksperimentalnim modelima demonstrirao da se oko 6% paklitaksela izgubi tijekom prolaska balonskog katetera kroz cirkulaciju, do 80% tijekom same inflacije a do 16% se transferira u stijenku koronarne arterije. Obzirom na navedeno, postavlja se pitanje distalne embolizacije i sistemskog učinka paklitaksela. Međutim, ispitivanjima u bolesnika s perifernom arterijskom bolesti utvrđeno je da je razina paklitaksela u serumu nakon 24 sata od intervencije ispod detektibilnih te stoga nema sistemskog učinka. Nadalje, unatoč činjenici da se većina lijeka otpusti u perifernu cirkulaciju, nema kliničkih dokaza akutnih okluzija arterija ili ishemijskih događaja u bolesnika tretiranih s DEB-om (52).



Slika 7. Shematski prikaz otpuštanja paklitaksela i njegovog djelovanja. Paklitaxel se utiskuje u stijenku koronarne arterije te djeluje kao rezervoar. (preuzeto s *Interventional Cardiology*; Future Science Group 2011).

Prednost DEB-a u odnosu na DES jest ta što se veća koncentracija lijeka u kraćem vremenu dostavlja u stijenku koronarne arterije, a raspodjela lijeka je ravnomjernija, dok se kod DES-ova najveća koncentracija lijeka nalazi ispod strutova stenta. Kod balona nema polimera zbog čega nema kronične upale u stijenci krvne žile, a lijek se puno kraće zadržava u stijenci koronarne arterije nego u slučaju DES-a. Kad se koristi u kombinaciji s BMS-om, nakon prestanka djelovanja lijeka, omogućena je normalna endotelizacija stenta, čime se smanjuje opasnost od kasne i vrlo kasne tromboze. Zbog brže endotelizacije u kombinaciji s BMS-om potrebna je kraća primjena dvojne antitrombotične terapije. Također je njegovo djelovanje prisutno proksimalnije i distalnije od implantiranog BMS-a. Primjenom u liječenju ISR ili u bifurkacijskim lezijama, sprječava se dodatna ugradnja stenta te time više slojeva metala u koronarnoj arteriji. Na kraju, budući da su DEB-ovi fleksibilniji od DES-ova, lakše se dostavljaju u ciljnu leziju u koronarnoj arteriji, pogotovo u slučajevima značajnih tortuoziteta. Međutim, nedostatak DEB-ova, ako se primjenjuju bez dodatne ugradnje BMS-a, jest elastični „recoil“, kao i kod obične balonske angioplastike te mogućnost disekcije arterije s kompromitiranjem protoka ili okluzije.

Danas postoje razni DEB-ovi, a razlikuju se u tehnologiji impregnacije balona paklitakselom, upotrebom tzv. „nosača“ lijeka te njegovoj koncentraciji na površini balona. Prvo je razvijena tzv. „Paccocath“ tehnologija, gdje se kao „nosač“ lijeka koristi hidrofilni iopromid, što povećava topljivost paklitaksela i prijenos u stijenku koronarne arterije. Tu tehnologiju koristi i B.Braun za SeQuent Please DEB. In Pact Falcon DEB (Medtronic) kao „nosač“ lijeka koristi ureju koja je hidrofilna i olakšava otpuštanje te apsorpciju lijeka u stijenci koronarne arterije. Moxy DEB (Lutonix) koristi polisorbitat i sorbitol, dok Elutax (Aachen resonance) uopće nema nosača lijeka te je balon impregniran samo paklitakselom. Dior DEB (Eurocor GmbH) kao nosač upotrebljava „Shellac“ koji je u širokoj upotrebi u farmaceutskoj industriji. GENIE (Acrostak) je kateter pomoću kojeg se u stijenku krvne žile dostavlja paklitaxsel u tekućem obliku. Pantera Lux (Biotronik) upotrebljava butiril-triheksil citrat (BTHC) koji se metabolizira u citričnu kiselinu i alkohol. Tablica 4.

| Tablica 4. | | | |
|---|-------------------|-----------------------------|---------------------------------|
| DEB PROIZVOĐAČ I NIHOVE KARAKTERISTIKE | | | |
| DEB | PROIZVOĐAČ | LIJEK/„NOSAČ“ LIJEKA | DOZA (µg/mm²) |
| PACCOCATH | BAYER/MEDRAD | PACLITAXEL/IOPROMID | 3 |
| SEQUENT PLEASE | B. BRAUN | PACLITAXEL/IOPROMID | 3 |
| DIOR II | EUROCOR | PACLITAXEL/SHELLAC | 3 |
| ELUTAX | AACHEN RESONANCE | PACLITAXEL | 2 |
| IN PACT FALCON | MEDTRONIC | PACLITAXEL/UREA | 3 |
| MOXY | LUTONIX | PACLITAXEL/SURFAKTANT | 2 |
| PANTERA LUX | BIOTRONIK | PACLITAXEL/BTHC | 3 |

Započela su ispitivanja sa sirolimusom i njegovim analogima. Zbog svojeg lipofilnog svojstva, zotarolimus za sada ima najbolji profil za ovu vrstu upotrebe.

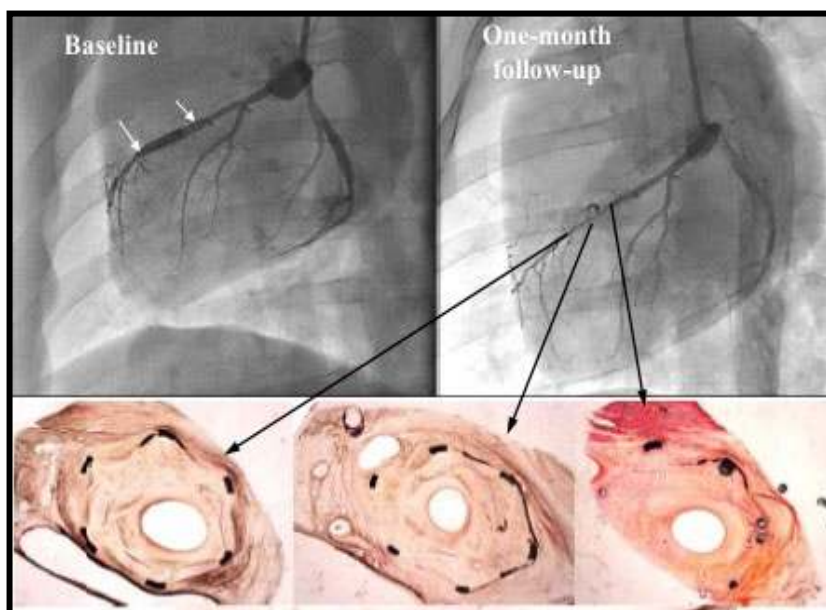
Postoji pretkliničko ispitivanje na svinjskom koronarnom modelu u kojoj je uspoređivan zotarolimus DEB u odnosu na ZES. Nakon 28 dana ZES je reducirao neointimalnu površinu s $4,32 \pm 1,45$ na $3,32 \pm 1,11$ mm² ($p=0,019$ prema BMS-u), dok je to bilo još jače izraženo kod zotarolimus DEB-a ($2,79 \pm 1,43$ mm², $p=0,001$ prema BMS-u). Autori su zaključili da zotarolimus predstavlja novu opciju u DEB tehnologiji (53).

Što se tiče preporuka primjene dvojne antitrombocitne terapije, kod samostalne primjene DEB-a preporuka je mjesec dana, a u kombinaciji s BMS-om tri mjeseca u bolesnika sa stabilnom koronarnom bolesti.

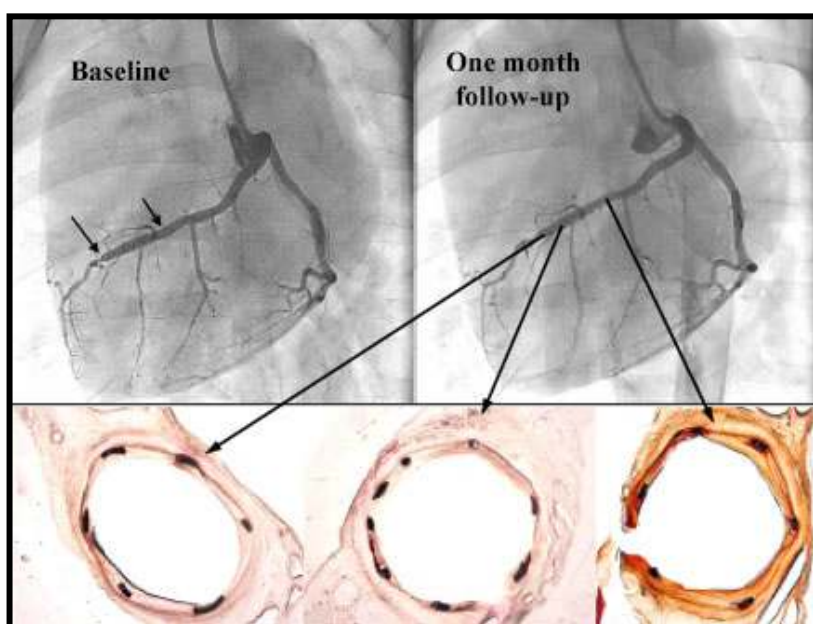
1.4.2. DEB u perkutanoj koronarnoj intervenciji

1.4.2.1. Pretklinička ispitivanja

Pretklinička ispitivanja na životinjama koja su istraživala učinkovitost DEB-a na modelu restenoze započela su 2002. godine. Ona su dokazala da se nakon balonske angioplastike s DEB-om u stijenci arterije nalazi visoka koncentracija paklitaksela koja inhibira neointimalnu proliferaciju. Opsežna ispitivanja rađena su glede istraživanja metode impregnacije i otpuštanja paklitaksela s balona. Tako su Scheller i suradnici na modelu svinje s implantiranim BMS-om dokazali redukciju neointimalne površine u stentu do 63%, bez utjecaja na re-endoelizaciju stenta. Učinak je bio ovisan o dozi paklitaksela te je bio jači u kombinaciji s iopromidom što ukazuje na važnost „nosača“ lijeka. Nakon 60 sek. dilatacije oslobodi oko 90% paklitaksela s balona, a 40-60 min kasnije se još oko 10-15% lijeka nalazi u stijenci arterije. Smatra se da koncentracija paklitaksela otpada za više od 80% unutar prvih 24 sata, a nakon 72 sata se razina u tkivu stabilizira. U drugom ispitivanju su Speck i suradnici dokazali da balon impregniran paklitakselom reducira neointimalnu površinu u stentu za 54% za razliku od SES-a koji je reducira za 26% (54).



Slika 8. Prikaz poprečnog presjeka kroz koronarnu arteriju svinje unutar stenta 4 tjedana nakon dilatacije običnim balonom (preuzeto s <http://www.innora.de/index.php/en/>).



Slika 9. Prikaz poprečnog presjeka kroz koronarnu arteriju svinje unutar stenta 4 tjedana nakon dilatacije balonom koji je obložen paklitakselom (preuzeto s <http://www.innora.de/index.php/en/>).

Zanimljiv je podatak pretkliničkih ispitivanja upotrebe DEB-a u kombinaciji s BMS-om u životinjskim modelima. Maksimalna redukcija neointimalne proliferacije postigla se upravo kombinacijom DEB-a i BMS-a, bez obzira da li se BMS nalazio na DEB balonu ili se DEB upotrebljavao za postdilataciju prethodno postavljenog BMS-a. Nažalost, u kliničkim ispitivanjima na ljudima su rezultati kombinacije DEB+BMS

bili lošiji. Uzrok je najvjerojatnije razlika u odgovoru zdrave koronarne arterije svinje na ozljedu u odnosu na aterosklerotski promijenjenu arteriju čovjeka. U svinje neointimalna proliferacija nastaje vrlo brzo nakon ozljede arterije dok kod čovjeka postoji odgođeni odgovor (55).

U pretkliničkim ispitivanjima dokazana je i sigurnost višestrukih dilatacija s jednim DEB-om u istom području koronarne arterije, kao i preklapanje dvaju DEB-ova, bez opasnosti od toksičnosti tj. trombotske okluzije ili nastanka koronarne aneurizme.

Nakon toga su 2003. godine počela klinička ispitivanja, prvenstveno u BMS restenozi, a zatim i u tankih koronarnih arterija.

1.4.2.2. DEB u BMS i DES restenozi

Prvo randomizirano ispitivanje u BMS restenozi bilo je **PACCOCATH ISR I** (engl. *Paclitaxel-Coated Balloon Catheter for In-Stent Restenosis*) koje je uključilo 52 bolesnika. Primarni ispitivani ishod bio je angiografski LLL, a sekundarni binarna restenoza i MACE (TLR, infarkt miokarda, akutna i subakutna stent tromboza, moždani udar i smrtni ishod). Bolesnici su bili randomizirani na obični dilatacijski balon ili DEB. Nakon 6 mjeseci LLL je bio značajno manji u bolesnika s DEB-om ($P=0,002$), a binarna restenoza iznosila je 5% u odnosu na 43% u bolesnika s običnim balonom. MACE je nakon 12 mjeseci u DEB skupini iznosio 4% u odnosu na 31% u bolesnika s običnim balonom (56). **PACCOCATH ISR II** ispitivanje s 56 bolesnika potvrdilo je prethodne rezultate: binarna restenoza u DEB skupini od 8% u odnosu na 58% te MACE od 18% u DEB skupini naspram 57% (54). Rezultati petogodišnjeg praćenja tih bolesnika s nižim MACE-om od 27,8% u DEB skupini naspram 59,3% u skupni s običnim balonom; $p=0.009$; te TLR od 9,3% naspram 38,9%; $p=0,004$ objavljeni su 2012.godine (57).

PEPCAD II (engl. *Paclitaxel-Coated Balloon Catheter Versus Paclitaxel-Coated Stent for the Treatment of Coronary In-Stent Restenosis*) ispitivanje uspoređivalo je rezultate primjene DEB-a (SeQuent Please) u odnosu na PES u liječenju BMS ISR. Bolesnici liječeni s DEB-om su nakon 12 mjeseci imali statistički

značajno niži MACE od 9% naspram 22% u bolesnika liječenih PES-om. Niži MACE bio je posljedica manje potrebe za revaskularizacijom ciljne lezije – DEB 6%, PES 15% (58). Na temelju tih ispitivanja su DEB-ovi ušli u smjernice ESC-a u liječenju BMS restenoze, klasa II A, razina dokaza B.

VALENTINES I (engl. *Dior drug-eluting balloon treatment of ISR*) ispitivanje ispitalo je DEB (Dior) u bolesnika s BMS i DES restenozom. U ispitivanje je bilo uključeno 250 bolesnika, a podaci nakon 8 mjesecnog praćenja bili su dostupni za 244 bolesnika. Ukupni MACE bio je 11,1%, a TLR 7,4%. Rezultati su bili bolji za BMS restenozu: MACE 9,8% naspram 13,4%, TLR 5,9% naspram 9,8% (59).

PEPCAD DES (engl. *Treatment of Drug-eluting Stent In-Stent Restenosis with SEQuent Please Paclitaxel Eluting Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty Catheter*) je bilo randomizirano ispitivanje koje je uključivalo 110 bolesnika s DES restenozom, a bolesnici su bili randomizirani na običnu balonsku angioplastiku ili DEB. Kontrolna angiografija bila je nakon 6 mjeseci, a primarni ishod LLL, dok je sekundarni ishod bio kombinacija smrtnosti, infarkta miokarda i TLR-a. Rezultati su pokazali superiornost DEB-a u odnosu na obični balon s LLL $0,43 \pm 0,61$ mm naspram $1,03 \pm 0,77$ mm ($p < 0,001$). Restenoza je bila reducirana s 58,1% na 17,2% ($p < 0,001$), a ukupni sekundarni ishod s 50% na 16,7% ($p < 0,001$); (60).

ISAR-DESIRE 3 (engl. *Efficacy Study of Paclitaxel-eluting Balloon, -Stent vs. Plain Angioplasty for Drug-eluting Stent Restenosis*) je novije randomizirano ispitivanje koje je uspoređivalo efikasnost DEB-a (SeQuent Please) s PES-om (Taxus Liberte) i običnom balonskom angioplastikom u DES (limus) restenozu. Bilo je uključeno 402 bolesnika s angiografskim praćenjem nakon 6-8 mjeseci u 338 (84%) bolesnika. Rezultati su pokazali da je DEB jednako učinkovit u liječenju limus-DES restenoze kao i PES, a obje su metode superiornije u odnosu na običnu balonsku angioplastiku: binarna restenoza 27% (DEB) naspram 24% (PES) naspram 57% (obični balon), TLR 22,1% (DEB) naspram 13,5% (PES) naspram 43,5% (obični balon); (61).

PEPPER (engl. *Paclitaxel Releasing Balloon in Patients Presenting With In-Stent restenosis*) je bilo prospektivno, multicentrično nerandomizirano ispitivanje s DEB-om (Pantera Lux) u ISR koje je uključilo 81 bolesnika, 43 s BMS-ISR i 38 s DES-ISR. Primarni ispitivani ishod bio je LLL, a sekundarni ishod MACE (smrtni

ishod, nefatalni infarkt miokarda, klinički vođena TLR i TVR). Rezultati su bili dostupni za 63 bolesnika: LLL $0,07 \pm 0,31$ mm unutar stenta (BMS ISR $0,05 \pm 0,28$ mm, DES ISR $0,19 \pm 0,29$ mm, $P < 0,001$). Ukupni MACE-ovi nakon 6 i 12 mjeseci bili su 6.5% i 11.8% (62).

U tijeku su nova ispitivanja primjene DEB-a u ISR npr: **DARE** (engl. *A Trial Studying the Effect of the SeQuent Please Drug-eluting Balloon Compared to the Xience Prime Drug-eluting Stent for the Treatment of Stenosis of an Earlier Implanted Stent*) ispitivanje DEB (SeQuent Please) prema EES-u (Xience Prime) u BMS i DES restenozi; **RIBS IV** (engl. *Restenosis Intra-stent of Drug-eluting Stents: Paclitaxel-eluting Balloon vs Everolimus-eluting Stent*) ispitivanje DEB (SeQuent Please) prema EES-u (Xience Prime) u DES restenozi; **BIOLUX-RCT** (engl. *Clinical Performance of the Pantera Lux Balloon Versus the Osirio Stent in Patients With In-stent Restenosis*) ispitivanje DEB (Pantera LUX) prema SES-u (Osirio) u BMS i DES restenozi i mnoga druga.

1.4.2.3. DEB u koronarnim arterijama malog promjera

Jedno od prvih ispitivanja bilo je **PEPCAD I** (engl. *Paclitaxel Eluting PTCA Balloon in Coronary Artery Disease*) ispitivanje primjene DEB-a (SeQuent Please) u bolesnika s tankim koronarnim arterijama, prosječnog promjera arterija 2,36 mm. U ispitivanje je bilo uključeno 120 bolesnika a rezultati su bili ohrabrujući: 68,3% bolesnika liječeno je samo primjenom DEB-a, dok je ostatak bolesnika zahtijevao dodatnu ugradnju stenta zbog disekcije. U bolesnika tretiranih samo s DEB-om, LLL nakon 6 mjeseci je iznosio 0,18 mm, a u kombinaciji DEB+BMS 0,73 mm. MACE je nakon 36 mjeseci bio 6,1% za DEB i 37,5% za DEB+BMS, uglavnom zbog TLR-a 4,9% naspram 28,1% ($p < 0,001$); (63,64).

PICCOLETO (engl. *Paclitaxel-Coated Balloon Versus Drug eluting Stent During Percutaneous Coronary Intervention of Small Coronary Vessels*) je bilo prvo randomizirano ispitivanje sa 60 bolesnika prve generacije Dior-DEB prema PES-u (Taxus Liberte) u arterija promjera $< 2,75$ mm. Ispitivanje je završeno ranije zbog superiornosti PES-a u odnosu na DEB (TLR 32,1% DEB naspram 10,3% PES),

međutim smatra se da je to bila posljedica manje koncentracije lijeka na Dior DEB-u (u odnosu na PEPCAD I ispitivanje) te neadekvatne pripreme ciljne lezije (65).

Španjolski multicentrični **DIOR registar** (engl. *Results of Paclitaxel Eluting Balloon*) obuhvatio je DIOR DEB I i II generacije, a rezultati su bili povoljni s LLL-om od 0,27 mm, binarnom restenozom od 13,3% te TLR-o od 2,2%. Unatoč obveznoj optimalnoj predilataciji lezije, svega je 7,9% bolesnika zahtijevalo dodatnu ugradnju BMS-a zbog disekcije koronarne arterije (66).

Pozitivne rezultate dalo je i **BELLO** (engl. *Balloon Elution and Late Loss Optimization*) ispitivanje s In-Pact Falcon DEB-om u odnosu na Taxus DES u arterija srednjeg promjera 2,15 mm. DEB je bio superiorniji u odnosu na DES u primarnom ishodu LLL-a nakon 6 mjeseci (0,09 mm naspram 0,30 mm, $p=0,001$). U bolesnika s ugradnjom BMS-a zbog disekcije, LLL je bio sličan DES-u, 0,33 mm. MACE nije bio statistički značajan, DEB 10% naspram DES-u 16,3% (67).

U ovoj indikaciji također postoje nova ispitivanja koja su tijekom kao npr. **Drug Coated Balloon for the Prevention of Constrictive Remodeling and Restenosis in Small Vessel Coronary Disease** - koje uspoređuje DEB (In-Pact Falcon) s običnim balonom u arterija malog promjera; **WinDEB** (engl. *Pressure-wire Guided PTCA: Drug Eluting Stent Versus Drug Eluting Balloon*) ispituje DEB (SeQuent Please) u kombinaciji s BMS-om naspram DES-u; **RAMSES** (engl. *Randomized Trial of Coronary Angioplasty for de Novo Lesions in sMall vessel With Drug Eluting Balloon*) uspoređuje DEB (In-Pact Falcon) sa ZES-om (Resolute Integrity); **BASKET-SMALL 2** (engl. *Basel Stent KostenEffektivitäts Trial Drug Eluting Balloons vs Drug Eluting Stents in Small Vessel Interventions*) ispitivanje uspoređuje DEB (SeQuent Please) s DES-om (Taxus Element), te mnoga druga.

1.4.2.4. DEB u kombinaciji s BMS-om u stabilnoj koronarnoj bolesti

Postoji nekoliko ispitivanja koja su uspoređivala učinkovitost kombinacije DEB + BMS u odnosu na BMS, ili još dodatno na DES u stabilnoj koronarnoj bolesti.

LOCAL TAX (engl. *Local Intracoronary Delivery of Paclitaxel After Stent Implantation for Prevention of Restenosis in Comparison With Implantation of a Bare Metal Stent Alone or With Implantation of a Paclitaxel-Coated Stent*) je bilo prvo ispitivanje koje je ispitivalo učinkovitost primjene tekućeg paklitaksela (GENIE kateter) u kombinaciji s BMS-om, u odnosu na BMS i na DES (Taxus) u 204 bolesnika. Angiografski rezultati paklitaxsel+BMS bili su superiorniji u odnosu na BMS, a usporedivi s DES-om : LLL 0,61 mm naspram 0,99 mm naspram 0,44 mm (68). U **PERFECT** (engl. *Prospective, Randomized Trial Evaluating a Paclitaxel-Coated Balloon in Patients Treated With EPC Stents for De Novo Coronary Artery Disease*) ispitivanju koje je uključilo 120 bolesnika uspoređivana je kombinacija DEB-a (SeQuent Please) + EPC (*endothelial progenitor cell*) stent u odnosu na EPC stent. Rezultati su bili u korist kombinacije stenta s DEB-om: LLL 0,34 naspram 0,88 mm, MACE 4,8% naspram 17,2%; $p=0,039$. Nakon 36 mjeseci klinički uvjetovani TLR iznosio je 12,9% u DEB+EPC skupini naspram 20,7% u EPC skupini (69, 70). **PEPCAD V** (engl. *Paclitaxel-Eluting Balloon Angioplasty and Coroflex – Stents in the Treatment of Bifurcated Coronary Lesions*) je bilo malo ispitivanje bolesnika s bifurkacijskim lezijama primjene DEB-a u kombinaciji s BMS-om, a bilo je uključeno svega 28 bolesnika. Nakon 9 mjeseci primarni angiografski rezultat (<30% restenoza) postignut je u 97% glavnih žila, te u 89% ogranaka, LLL u glavnoj žili $0,38 \pm 0,46$ mm te u ogranaku $0,21 \pm 0,48$ mm (71).

Ipak, više je ispitivanja istraživalo učinkovitost kombinacije DEB+BMS u odnosu na paklitaxsel ili limus DES.

Najveće je randomizirano **PEPCAD III** (engl. *Paclitaxel Eluting PTCA Balloon in Coronary Artery Disease*) ispitivanje u koje je bilo uključeno 637 bolesnika s novonastalom lezijom koronarne arterije. Bolesnici su bili randomizirani između DEB (SeQuent Please)+BMS ili SES - Cypher stenta, a rezultati su bili ponešto razočaravajući. Naime, kombinacija DEB+BMS pokazala se lošijom u odnosu na Cypher stent u pogledu potrebe za revaskularizacijom (TLR 10,5% naspram 4,7%) i učestalosti stent tromboze (2,0% naspram 0,3%, $p<0,05$). (72). **PEPCAD IV** (engl. *Paclitaxel Eluting Balloon Versus Drug Eluting Stent in Native Coronary Artery Stenoses of Diabetic Patients*) ispitivanje uključilo je 84 bolesnika a uspoređivana je kombinacija DEB-a (SEQuent Please) i BMS-a u odnosu na PES (Taxus).

Angiografski LLL nakon 6 mjeseci je bio identičan 0,51 prema 0,53 mm, a TLR nakon 9 mjeseci 7,7% naspram 8,3% (73). **PEPCAD CTO** (engl. *Paclitaxel-Eluting Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty Balloon Catheter in Coronary Artery Disease To Treat Chronic Total Occlusions*) je bilo malo ispitivanje na 50 bolesnika u kojem se uspoređivala kombinacija DEB+BMS (SeQuent Please) u odnosu na PES (Taxus) kod kroničnih totalnih okluzija. Rezultati su bili zadovoljavajući u smislu LLL-a 0,64 mm naspram 0,53 mm nakon 6 mjeseci, dok je u obje skupine TLR iznosio 12,5% (74). **DEBIUT** (engl. *Drug-eluting Balloon in Bifurcations trial*) je randomizirano ispitivanje koje je uključilo 120 bolesnika s bifurkacijskim lezijama. U glavnu žilu (engl. *main branch*) implantiran je stent (BMS ili PES) uz balonsku dilataciju ogranka (engl. *side branch*) i tzv. „provisional“ stentiranje ogranka samo u slučaju potrebe, te konačnu istovremenu inflaciju dva balona u obje grane („kissing balloons“). Bolesnici su bili podijeljeni u tri skupine: DEB (Dior)+BMS, obični balon+PES te obični balon+BMS. Primarni ispitivani ishod bio je LLL u ogranku nakon 6 mjeseci, a rezultati nisu bili statistički značajni: 0,11 mm (DEB+BMS); 0,08 mm (obični balon+PES) te 0,23 mm (obični balon+BMS). TLR je bio niži u skupini DEB+BMS (12,5%) i u skupini obični balon+PES (10%) u odnosu na skupinu obični balon+BMS (27%), no bez statističke značajnosti. U skupinama DEB+BMS te obični balon+BMS nije bilo stent tromboze dok je incidencija stent tromboze u skupini obični balon+PES iznosila 2,5%. (75).

OCCTOPUS (engl. *A Prospective Randomized Study Using Optical Coherence Tomography to Assess Endothelial Coverage and Neointimal Proliferation at 6 Months after Implantation of Coronary Everolimus-Eluting Stent Compared with a Bare Metal Stent Postdilated with a Paclitaxel-Eluting Balloon*) ispitivanje je bilo posebno intervencijsko ispitivanje koje je istraživalo endotelizaciju i neointimalnu proliferaciju u 100 bolesnika koji su bili randomizirani na BMS+DEB (SeQuent Please) i EES (Xience). Pomoću OCT-a (*Optical Coherence Tomography*) nađeno je značajno više neointimalne proliferacije (izraženo kao proliferacijski volumen /duljina stenta u cm) u BMS+DEB, međutim, bez razlike u postotku fokalne ISR ($37,0 \pm 15,9\%$ DES naspram $39,4 \pm 13,5\%$ BMS+DEB) i endotelizacije stenta (76).

Navedena ispitivanja su samo početak primjene DEB-a u raznim indikacijama u bolesnika s *de novo* koronarnom bolesti. U tijeku su mnoga randomizirana i

nerandomizirana ispitivanja koja će nam dati još više podataka o njihovoj primjeni, pogotovo u kombinaciji s BMS-om kao npr. **PaneLux PTCA** (engl. *Proposing an Alternative Treatment to patiEnts for Whom DES Implantation is Not Indicated, Thanks to Pantera Lux Drug-Eluting Balloon*) u bolesnika s visokim rizikom od krvarenja i kontraindikacijom za DES.

1.4.2.5. DEB u akutnom koronarnom sindromu

Ispitivanja primjene DEB-a u akutnom koronarnom sindromu tek su u začetku. Postoje dva ispitivanja u STEMI bolesnika s objavljenim rezultatima: DEB-AMI i PAPP-A pilot ispitivanje.

DEB-AMI (engl. *Drug-Eluting Balloon in Acute ST-Segment Elevation Myocardial Infraction*) je bilo internacionalno ispitivanje u kojem je 150 bolesnika bilo randomizirano nakon uspješne trombektomije u primarnoj PCI u tri skupine: BMS, DEB+BMS i DES. Primarni ispitivani ishod bio je angiografski LLL nakon 6 mjeseci, a sekundarni binarna restenoza i MACE (smrtnost, infarkt miokarda, TVR). LLL i binarna restenoza bili su statistički značajno niži u DES skupini, dok nije bilo očekivane razlike između skupine bolesnika s BMS-om u odnosu na DEB+BMS. MACE je također bio niži u DES skupini u odnosu na ostale dvije skupine. Zaključak ispitivanja bio je da primjena DES-a u STEMI bolesnika dovodi do superiornijih angiografskih rezultata u odnosu na primjenu BMS-a i kombinaciju DEB+BMS (77).

PAPP-A (engl. *Paclitaxel-Eluting Balloon in Primary Percutaneous Coronary Intervention in Amsterdam*) pilot ispitivanje uključilo je 100 STEMI bolesnika u kojih je u 59% učinjena primarna PCI samo s DEB-om a u 41% zbog disekcije ili rezidualne stenoze više od 50% dodatna implantacija BMS-a. Nakon 12 mjeseci u 98 praćenih bolesnika, svega 5 bolesnika imali su neki neželjeni kardiovaskularni događaj: 2 smrtna slučajeve i 3 TLR-a (78).

Za sada nema randomiziranih ispitivanja s rezultatima o primjeni DEB-a u bolesnika s akutnim koronarnim sindromom bez ST elevacije. U nekim dosadašnjim ispitivanjima su uz bolesnike sa stabilnom koronarnom bolesti bili uključeni i oni sa nestabilnom anginom. Međutim, kako se radi o dvije različite skupine bolesnika s

drugačijom patofiziologijom i morfologijom ciljne lezije u koronarnoj arteriji, potrebno je angiografske i kliničke ishode PCI-a analizirati zasebno. U tijeku su neka ispitivanja različitog dizajna kao **DEBfirst** (engl. *Comparison of Drug Eluting Balloon and Drug Eluting Stent*) ispitivanje koje uspoređuje DEB (SeQuent Please) + BMS sa ZES-om (Endeavor Integrity); **PEPCADNSTEMI** (engl. *Bare Metal Stent Versus Drug Coated Balloon With Provisional Stenting in Non-ST-Elevation Myocardial Infarction*) ispitivanje primjene DEB-a (SeQuent Please) u odnosu na BMS uz mogućnost „provisional“ stentiranja i druga.

1.4.2.6. „DEB only“ koncept

S obzirom na dobre rezultate samostalne primjene DEB-a u arterijama malog promjera, počela je primjena „DEB only“ koncepta u drugim indikacijama.

Valentines Trial II registar ispitivao je učinkovitosti primjene DEB-a (DIOR) u bolesnika s *de novo* koronarnim lezijama. Uključeno je 103 bolesnika, a rezultati nakon 8 mjeseci praćenja bili su ohrabrujući: TLR 2,9%, TVR 6,9%, MACE 8,7%. Angiografska kontrola u 35 bolesnika pokazala je LLL od $0,38 \pm 0,39$ mm i binarnu restenozu od 10,7% (79).

SeQuent Please World Wide Registry je internacionalni, multicentrični prospektivni registar koji je uključio bolesnike s DES i BMS restenozom (1523 bolesnika) te s *de novo* koronarnim lezijama (491 bolesnika). Primarni ispitivani ishod bio je klinički uvjetovani TLR nakon 9 mjeseci. U bolesnika s *de novo* koronarnim lezijama, „DEB only“ (390 bolesnika) i DEB+BMS (101 bolesnik), su rezultati bili izvrsni i nisu se statistički razlikovali između skupina: TLR 1,0% (DEB only) naspram 2,4% (DEB+BMS), TVR 1,0% (DEB only) prema 3,6% (DEB+BMS); (80).

U međuvremenu su započela randomizirana ispitivanja primjene „DEB only“ kao npr. **PEPCAD-DEBonly** (engl. *Efficacy of the SeQuent Please in the Treatment of De-novo Stenoses Versus Taxus Liberte*) ispitivanje učinkovitosti DEB-a (SeQuent Please) u odnosu na PES.

2. HIPOTEZA

Akutni koronarni sindrom bez ST elevacije ima veću učestalost od STEMI-ja te predstavlja važan javnozdravstveni problem. Zbog kompleksne upalne i trombotske situacije, u tih su bolesnika češće komplikacije nakon PCI-a u smislu ISR i tromboze u stentu. Hipoteza ovog ispitivanja jest da je primjena DEB-a u kombinaciji s BMS-om učinkovita u smanjenju LLL-a i binarne ISR zbog njihovog protuupalnog i antiproliferacijskog učinka. Za pretpostaviti je da kod tih bolesnika neće biti značajnog povećanja rizika od akutne ili subakutne te kasne tromboze u stentu u odnosu na izoliranu primjenu BMS-a.

3. CILJEVI I SVRHA ISPITIVANJA

Primarni cilj ovog ispitivanja bio je istražiti učestalost binarne ISR, angiografskog LLL-a i MACE-a koji uključuje stent trombozu (ST), TLR i novi akutni koronarni sindrom nakon 6 mjeseci u skupini bolesnika s akutnim koronarnim sindromom bez ST elevacije liječenih PCI-om primjenom BMS-a u odnosu na bolesnike liječene primjenom BMS-a u kombinaciji s DEB-om.

Sekundarni ciljevi ovog ispitivanja bili su sljedeći:

1. Ispitati utjecaj čimbenika rizika (dob, spol, hipertenzija, nikotinizam, šećerna bolest, indeks tjelesne mase, ukupni kolesterol, LDL-kolesterol, HDL-kolesterol, trigliceridi) na pojavu binarne ISR kod bolesnika s akutnim koronarnim sindromom bez ST elevacije.
2. Ispitati povezanost između učestalosti binarne ISR i duljine lezije koronarne arterije, promjera koronarne arterije i dimenzija stenta u obje skupine bolesnika.
3. Ispitati učestalost rane (akutne i subakutne) te kasne tromboze u stentu u obje skupine bolesnika s akutnim koronarnim sindromom bez ST elevacije.

Znanstveni doprinos ove doktorske disertacije bi se, ako potvrdimo hipotezu da DEB smanjuju pojavu BMS ISR u bolesnika s akutnim koronarnim sindromom bez ST elevacije, sastojao u češćoj upotrebi DEB-a u svakodnevnoj kliničkoj praksi perkutane koronarne intervencije. Redukcija ISR povezana je s rjeđom potrebom za reintervencijom i ponovnom hospitalizacijom te smanjenjem neželjenih kardiovaskularnih događaja. Ranija endotelizacija stenta kod primjene DEB-a u odnosu na DES, omogućuje kratkotrajniju primjenu dvojne antitrombocitne terapije, čime se smanjuje rizik komplikacija navedene terapije, prvenstveno krvarenja.

Dodatni znanstveni doprinos očekujemo ako utvrdimo koji bolesnici s obzirom na svoje osnovne karakteristike, komorbiditete ili koronarnu anatomiju, imaju najveću korist od primjene DEB-a. To omogućuje njihovu pravilnu upotrebu, što povećava kvalitetu života bolesnika, te dugoročno smanjuje trošak njihovog liječenja.

4. ISPITANICI I METODE

4.1. Ispitanici

U ovo prospektivno randomizirano ispitivanje uključeno je ukupno 85 bolesnika s akutnim koronarnim sindromom bez ST elevacije koji su bili hospitalizirani u Klinici za bolesti srca i krvnih žila, KBC-a Zagreb. Bolesnici uključeni u ispitivanje su prema aktualnim smjernicama imali indikaciju za dijagnostičku koronarografiju i PCI, te su potpisali informirani pristanak za koronarografiju i za sudjelovanje u ispitivanju. U ovo ispitivanje nisu mogli biti uključeni sljedeći bolesnici, odnosno bolesnici koji su imali zdravstvena stanja navedena u tekstu koji slijedi: bolesnici kojima nije bio prihvatljiv protokol ispitivanja te nisu pristali na sudjelovanje, bolesnici sa STEMI-jem, bolesnici s kardiogenim šokom, bolesnici s hemoragijskom dijatezom ili većim krvarenjem unutar dva tjedna, te bolesnici s kontraindikacijom za primjenu dvojne antitrombocitne terapije. Na temelju koronarne anatomije uključni kriterij je bio novonastalo suženje (*de novo* lezija) na koronarnoj arteriji, dok su isključni kriteriji bili: ISR u prethodno postavljenom stentu, ostijalne lezije, bolest glavnog stabla lijeve koronarne arterije i bifurkacijske lezije.

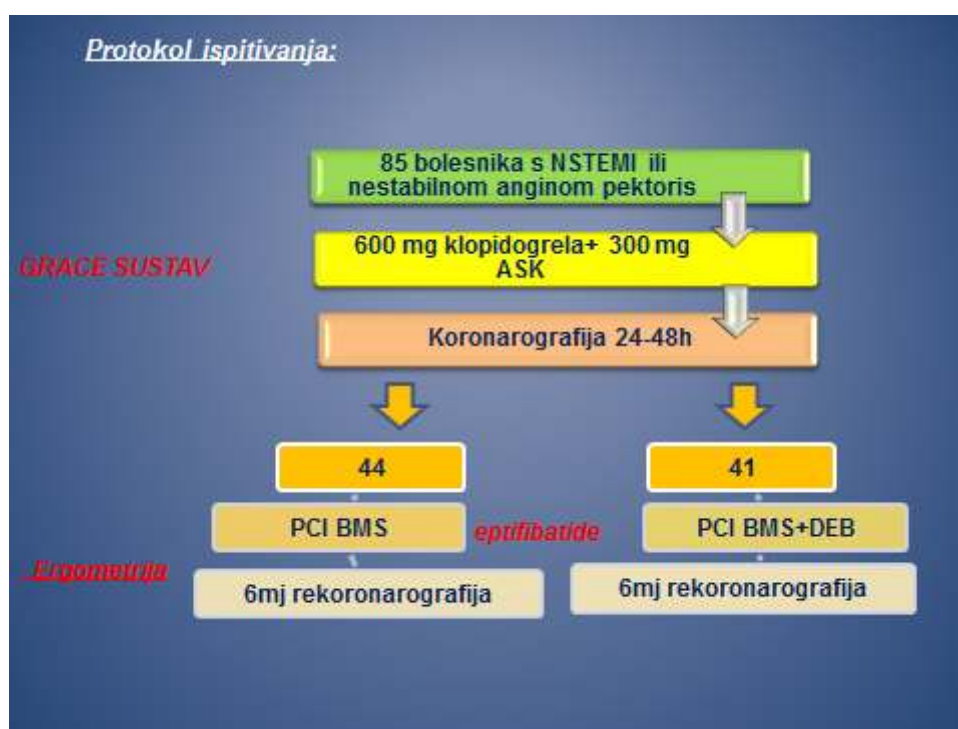
4.2 Protokol ispitivanja

Bolesnici koji su primljeni u Kliniku za bolesti srca i krvnih žila zbog akutnog koronarnog sindroma bez ST elevacije (NSTEMI i nestabilna angina pectoris), a zadovoljili su kriterije za uključivanje u ispitivanje, podvrgnuti su koronarografiji

unutar 24-48 sati od primitka. Nakon dijagnostičke koronarografije računalno su randomizirani u dvije skupine:

- skupina BMS – PCI s ugradnjom BMS-a u ciljnu leziju
- skupina BMS+DEB – PCI s ugradnjom BMS-a u ciljnu leziju uz postdilataciju DEB-om koji izlučuje paklitaksel

Svi su bolesnici prije PCI-a primili dozu zasićenja (engl. *loading dose*) od 600 mg klopidogrela i 300 mg acetilsalicilne kiseline uz nefrakcionirani heparin za vrijeme intervencije. Primjena GP IIb/IIIa inhibitora (eptifibatid) za vrijeme PCI-a i u neposrednom postintervencijskom periodu je bila opcionalna u obje skupine bolesnika.

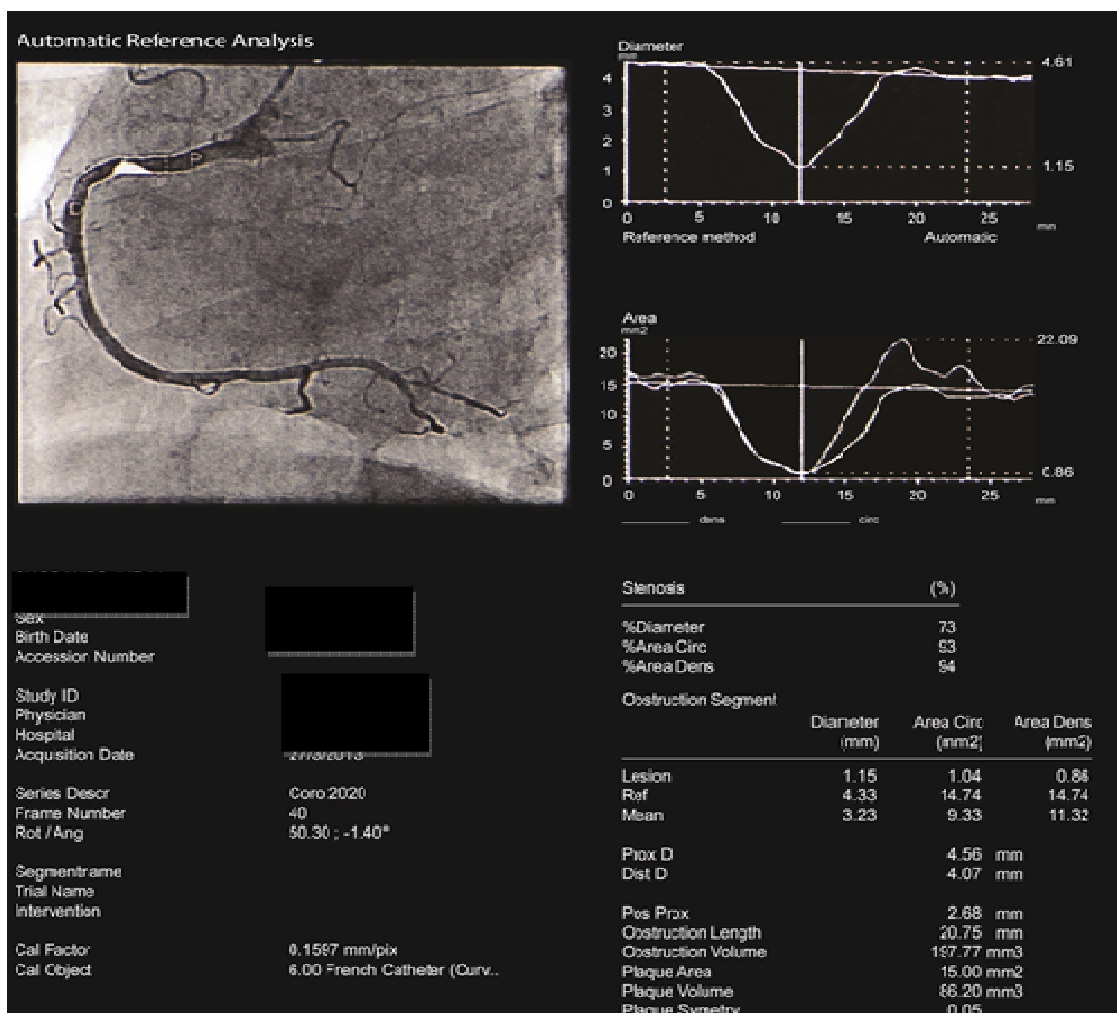


Slika 10. Prikaz protokola ispitivanja.

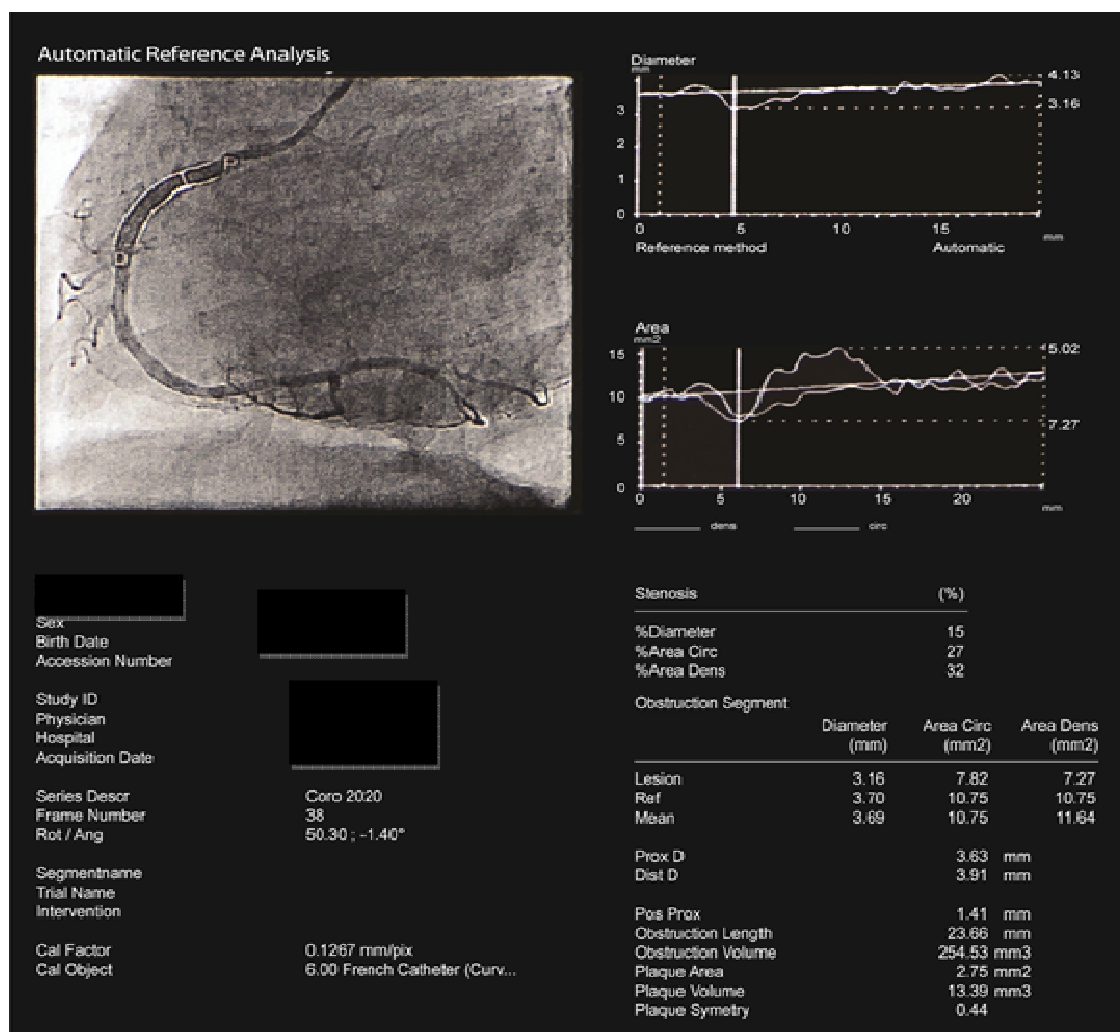
Svim bolesnicima je određena tjelesna težina i visina, indeks tjelesne mase, Kilip klasa te je izmjeren arterijski tlak živinim manometrom. Učinjene su sljedeće laboratorijske pretrage: KKS, GUK, ukupni kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol

i trigliceridi, CRP, ureja, kreatinin, kalij, natrij, AST, ALT, LDH, CPK i troponin. Bolesnici su bodovani prema GRACE bodovnom sustavu.

Nakon dijagnostičke koronarografije i po završetku PCI-a u obje skupine bolesnika učinjena je kvantitativna koronarna analiza (QCA, engl. *quantitative coronary analysis*) ciljne koronarne arterije. Korišten je računalni programski sustav (Advantx General Electrics – GEMNET review station) u određivanju sljedećih parametara: duljina ciljne lezije (LL, engl. *lesion length*), referentni promjer koronarne arterije (RVD, engl. *referent vessel diameter*), minimalni promjer koronarne arterije prije i nakon ugradnje stenta (MLD, engl. *minimal lumen diameter*).



Slika 11. Prikaz QCA analize desne koronarne arterije (RCA) prije PCI-a.



Slika 12. Prikaz QCA analiza desne koronare arterije (RCA) poslije PCI-a.

Osim toga, u svakog je bolesnika izračunat prosječan broj ugrađenih stentova, prosječan broj upotrijebljenih DEB-ova, prosječna dužina i promjer implantiranih stentova, prosječna dužina i promjer upotrijebljenih DEB-ova, te ukupna prosječna dužina stentirane arterije. Lezije koronarnih arterija klasificirane su prema ACC/AHA klasifikaciji (81) koja je prikazana u tablici 5.

Tablica 5.

ACC/AHA KLASIFIKACIJA KORONARNIH LEZIJA

| | | TIP A | TIP B (B1+B2 *) | TIP C |
|------------------------------|-------------------------|---------------|--|-----------------------------|
| KARAKTERISTIKE LEZIJE | | | | |
| | DUŽINA | < 10 mm | 10 do 20 mm | > 20 mm |
| | ANGULACIJA | < 45 ° | 45 do 90 ° | > 90 ° |
| | KONTURA | glatka | iregularna | |
| | KALCIJ | nema ili malo | umjereno do puno | |
| | TROMB | nema | prisutan | |
| | TOTALNA OKLUZIJA | | < 3 mjeseca | > 3 mjeseca |
| | EKSCENTRIČNOST | koncentrična | ekscentrična | |
| LOKACIJA LEZIJE | | | | |
| | OSTIJALNA | ne | da | |
| | PROKSIMALNI TORTUOZITET | blagi | umjeren | ozbiljan |
| | ZAHVAĆA VELIKI OGRANAK | ne | bifurkacijska lezija zahtjeva koronarnu žicu | nemogućnost zaštite ogranka |
| OSTALO | | | | |
| | | | | degenerirani venski graft |

*B2- dvije ili više karakteristika tipa B

Bolesnici su podvrgnuti rekoronarografiji unutar 6 mjeseci budući da je angiografska evaluacija najegzaktnija metoda otkrivanja ISR. Na rekoronarografiji su ponovljena sva ranije navedena mjerenja na temelju kojih je izračunat LLL koji se definira kao razlika između MLD-a neposredno nakon intervencije i MLD-a na

kontrolnoj koronarografiji, te je izmjeren postotak binarne ISR. TLR je učinjena u svih bolesnika koji su se prezentirali novim akutnim koronarnim sindromom, u simptomatskih (progresija simptoma stabilne angine) ali i asimptomatskih bolesnika koji su na kontrolnoj koronarografiji imali $\geq 50\%$ ISR. Oblik restenoze (fokalna, difuzna, difuzno proliferativna ili okluzivna) utjecao je na tehniku reintervencije: PTCA običnim balonom kod fokalne restenoze, implantacija DES-a u slučaju difuzne ili difuzno proliferativne, te aortokoronarno premoštenje (CABG, engl. *coronary artery bypass graft*) u slučaju in-stent okluzije.

Svim je bolesnicima indicirana dvojna antitrombocitna terapija kroz 12 mjeseci prema ESC smjernicama za akutni koronarni sindrom bez ST elevacije (13).

4.3. Perkutana koronarna intervencija

U bolesnika je nakon dijagnostičke koronarografije i randomizacije, učinjena PCI ciljne lezije koronarne arterije prema standardiziranim postupcima u intervencijskoj kardiologiji. Predilatacija lezije običnim balonom nije bila obvezna prema protokolu, te je odluka o njenoj primjeni bila diskrecijsko pravo intervencijskog kardiologa. U BMS skupini implantiran je BMS u ciljnu leziju, a u skupini BMS+DEB je nakon implantacije BMS-a u ciljnu leziju učinjena postdilatacija implantiranog stenta DEB-om. DEB se može primijeniti i prije implantacije BMS-a, no tada postoji veća opasnost tzv. geografskog promašaja (engl. *geographic mismatch*). Prospektivno, multicentrično **INDICOR** (engl. *The Paclitaxel-Eluting PTCA-Balloon Catheter in Combination With a Cobalt-Chromium Stent to Treat Coronary Artery Disease in a Real World Scenario*) ispitivanje istraživalo je primjenu DEB-a prije ili nakon implantacije BMS-a, te je pokazalo da nema razlike u rezultatima (LLL 0,50 mm naspram 0,49 mm) između navedenih tehnika (82). Stoga su obje metode primjenjive u svakodnevnoj praksi, no jasnih preporuka ipak nema.

Koristili smo DEB-ove koji su bili dulji (barem 6 mm) od implantiranih BMS-ova radi sprječavanja restenoze na rubovima stenta. Dimenzije DEB-a su standardizirane, a u ovom ispitivanju je odnos promjera DEB-a prema referentom

promjeru arterije bio 1:1. U slučaju disekcije koronarne arterije nakon postdilatacije DEB-om, implantiran je dodatni BMS uz postdilataciju dodatnim DEB-om. Prilikom primjene DEB-a pridržavali smo se preporuka njemačke konsenzus grupe. DEB je ekspanziran na 8-9 atm kroz 30 sek, što je dovelo do oslobađanja oko 95% lijeka.

Baloni koji izlučuju paklitaksel su u našem Laboratoriju za invazivnu i intervencijsku kardiologiju već u upotrebi, te nisu predstavljali dodatan trošak u liječenju. Koristili smo dvije vrste DEB-a: Elutax (Aachen Resonance GmbH) s koncentracijom lijeka na balonu od 2 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$ i SeQuent Please (B. Braun) s koncentracijom lijeka od 3 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$. Od BMS-ova koristili smo kobalt krom stentove koji imaju najtanje „strutove“, te se smatra da imaju najnižu incidenciju ISR.

Ovo ispitivanje nije predstavljalo dodatni rizik za ispitanike u odnosu na standardni rizik koji nosi dijagnostička koronarografija i PCI u akutnom koronarnom sindromu. Komplikacije dijagnostičke koronarografije su zbog napretka tehnologije sve rjeđe i javljaju se u manje od 1% bolesnika (smrtni ishod 0,1-0,14%, infarkt miokarda 0,06-0,07%, alergijska reakcija na kontrast 0,23%, lokalne vaskularne komplikacije 0,24-0,1%, cerebrovaskularni inzult 0,07-0,14%) (83). Iz usporedbe postotka komplikacija kod dijagnostičke koronarografije s postotkom smrtnosti i drugih neželjenih kardiovaskularnih događaja u bolesnika s ISR i akutnim koronarnim sindromom, proizlazi da dobit pravovremenog otkrivanja ISR nadilazi rizik od rekoronarografije.

4.4. Statističke metode

Numeričke varijable testirane su na normalnost raspodjele Shapiro-Wilksovim testom. Za testiranje razlika numeričkih varijabli između grupa korišteni su parametrijski testovi (t-test) u slučaju normalne raspodjele, a u slučaju odstupanja od normalne raspodjele neparametrijski testovi (Mann-Whitney U ili Kruskal-Walis). Distribucije su prikazane grafički i tablično.

Za usporedbu grupa prema nominalnim kategorijskim varijablama (spol, dob, vrsta PCI protokola i sl.) korišten su Hi-kvadrat test ili Fisher-ov egzaktni test.

Proporcije (incidencije) prikazane su s pripadajućim intervalima pouzdanosti dobivenim Wald-ovom metodom.

Hipoteza je testirana Fisherovim egzaktnim testom, a utjecaj pojedinih čimbenika rizika na restenozu korištenjem bivarijatne i multiple logističke regresije.

Razina statističke značajnosti za ovo ispitivanje određena je na $\alpha=0.05$.

Za obradu podataka korišten je programski paket SPSS, inačica 17.01 (SPSS ID: 729038) i STATA/IC 11.1 (Ser.no:30110536846).

5. REZULTATI

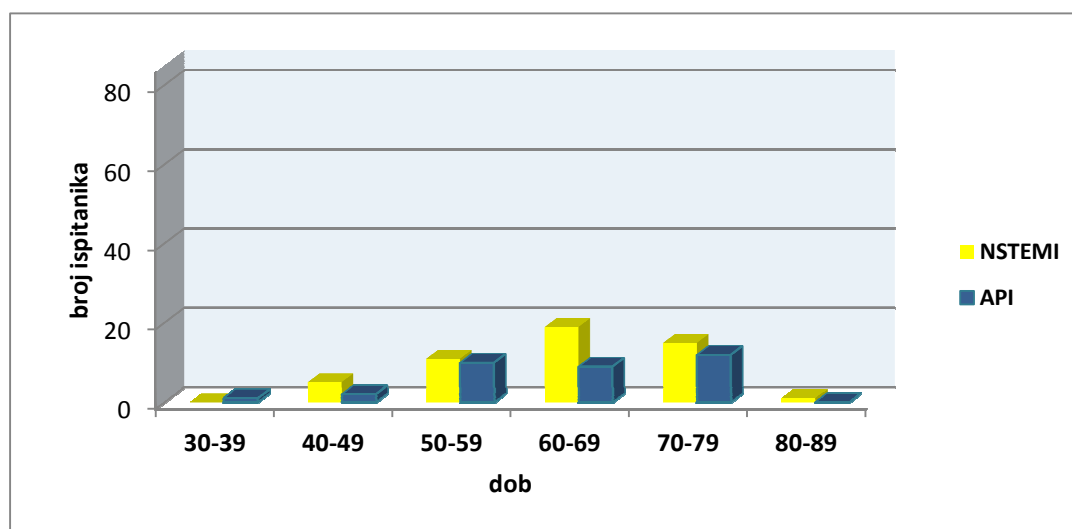
5.1. Demografske osobine i čimbenici rizika ispitanika

U ispitivanje je bilo uključeno 85 bolesnika, 44 u skupini BMS, te 41 u skupini BMS+DEB. Medijan životne dobi bio je 67 (36-84) godina a 68 bolesnika (80%) je bilo muškog spola. Pedeset i dva bolesnika (61.2%) su imala NSTEMI a 33 (38.8%) nestabilnu anginu pektoris. Nije bilo statistički značajne razlike u demografskim karakteristikama i čimbenicima rizika između obje skupina bolesnika (dob, spol, BMI, NSTEMI ili nestabilna angina pektoris, arterijska hipertenzija, šećerna bolest, hiperlipidemija, kronična bubrežna bolest, prethodni srčani infarkt, prethodna PCI) osim što je bilo statistički značajno više pušača u skupini BMS+DEB 18/41 (43,9%) naspram 9/44 (20,5%) u skupini BMS; $p=0.033$. Navedene karakteristike i rezultati statističke analize prikazani su u tablici 6.

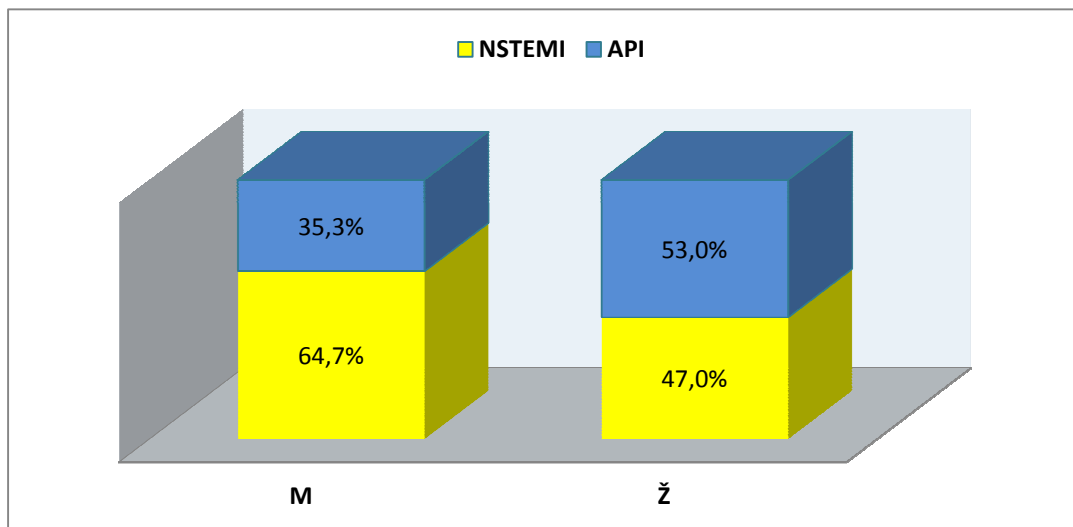
| Tablica 6. DEMOGRAFSKE OSOBINE I ČIMBENICI RIZIKA ISPITANIKA | | | |
|---|------------------|------------------|--------------|
| | SKUPINA BMS | SKUPINA BMS+DEB | P-VRIJEDNOST |
| N (%) | 44 (51,8%) | 41 (48,2%) | |
| Dob (godine) | 68 (36-84) | 63 (41-79) | 0,252 |
| Spol | | | |
| muški | 35/44 (79,5%) | 33/41 (80,5%) | >0,999 |
| ženski | 9/44 (20,5%) | 8/41 (19,5%) | |
| Nestabilna angina pektoris | 17/44 (38,6%) | 16/41 (39,0%) | >0,999 |
| NSTEMI | 27/44 (61,4%) | 25/41 (61,0%) | >0,999 |
| BMI | 28,1 (22,1-37,3) | 29,0 (22,1-36,4) | 0,695 |
| Hipertenzija | 44/44 (100%) | 41/41 (100%) | NP |
| Šećerna bolest | 12/44 (27,3%) | 13/41 (31,7%) | 0,525 |
| Hiperlipidemija | 39/44 (88,6%) | 36/41 (87,8%) | >0,999 |
| Pušenje | | | |

| | | | |
|--|--|--|--------------|
| da bivši ne | 9/44 (20,5%) 15/44 (34,1%) 20/44 (45,4%) | 18/41 (43,9%) 14/41 (34,1%) 9/41 (22,0%) | 0,033 |
| Kronična bubrežna bolest | 3/44 (6,8%) | 6/41 (14,6%) | 0,303 |
| Prethodni infarkt srca | 6/44 (13,6%) | 4/41 (9,8%) | 0,740 |
| Prethodni PCI | 3/6 (50%) | 2/4 (50%) | >0,999 |
| Vrijednosti su izražene kao medijan i raspon odnosno broj i postotak (%), NP- nije primjenjivo | | | |

Iz navedenog proizlazi da su većinu bolesnika u obje skupine ispitanika činili muškarci medijana dobi 68 godina (skupina BMS) odnosno 63 godine (skupina BMS+DEB), povećanog indeksa tjelesne mase, s jednakom učestalošću hipertenzije, šećerne bolesti, hiperlipidemije i kronične bubrežne bolesti, no uz veći broj aktualnih pušača u skupini BMS+DEB. Mali broj bolesnika je ranije imao infarkt miokarda (11,7%) ili revaskularizaciju (5,8%). Bolesnici s NSTEMI-jem su bili nešto stariji od bolesnika s nestabilnom anginom pektoris (grafikon 1), dok su se žene češće prezentirale nestabilnom anginom pektoris u odnosu na muškarce (grafikon 2).

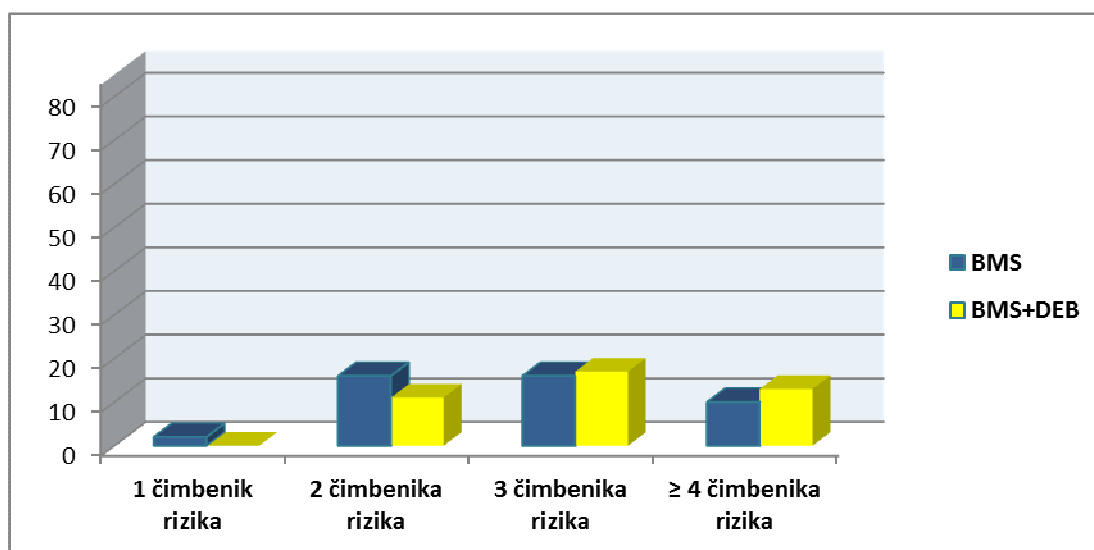


Grafikon 1. Prikaz raspodjele ispitanika prema dobi i dijagnozi (NSTEMI ili API-nestabilna angina pektoris).



Grafikon 2. Prikaz raspodjele ispitanika prema spolu i dijagnozi (NSTEMI ili API- nestabilna angina pektoris) izraženo u postocima.

Kada se promatra broj čimbenika rizika za razvoj koronarne bolesti u obje skupine ispitanika, vidi se da ne postoji značajna razlika između skupina, a najveći broj bolesnika 33/85 (39 %) ima 3 čimbenika rizika.



Grafikon 3. Prikaz raspodjele ispitanika prema broju čimbenika rizika za razvoj koronarne bolesti u obje ispitivane skupine.

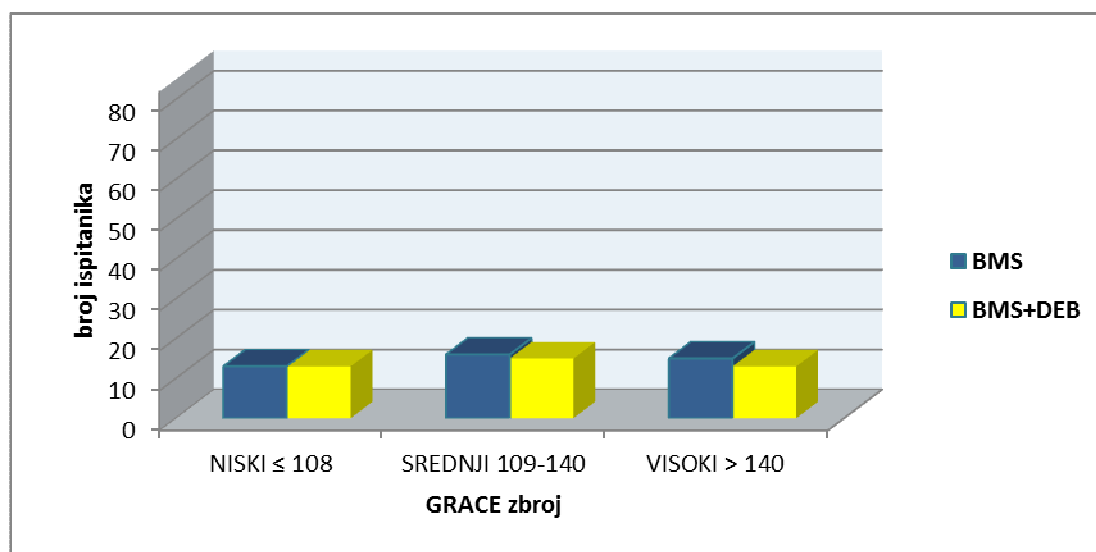
5.2. Kliničke osobine ispitanika

Obje skupine ispitanika uspoređivane su i prema kliničkim osobinama koje su uključivale vrijednost sistoličkog i dijastoličkog tlaka kod prijema, početnu vrijednost CPK-a, troponina T i CRP-a u serumu, prisutnost promjene ST segmenta u EKG-u, GRACE zbroj bodova, sistoličku funkciju lijeve klijetke te prisutnost poremećaja kontraktiliteta na UZV srca. Kliničke osobine ispitanika i rezultati statističke analize prikazani su u tablici 7.

| Tablica 7. | | | |
|--|-------------------|--------------------|--------------|
| KLINIČKE OSOBINE BOLESNIKA | | | |
| | SKUPINA BMS | SKUPINA BMS+DEB | P-VRIJEDNOST |
| N (%) | 44 (51,8%) | 41 (48,2%) | |
| Sistolički tlak (mmHg) | 150 (105-220) | 145 (110-220) | 0,267 |
| Dijastolički tlak (mmHg) | 87,5 (60-120) | 80 (50-120) | 0,307 |
| CPK (U/L) | 168 (49-1329) | 170 (49-1329) | 0,532 |
| Troponin T (µg/L) | 0,125 (0,00-1,48) | 0,140 (0,01-2,70) | 0,737 |
| CRP (mg/L) | 3,70 (0,50-26,4) | 5,10 (0,20-36,1) | 0,266 |
| ST promjene | 31/44 (70,5%) | 28/41 (68,3%) | >0,999 |
| GRACE zbroj bodova | 126 (66-176) | 131 (60-186) | 0,644 |
| EF lijeve klijetke (%) | 60 (35-74) | 60 (35-70) | 0,432 |
| Poremećaj kontraktiliteta | 20/39 (51,3%) | 23/36 (63,9%) | 0,351 |
| Vrijednosti su izražene kao medijan i raspon odnosno broj i postotak (%) | | | |

Prema navedenom nije bilo statistički značajne razlike između dviju skupina ispitanika niti u jednoj ispitivanoj kliničkoj osobini. Početne vrijednosti CPK-a, troponina T i CRP-a su bile nešto više u skupini BMS+DEB dok su ST promjene

zabilježene u praktički istom postotku u objema skupinama. Većina bolesnika je imala očuvanu sistoličku funkciju lijeve klijetke, a regionalni poremećaji kontraktiliteta zabilježeni su u polovine bolesnika 43/85 (50,5%). Medijan GRACE zbroja bodova u obje skupine (126 u skupini BMS odnosno 131 u skupini BMS+DEB) pokazuje da je najveći broj bolesnika bio srednjeg rizika. Raspodjela prema GRACE zbroju bodova u obje skupine prikazana je u grafikonu br 4.



Grafikon 4. Prikaz raspodjele ispitanika prema GRACE zbroju bodova u obje ispitivane skupine.

5.3. Angiografski rezultati

5.3.1. Početne angiografske karakteristike ispitanika

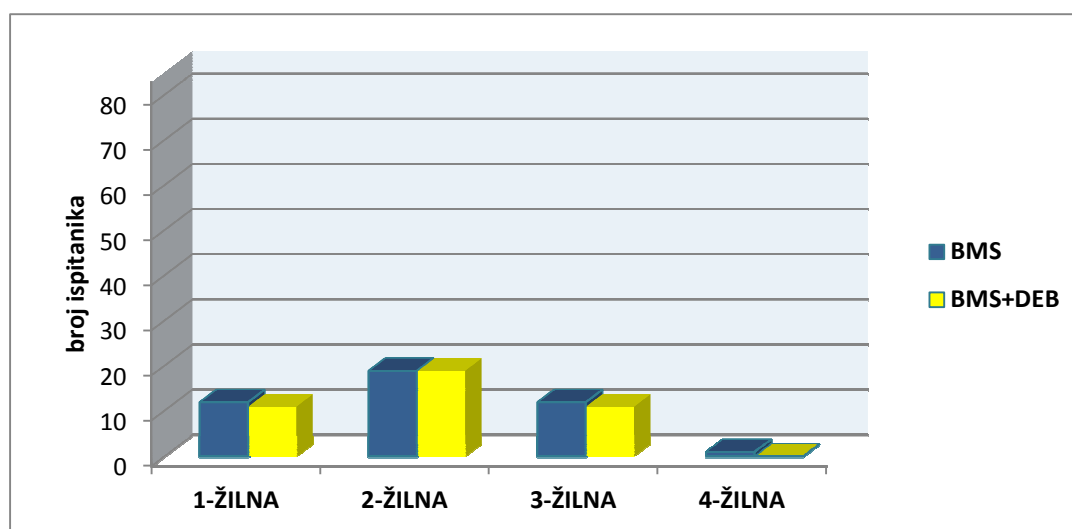
U svih je bolesnika za vrijeme dijagnostičke koronarografije određen broj bolesnih koronarnih arterija (arterije koje imaju $\geq 50\%$ stenozu prema QCA), te tip lezije (klasificirane prema ACC/AHA klasifikaciji). Zatim je učinjena kvantitativna koronarna analiza koronarne arterije koja je bila uzrokom akutnog koronarnog sindroma. Određeni su referentni promjer arterije (RVD), duljina lezije (LL) i minimalni

promjer arterije prije intervencije (MLD). Navedene angiografske karakteristike u obje skupine ispitanika, kao i rezultati statističke analize prikazani su u tablici 8.

| Tablica 8. | | | |
|--|------------------|--------------------|--------------|
| BAZIČNE ANGIOGRAFSKE KARAKTERISTIKE | | | |
| | SKUPINA BMS | SKUPINA BMS+DEB | P-VRIJEDNOST |
| N (%) | 44 (51,8%) | 41 (48,2%) | |
| Broj bolesnih arterija | 2 (1-4) | 2 (1-3) | 0,847 |
| Tretirana arterija | | | |
| RCA | 15/44 (34,1%) | 14/41 (34,1%) | 0,997 |
| LAD | 16/44 (36,4%) | 22/41 (53,7%) | 0,322 |
| LCX | 6/44 (13,6%) | 2/41 (4,9%) | 0,208 |
| D1 | 1/44 (2,3%) | 0/41 (0%) | >0,999 |
| OM1 | 4/44 (9,1%) | 1/41 (2,4%) | 0,219 |
| OM2 | 1/44 (2,3%) | 1/44 (2,4%) | 0,961 |
| RIM | 1/44 (2,3%) | 1/44 (2,4%) | 0,961 |
| Tip lezije | | | |
| A | 4/44 (9,0%) | 3/41 (7,3%) | 0,762 |
| B1 | 32/44 (72,7%) | 32/41 (78,0%) | 0,812 |
| B2 | 5/44 (11,3%) | 5/41 (12,2%) | 0,943 |
| C | 3/44 (7,0%) | 1/41 (2,5%) | 0,352 |
| Referenti promjer arterije –RVD (mm) | 3,08 (2,22-4,33) | 3,01 (3,30-4,05) | 0,997 |
| Duljina lezije(mm) | 15,8 (9,3-45,2) | 15,7 (9,0-48,5) | 0,742 |
| Minimalni promjer arterije prije intervencije –MLD (mm) | 0,99 (0,01-1,77) | 1,18 (0,25-2,24) | 0,076 |
| Vrijednosti su izražene kao medijan i raspon odnosno broj i postotak (%) | | | |

Iz navedenog proizlazi da nije bilo statistički značajne razlike u početnim angiografskim karakteristikama između obiju skupina ispitanika, prema broju oboljelih arterija, tipu lezije ili rezultatima QCA analize.

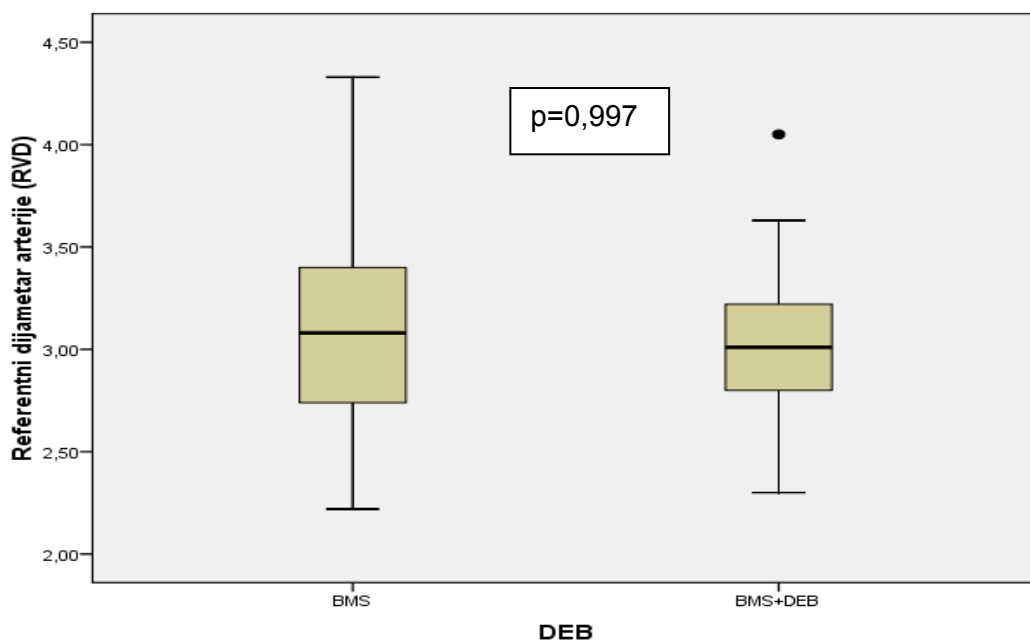
Najveći broj ispitanika je imao dvožilnu koronarnu bolest, a raspodjela između skupina je praktički jednaka, što je vidljivo i iz grafikona br 5.



Grafikon 5. Prikaz raspodjele ispitanika prema broju oboljelih koronarnih arterija u obje ispitivane skupine.

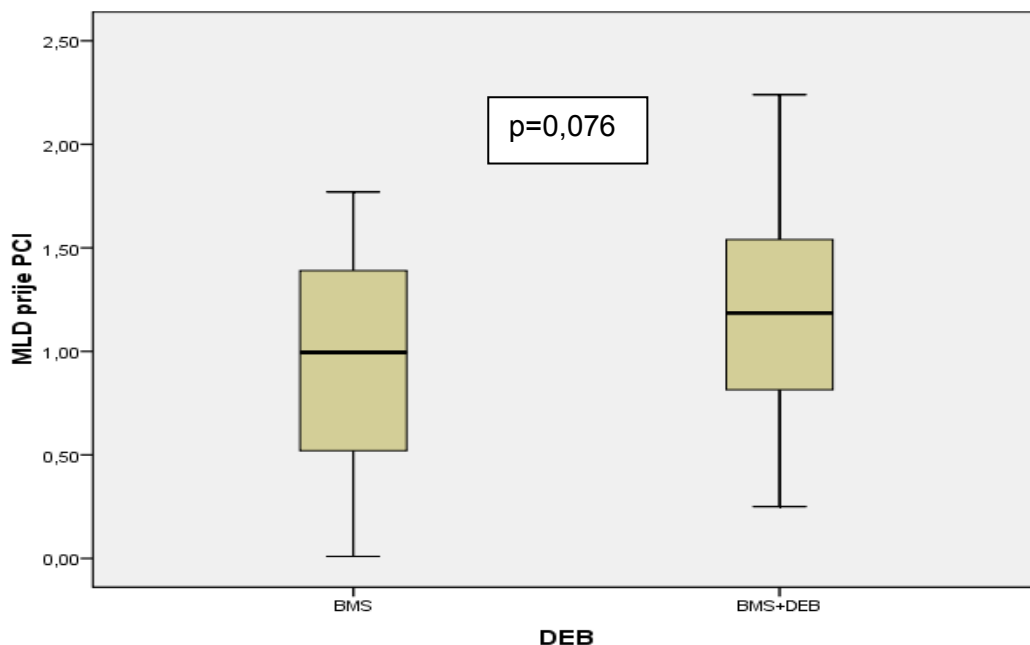
Najčešće tretirana koronarna arterija bila je LAD: 16/44 (36,4%) bolesnika u skupini BMS, odnosno 22/41 (53,7%) bolesnika u skupini BMS+DEB, a najčešći tip lezije bio je tip B1: 32/44 (72,1%) bolesnika u skupini BMS odnosno 32/41(78%) u skupini BMS+DEB, dok je duljina ciljane lezije bila praktički jednaka: 15,8 mm u skupini BMS prema 15,7 mm u skupini BMS+DEB.

Referentni promjer arterije iznosio je 3,08 mm u skupini BMS odnosno 3,01 mm u skupini BMS+DEB.



Grafikon 6. Prikaz usporedbe referentnog promjera arterije između skupine BMS i skupine BMS+DEB pomoću box-plot dijagrama.

MLD prije intervencije bio nešto veći u skupini BMS+DEB: 1,18 mm naspram 0,99 mm u skupini BMS ali bez statističke značajnosti, $p=0,076$.



Grafikon 7. Prikaz usporedbe MLD-a prije intervencije između skupine BMS i skupine BMS+DEB pomoću box-plot dijagrama.

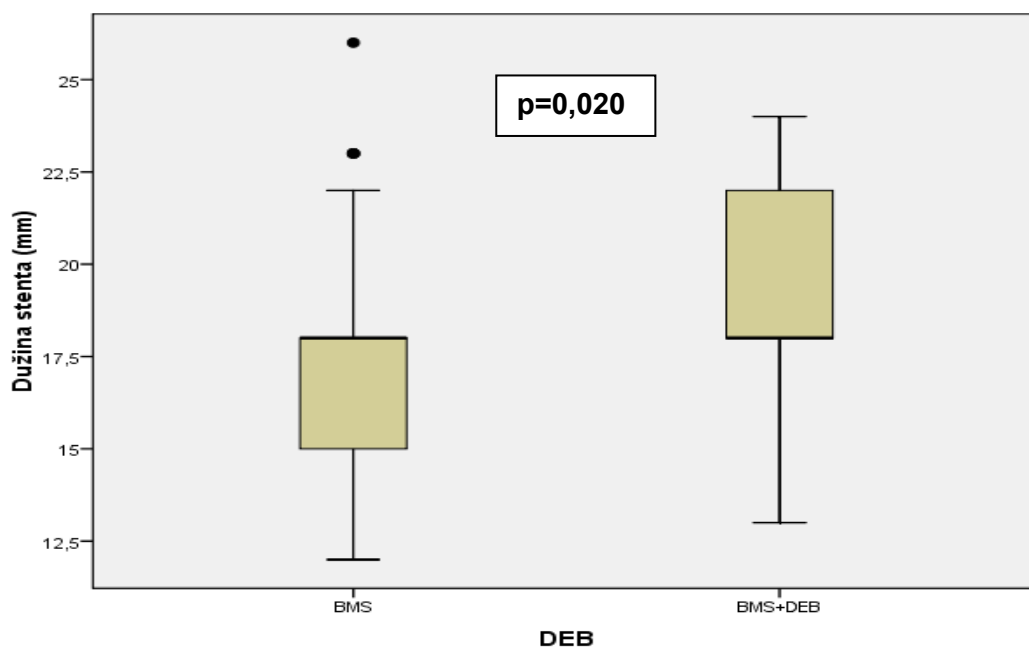
5.3.2. Angiografski podaci vezani uz intervenciju

U obje skupine ispitanika analizirani su i podaci vezani uz sam postupak perkutane koronarne intervencije: broj implantiranih stentova po bolesniku, dužina pojedinačnog implantiranog stenta te ukupna dužina svih implantiranih stentova u pojedinog bolesnika, promjer implantiranih stentova, atmosfere korištene pri otpuštanju stenta, predilatacija lezije, te korištenje inhibitora glikoproteina IIb/IIIa. U skupini bolesnika s DEB-om određen je broj primjenjenih DEB-ova po bolesniku, dužina pojedinačnog DEB-a, promjer DEB-a te ukupna dužina primjenjenih DEB-ova u pojedinog bolesnika. Rezultati angiografskih podataka vezanih uz postupak intervencije u obje skupine ispitanika, kao i rezultati statističke analize prikazani su u tablici 9.

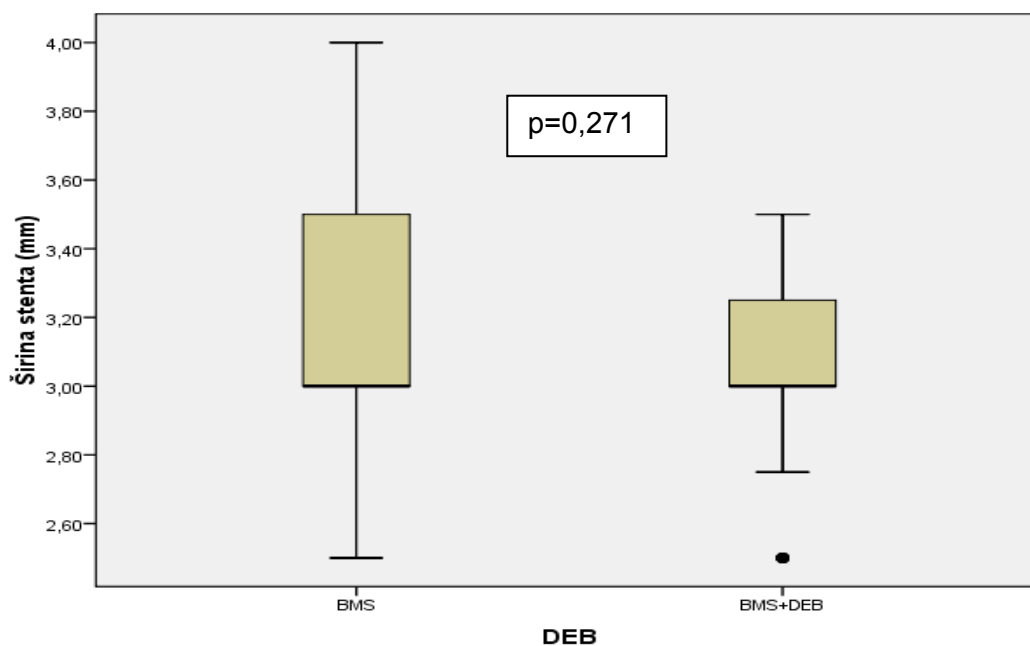
| Tablica 9. | | | |
|---|----------------|--------------------|------------------|
| ANGIOGRAFSKI PODACI VEZANI UZ INTERVENCIJU | | | |
| | SKUPINA BMS | SKUPINA BMS+DEB | P- VRIJEDNOST |
| N (%) | 44 (51,8%) | 41(48,2%) | |
| Broj stentova po bolesniku | 1 (1-3) | 1 (1-3) | 0,473 |
| Dužina stenta (mm) | 18 (12-26) | 18 (13-24) | 0,020 |
| Promjer stenta (mm) | 3,0 (2,5-4,0) | 3,0 (2,5-3,5) | 0,271 |
| Ukupna dužina implantiranih stentova (mm) | 18 (12-62) | 18 (13-63) | 0,173 |
| Atmofere (atm) | 14 (10-20) | 14 (10-20) | 0,904 |
| Predilatacija | 19/44 (43,2%) | 16/41 (39,0%) | 0,826 |
| Inhibitori glikoproteina IIb/IIIa | 9/44 (20,5%) | 4/41 (9,8%) | 0,232 |
| DEB | | | |
| Broj DEB-ova po bolesniku | | 1 (1-3) | NP |
| Dužina DEB-a (mm) | | 24 (17-30) | NP |

| | | | |
|--|--|---------------|----|
| Promjer DEB-a (mm) | | 3,0 (2,5-3,5) | NP |
| Ukupna dužina DEB-ova (mm) | | 24 (17-66) | NP |
| Vrijednosti su izražene kao medijan i raspon odnosno broj i postotak (%), NP- nije primjenjivo | | | |

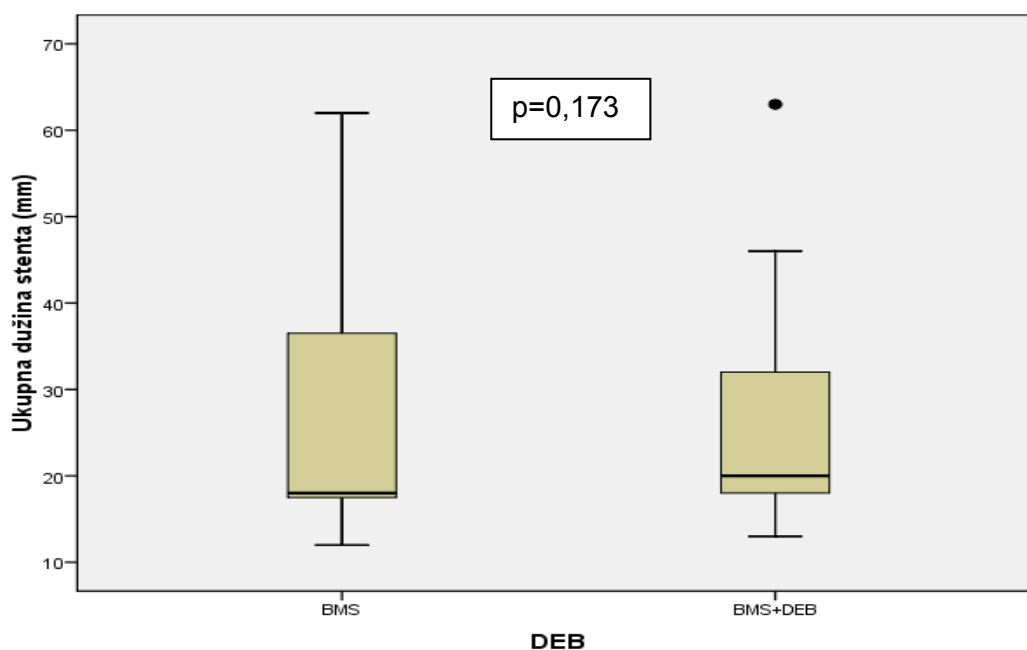
Objе skupine se nisu statistički razlikovale po navedenim angiografskim karakteristikama vezanih uz postupak, osim što su u bolesnika iz skupine BMS+DEB prosječno implantirani duži stentovi, $p=0,020$. Ipak, u većine bolesnika u obje ispitivane skupine implantiran je jedan stent, dužine 18 mm, promjera 3 mm, a otpušten je na 14 atm.



Grafikon 8. Prikaz usporedbe dužine implantiranog stenta između skupine BMS i skupine BMS+DEB pomoću box-plot dijagrama.



Grafikon 9. Prikaz usporedbe širine (promjera) implantiranog stenta između skupine BMS i skupine BMS+DEB pomoću box-plot dijagrama.



Grafikon 10. Prikaz usporedbe ukupne dužine implantiranih stentova između skupine BMS i skupine BMS+DEB pomoću box-plot dijagrama.

Predilatacija ciljne lezije rađena je u 43,2% bolesnika u skupini BMS, te u 39% bolesnika u skupini BMS+DEB, dok su inhibitori glikoproteina IIb/IIIa češće upotrebljavani u skupini BMS 20,5% u odnosu na 9,8% u skupini BMS+DEB, no bez statističke značajnosti $p=0,232$.

U bolesnika s DEB-om, najčešće je primijenjen jedan DEB, dužine 24 mm i promjera 3 mm, što je u skladu s važećim preporukama, budući da DEB mora biti duži od implantiranog BMS-a i to barem 2-4 mm sa svake strane od ruba stenta.

5.3.3. Angiografski rezultati: neposredno i nakon šest mjeseci

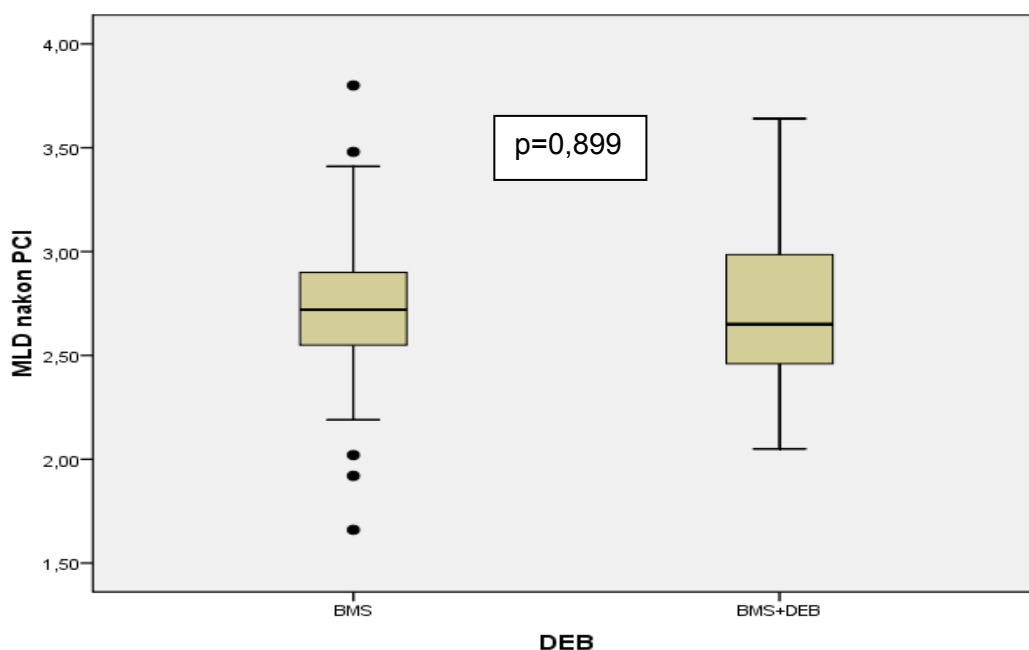
U svih je bolesnika učinjena kvantitativna koronarna analiza neposredno nakon intervencije, te za vrijeme kontrolne koronarografije. Određeni su sljedeći parametri: MLD u stentu nakon intervencije, MLD u stentu nakon 6 mjeseci, binarna ISR, postotak ISR te LLL.

Osamdeset bolesnika (94,1%) je rekoronarografirano nakon 6 mjeseci, dok je 5 bolesnika (5,9%) podvrgnuto rekoronarografiji nešto ranije zbog novog akutnog koronarnog sindroma. Navedeni rezultati, kao i statistička analiza prikazani su u tablici 10.

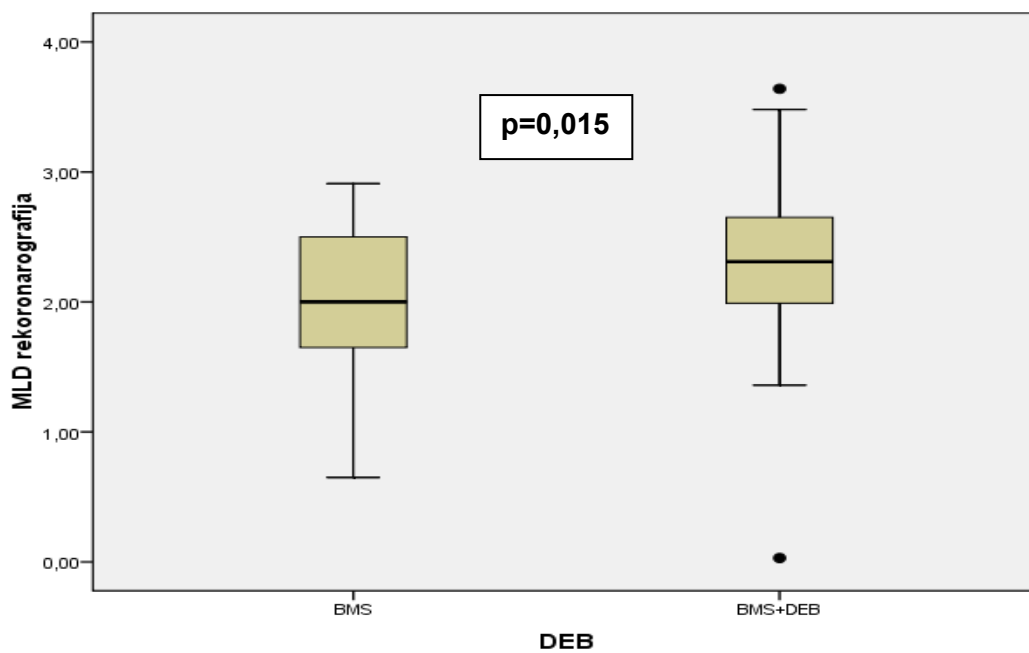
| Tablica 10. | | | |
|--|------------------|------------------|--------------|
| REZULTATI KVANTITATIVNE KORONARNE ANALIZE: NEPOSREDNO I NAKON 6 MJESECI | | | |
| | SKUPINA BMS | SKUPINA BMS+DEB | P-VRIJEDNOST |
| N (%) | 44 (51,8%) | 41 (48,2%) | |
| Minimalni promjer arterije u stentu nakon intervencije-MLD nakon PCI (mm) | 2,72 (1,66-3,80) | 2,65 (2,05-3,64) | 0,899 |
| Minimalni promjer arterije u stentu nakon 6 mjeseci -MLD rekoro (mm) | 2,0 (0,65-2,91) | 2,31 (0,3-3,64) | 0,015 |

| | | | |
|--|------------------|------------------|--------------|
| Binarna in-stent restenoza ($\geq 50\%$) | 10/44 (22,7%) | 7/41 (17,1%) | 0,593 |
| % in-stent restenoze | 30% (0-99%) | 20% (0-100%) | 0,007 |
| Kasni gubitak lumena –LLL (mm) | 0,68 (0,00-2,15) | 0,22 (0,00-2,35) | 0,002 |
| Vrijednosti su izražene kao medijan i raspon odnosno broj i postotak (%) | | | |

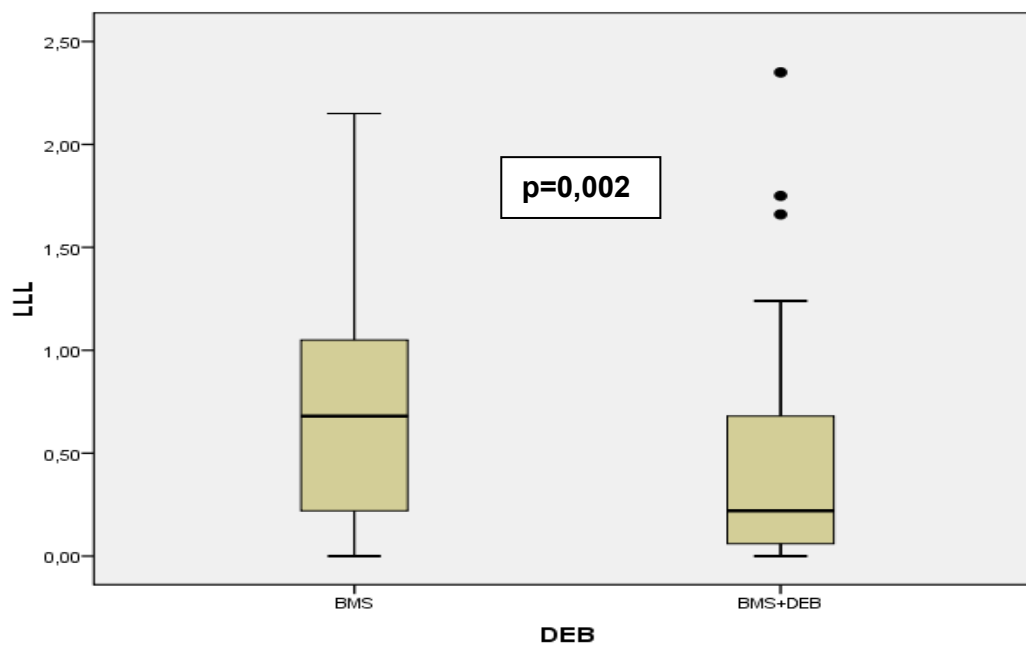
Iz navedenog je jasno vidljivo da nije bilo statistički značajne razlike u MLD-u neposredno nakon intervencije između ispitivanih skupina. Međutim, nakon 6 mjeseci bolesnici u skupini BMS+DEB su imali statistički značajno veći MLD od 2,31 mm u odnosu na skupinu BMS od 2,0 mm; $p=0,015$. Iz toga proizlazi statistički značajno manji LLL u bolesnika s primjenom DEB-a od 0,22 mm u odnosu na samu primjenu BMS-a od 0,68 mm; $p=0,002$.



Grafikon 11. Prikaz usporedbe MLD-a neposredno nakon intervencije između skupine BMS i skupine BMS+DEB pomoću box-plot dijagrama.

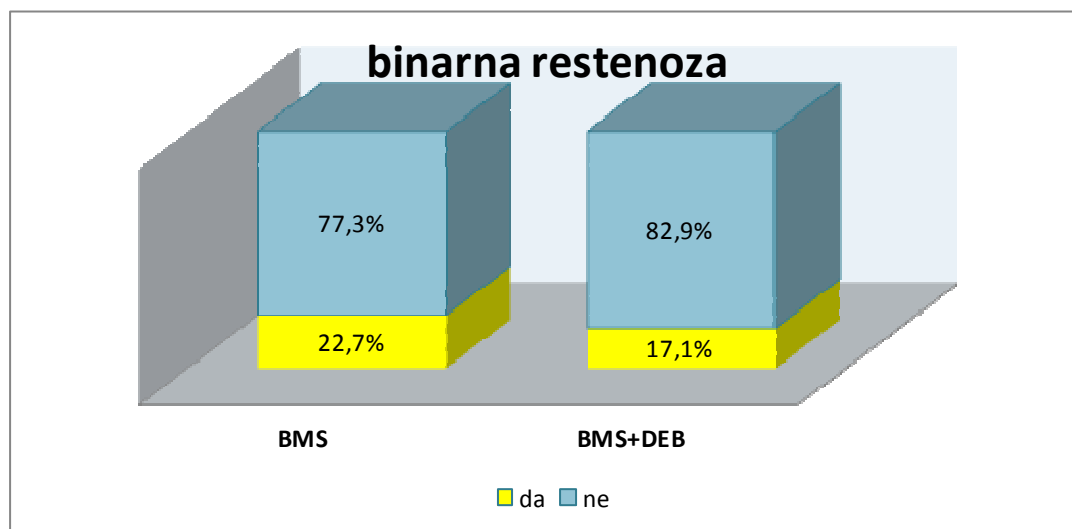


Grafikon 12. Prikaz usporedbe MLD-a nakon 6 mjeseci između skupine BMS i skupine BMS+DEB pomoću box-plot dijagrama.



Grafikon 13. Prikaz usporedbe LLL-a nakon 6 mjeseci između skupine BMS i skupine BMS+DEB pomoću box-plot dijagrama.

Bolesnici u skupini BMS+DEB su imali statistički manji postotak ISR od 20% naspram 30% u skupini BMS, $p= 0,007$. Međutim, kada se analizira binarna ISR definirana kao $ISR \geq 50\%$, onda nije bilo značajne razlike između ispitivanih skupina (22,7% u skupini BMS naspram 17,1% u skupini BMS+DEB; $p= 0,593$).



Grafikon 14. Prikaz učestalosti binarne ISR u obje skupine ispitanika izraženo u postocima.

5.4. Klinički ishod ispitanika

Klinički ishod ispitanika nakon 6 mjeseci obuhvaća nastanak stent tromboze, novog akutnog koronarnog sindroma, potrebe revaskularizacije ciljne lezije (TLR) odnosno tzv. MACE koji se sastoji od sva tri navedena neželjena događaja. Rezultati i statistička analiza prikazani su u tablici 11.

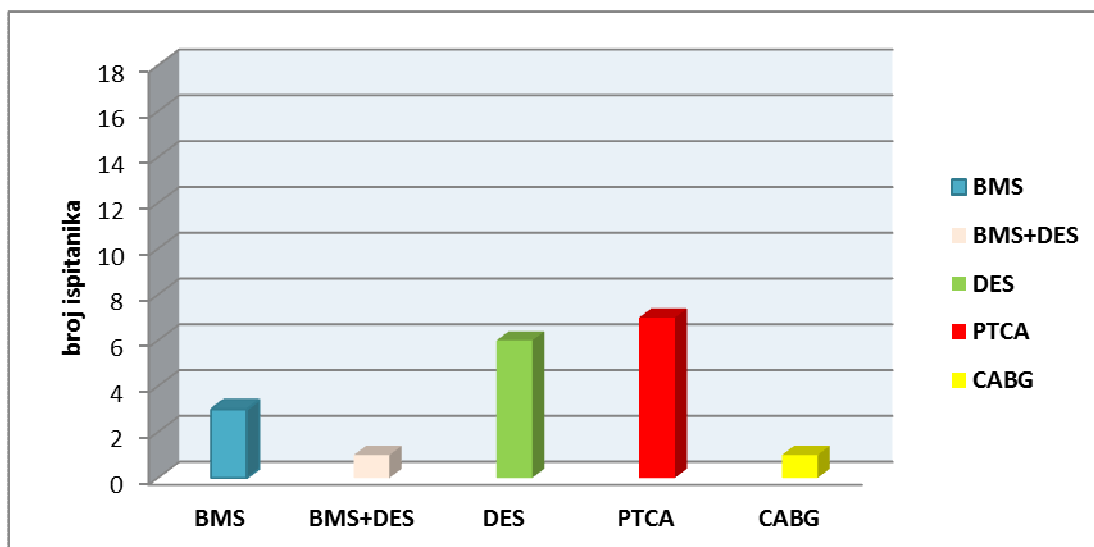
Tablica 11.**KLINIČKI ISHODI NAKON 6 MJESECI**

| | SKUPINA BMS | SKUPINA BMS+DEB | P-VRIJEDNOST |
|--|----------------|--------------------|--------------|
| N (%) | 44 (51,8%) | 41 (48,2%) | |
| Stent tromboza | 0/44 (0%) | 1/41 (2,4%) | 0,488 |
| Akutni koronarni sindrom | 3/44 (6,8%) | 2/41 (4,8%) | 0,720 |
| Revaskularizacija ciljne lezije - TLR | 10/44 (22,7%) | 8/41 (19,5%) | 0,770 |
| MACE | 13/44 (29,5%) | 11/41 (24,4%) | 0,835 |

Vrijednosti su izražene kao broj i postotak (%)

Niti jedan bolesnik nije izgubljen tijekom kliničkog i angiografskog praćenja. Nije bilo statistički značajne razlike u kliničkim ishodima između bolesnika u ispitivanim skupinama. Samo je jedan bolesnik imao subakutnu stent trombozu u skupini BMS+DEB koja je bila posljedica rezistencije na klopidogrel, što je dokazano agregometrijom. Nakon reintervencije i povećanja doze klopidogrela, bolesnik u daljnjem tijeku nije imao neželjenih događaja. Pet bolesnika je ranije podvrgnuto rekoronarografiji zbog novog akutnog koronarnog sindroma, 6,8% u skupini BMS odnosno 4,8% u skupini BMS+DEB. Incidencija TLR-a je iznosila 22,4% u skupini BMS, te 19,5% u skupini BMS+DEB, dok je ukupni MACE bio 29,5% u skupini BMS, odnosno 24,4% u skupini BMS+DEB.

Ukupno je revaskularizirano 18 bolesnika. Najčešće je učinjena balonska dilatacija ISR ili implantacija DES-a. Kod tri bolesnika ugrađeni su dodatni BMS-ovi zbog rubne disekcije nakon balonske dilatacije, a kod jednoga bolesnika je učinjena revaskularizacija primjenom BMS-a i DES-a. Jedan je bolesnik iz skupine BMS+DEB upućen na kardiokirurški zahvat zbog nalaza kolateralizirane okluzije u stentu. Metode revaskularizacije svih bolesnika prikazane su u grafikonu 15.



Grafikon 15. Prikaz metoda revaskularizacije svih ispitanika.

5.5. Utjecaj čimbenika rizika te čimbenika vezanih uz koronarnu leziju i intervenciju na pojavu binarne ISR

U ovom ispitivanju jedan od ciljeva bio je ispitati utjecaj demografskih osobina i čimbenika rizika na pojavu ISR u bolesnika s akutnim koronarnim sindromom bez ST elevacije. Rezultati statističke analize za sve bolesnike prikazani su u tablici 12.

| Tablica 12. | | | | |
|---|-------|-------|-----------------------------|--------|
| REZULTATI LOGISTIČKE REGRESIJE UTJECAJA ČIMBENIKA RIZIKA NA POJAVU BINARNE ISR U SVIH BOLESNIKA | | | | |
| RESTENOZA \geq 50% | OR | P | 95% INTERVAL POUZDANOSTI | |
| Dob (godina) | 1,009 | 0,713 | 0,959 | 1,062 |
| Spol (ž vs. m) | 0,477 | 0,355 | 0,100 | 2,283 |
| Pušenje (bivši pušač vs. nepušač) | 0,595 | 0,383 | 0,185 | 1,908 |
| Pušenje (pušač vs. nepušač) | 0,287 | 0,083 | 0,070 | 1,179 |
| Šećerna bolest (da, na inzulinskoj terapiji vs. ne) | 1,750 | 0,539 | 0,293 | 10,439 |
| Hipertenzija | NP* | | | |
| BMI | 0,937 | 0,429 | 0,798 | 1,100 |
| Kolesterol | 1,179 | 0,444 | 0,773 | 1,797 |

| | | | | |
|---|-------|-------|-------|--------|
| LDL kolesterol | 1,159 | 0,654 | 0,606 | 2,219 |
| HDL kolesterol | 4,223 | 0,119 | 0,691 | 25,789 |
| Trigliceridi | 0,580 | 0,160 | 0,272 | 1,238 |
| *NP –nije primjenjivo, svi ispitanici su imali hipertenziju | | | | |

Prema navedenom niti jedan čimbenik nije imao statistički značajnu prediktivnu vrijednost za pojavu binarne ISR u ispitanika. Kada se analiziraju bolesnici po skupinama (BMS odosno BMS+DEB), tada je u skupini BMS jedino snižena razina triglicerida imala značajnu prediktivnu vrijednost ($p=0,030$). Rezultati statističke analize prikazani su u tablicama 13 i 14.

| Tablica 13. | | | | |
|---|-----------|--------------|-------------------------------------|--------|
| REZULTATI LOGISTIČKE REGRESIJE UTJECAJA ČIMBENIKA RIZIKA NA POJAVU BINARNE ISR U BOLESNIKA S BMS | | | | |
| RESTENOZA \geq 50% | OR | P | 95% INTERVAL POUZDANOSTI | |
| Dob (godina) | 0,995 | 0,890 | 0,935 | 1,060 |
| Spol (ž vs. m) | 0,320 | 0,304 | 0,036 | 2,816 |
| Pušenje (bivši pušač vs. nepušač) | 0,485 | 0,352 | 0,106 | 2,221 |
| Pušenje (pušač vs. nepušač) | 0,242 | 0,215 | 0,025 | 2,272 |
| Šećerna bolest (da,na inzulinskoj terapiji vs.ne) | 1,450 | 0,771 | 0,118 | 17,766 |
| BMI | 0,941 | 0,586 | 0,758 | 1,168 |
| Kolesterol | 0,903 | 0,718 | 0,520 | 1,569 |
| LDL kolesterol | 1,165 | 0,670 | 0,576 | 2,358 |
| HDL kolesterol | 3,667 | 0,329 | 0,270 | 49,781 |
| Trigliceridi | 0,182 | 0,030 | 0,039 | 0,846 |

| Tablica 14. | | | | |
|---|-----------|----------|-------------------------------------|-------|
| REZULTATI LOGISTIČKE REGRESIJE UTJECAJA ČIMBENIKA RIZIKA NA POJAVU BINARNE ISR U BOLESNIKA S BMS+DEB | | | | |
| RESTENOZA \geq 50% | OR | P | 95% INTERVAL POUZDANOSTI | |
| Dob (godina) | 1,027 | 0,547 | 0,941 | 1,121 |
| Spol (ž vs. m) | 0,785 | 0,835 | 0,081 | 7,595 |
| Pušenje (bivši pušač vs. nepušač) | 0,923 | 0,937 | 0,125 | 6,781 |
| Pušenje (pušač vs. nepušač) | 0,421 | 0,425 | 0,050 | 3,532 |

| | | | | |
|--|-------|-------|-------|--------|
| Šećerna bolest (da,na inzulinskoj terapiji vs.ne) | 2,250 | 0,534 | 0,174 | 29,055 |
| BMI | 0,927 | 0,544 | 0,727 | 1,182 |
| Kolesterol | 1,715 | 0,145 | 0,830 | 3,541 |
| LDL kolesterol | 1,270 | 0,731 | 0,323 | 4,995 |
| HDL kolesterol | 4,482 | 0,247 | 0,353 | 56,840 |
| Trigliceridi | 1,042 | 0,904 | 0,531 | 2,043 |

Ispitan je također i utjecaj sljedećih čimbenika vezanih uz leziju i postupak na pojavu učestalosti ISR kod svih ispitanika: duljina ciljne lezije koronarne arterije, referentni promjer koronarne arterije, dimenzije stentova, predilatacija, broj implantiranih stentova, ukupna dužina implantiranih stentova, te MLD nakon PCI-a. Rezultati statističke analize prikazani u tablici 15.

| Tablica 15. | | | | |
|---|-----------|----------|-------------------------------------|-------|
| REZULTATI LOGISTIČKE REGRESIJE UTJECAJA ČIMBENIKA VEZANIH UZ LEZIJU I PROCEDURU NA POJAVU BINARNE ISR U SVIH BOLESNIKA | | | | |
| RESTENOZA ≥ 50% | OR | P | 95% INTERVAL POUZDANOSTI | |
| Dužina lezije (mm) | 1,022 | 0,381 | 0,973 | 1,073 |
| Referentni promjer arterije-RVD (mm) | 0,444 | 0,227 | 0,119 | 1,656 |
| Promjer stenta (mm) | 0,463 | 0,290 | 0,111 | 1,925 |
| Dužina stenta (mm) | 1,160 | 0,099 | 0,972 | 1,383 |
| Ukupna dužina implantiranih stentova (mm) | 1,022 | 0,259 | 0,983 | 1,063 |
| Predilatacija (da vs. ne) | 1,856 | 0,239 | 0,663 | 5,194 |
| Broj implantiranih stentova | 1,257 | 0,569 | 0,570 | 2,771 |
| Minimalni promjer arterije nakon PCI – MLD (mm) | 0,335 | 0,135 | 0,080 | 1,403 |

Ponovno niti jedan od navedenih čimbenika nije imao statistički značajnu pozitivnu prediktivnu vrijednost na pojavu ISR u bolesnika s akutnim koronarnim sindromom bez ST elevacije.

6. RASPRAVA

Razvoj suvremenih metoda perkutane koronarne intervencije doveo je do kvalitetnijeg liječenja bolesnika s akutnim koronarnim sindromom. Primjena DES-a značajno je smanjila incidenciju ISR, no produžena endotelizacija stenta, opasnost od kasne tromboze stenta, te dugotrajna dvojna antitrombocitna terapija su negativni čimbenici koji ograničavaju njihovu upotrebu.

U Hrvatskoj se zbog visokih cijena DES-a, kod većine bolesnika s akutnim koronarnim sindromom ugrađuju BMS-ovi, te je stoga problem ISR trajno prisutan u našoj svakodnevnoj praksi. DES-ovi se primjenjuju u specifičnim indikacijama poput BMS ISR, u dijabetičara s tankim koronarnim arterijama i dugačkim lezijama, u ostijalnim i bifurkacijskim lezijama, te bolesti glavnog debla.

Ovo ispitivanje provedeno je kako bi se procijenila učinkovitost primjene DEB-a u kombinaciji s BMS-om u bolesnika s akutnim koronarnim sindromom bez ST elevacije u smanjenju LLL-a i binarne ISR, te redukciji neželjenih kardijalnih događaja. Ovo je prvo prospektivno randomizirano ispitivanje primjene DEB-a kod tih bolesnika. Naime, unatoč dobrim rezultatima primjene DEB-a u BMS i DES restenozi, te širenju indikacija primjene u *de novo* koronarnim lezijama, ispitivanja u akutnom koronarnom sindromu su tek u začetku.

Bolesnici s akutnim koronarnim sindromom bez ST elevacije su bili podijeljeni u dvije skupine: BMS i BMS+DEB. Skupine se nisu razlikovale prema demografskim karakteristikama i čimbenicima rizika, osim po tome što je statistički više aktualnih pušača bilo u BMS+DEB skupini (43,9% naspram 20,5%; $p=0,033$). Također nije bilo razlike u ispitivanim početnim angiografskim karakteristikama, dok je u karakteristikama postupka jedina značajna razlika bila prosječno veća dužina implantiranog stenta u skupini BMS+DEB, no bez razlike u ukupnoj dužini implantiranih stentova između skupina. S obzirom na navedeno možemo zaključiti da je statistički manji LLL nakon 6 mjeseci s vrijednošću od 0,22 mm (0,00-2,35 mm) u skupini bolesnika BMS+DEB u odnosu na bolesnike iz skupine BMS s vrijednošću od

0,68 mm (0,00-2,15 mm); $p=0,002$, isključivo posljedica pozitivnog lokalnog djelovanja paklitaksela. Međutim, nije bilo očekivane razlike u pojavnosti binarne ISR između skupina: 22,7% u skupini BMS naspram 17,1% u skupini BMS+DEB. Nadalje, pozitivan angiografski rezultat u vidu statistički značajno nižeg LLL-a nije se odrazio na klinički ishod bolesnika. Skupine se nisu razlikovale u pojavnosti stent tromboze, TLR-u i nastanku novog akutnog koronarnog sindroma, kao niti u zbirnom neželjenom kliničkom ishodu (MACE: 29,5% skupina BMS naspram 24,4% skupina BMS+DEB).

Slični rezultati objavljeni su s nekim dosadašnjim ispitivanjima usporedbe DEB+BMS s BMS-om u stabilnoj koronarnoj bolesti. Tako je Local Tax ispitivanje uspoređivalo Genie (tekući paklitaksel)+BMS, BMS i Taxus DES (paklitaksel) a rezultati su bili sljedeći: LLL 0,61mm naspram 0,99 mm naspram 0,44 mm; ($p= 0,006$ Genie+BMS naspram BMS). MACE je iznosio 13,4% naspram 26,8% naspram 14,9%, $p= 0,078$, a TLR 13,4% naspram 22,1% naspram 13,4%; $p= 0,23$. U ovom ispitivanju statistički značajna redukcija LLL-a također nije bila povezana sa boljim kliničkim ishodom bolesnika (68). U Perfect ispitivanju, koje je uspoređivalo DEB+BMS EPC stent sa BMS EPC stentom redukcija LLL-a od 0,34 mm u odnosu na 0,88 mm, rezultirala je sljedećim rezultatima: binarna restenoza 5,1% naspram 23,2% ($p=0,005$), TLR 4,8% naspram 15,5% ($p=0,05$) te MACE (TLR, infarkt miokarda i smrtni ishod) 4,8% naspram 17,2% ($p=0,039$). U ovom slučaju je pozitivan angiografski rezultat s DEB-om rezultirao boljim kliničkim ishodom bolesnika, međutim nakon 36 mjeseci praćenja razlika u MACE-u više nije bila statistički značajna (DEB+BMS EPC 14,5% naspram BMS EPC 25,9%; $p=0,12$); (69,70).

Kod bolesnika s akutnim koronarnim sindromom postoji svega jedno objavljeno ispitivanje s angiografskim praćenjem. DEB-AMI ispitivanje uključilo je 150 STEMI bolesnika randomiziranih u tri skupine: BMS, DEB+BMS te paklitaksel DES, a analiziran je angiografski i klinički ishod. Nakon 6 mjeseci LLL je bio praktički isti za BMS skupinu ($0,74 \pm 0,57$ mm) u odnosu na DEB+BMS skupinu ($0,64 \pm 0,56$ mm), dok je skupina DES bila superiornija ($0,21 \pm 0,32$ mm) u odnosu na prehodne dvije, $p<0,01$. Binarna restenoza iznosila je 26,2% naspram 28,6% naspram 4,7% ($p=0,01$) a MACE 23,5% naspram 20,0% naspram 4,1% ($p=0,02$). Autori ispitivanja su zaključili da predilatacija DEB-om uz implantaciju BMS-a u bolesnika sa STEMI-jem

nije superiornija u odnosu na samostalnu primjenu BMS-a, a obje metode su inferiorne u odnosu na primjenu DES-a. Međutim, obvezna predilatacija lezije običnim balonom učinjena je u svega 60% bolesnika u skupini DEB+BMS, a u svih bolesnika u skupini BMS te u skupini DES. Nadalje, u 10 bolesnika, u kojih je implantiran dodatni BMS zbog disekcije, nije učinjena predilatacija dodatnim DEB-om, te su oni imali veći LLL. Stoga, ako se analiziraju samo bolesnici kod kojih je učinjena predilatacija lezije, uz implantaciju jednog stenta (bez tzv. geografskog promašaja), onda su rezultati LLL-a sljedeći: $0,74 \pm 0,60$ mm (skupina BMS) naspram $0,43 \pm 0,45$ mm (skupina DEB+BMS) naspram $0,19 \pm 0,30$ mm (skupina DES), pri čemu je razlika između BMS skupine i DEB+BMS skupine bila statistički značajna; $p=0,047$ (77). Imajući u vidu navedene rezultate, može se zaključiti da DEB ipak ima pozitivan učinak na redukciju LLL-a u STEMI bolesnika. Preduvjet je, međutim, njihova pravilna upotreba što uključuje adekvatnu pripremu lezije.

Priprema je izuzetno važna, a sastoji se u predilataciji lezije običnim balonom. U kompleksnijim lezijama može se upotrijebiti i tzv. NC (engl. *non-compliant*) balon ili režući tzv. „cutting“ balon, pa čak i rotablacija u slučaju opsežnih kalcifikacija. Predilatacija dovodi do mikrolaceracija u stijenci koronarne arterije što omogućuje lakše prodiranje i djelovanje paklitaksela. Nadalje, ako se radi o tortuotičnim arterijama ili kalcificiranim lezijama, ona omogućuje dostavljanje DEB-a do same lezije. Naime, DEB-ovi su uglavnom duži od uobičajenih dilatacijskih balona, pa i prosječno korištenih stentova, što ih čini manje fleksibilnima. Prilikom otežanog prolaska DEB-a kroz koronarnu arteriju do ciljane lezije zbog trenja može doći do uklanjanja veće količine paklitaksela s njegove površine, što smanjuje njegovu učinkovitost (84). U većine dosadašnjih objavljenih ispitivanja DEB je korišten prije implantacije BMS-a, što predilataciju lezije čini obveznom. U ovom ispitivanju je, međutim, DEB korišten nakon implantacije BMS-a kako bi se smanjila mogućnost tzv. geografskog promašaja, stoga je odluka o predilataciji lezije ovisila o operateru i nije bila obvezna. To objašnjava relativno mali postotak predilatacije lezije u skupini BMS+DEB od 39%, koji međutim nije negativno utjecao na rezultat LLL-a.

Za sada još nije posve jasno da li DEB treba koristiti za predilataciju ili postdilataciju kada se upotrebljava u kombinaciji s BMS-om. PEPCAD III ispitivanje bilo je prvo u kojoj DEB nije korišten prije implantacije BMS-a. U tom ispitivanju je

tzv. *Coroflex DEBlue* stent (stent postavljen na DEB-u) uspoređivan sa Cypher stentom (sirolimus DES). Rezultati nisu bili u skladu s očekivanjima u vidu in-stent LLL-a nakon 9 mjeseci od $0,41 \pm 0,51$ mm sa *Coroflex DEBlue* stentom u odnosu na $0,16 \pm 0,39$ mm sa Cypher stentom; ($p < 0,001$). Zaključak ispitivanja je bio da je fiksna kombinacija manje učinkovita, te da treba DEB i BMS koristiti odvojeno (72). Nakon toga je INDICOR ispitivanje dokazalo da nema razlike u LLL-u ako se DEB koristi prije implantacije BMS-a u odnosu na postdilataciju već implantiranog stenta (82). Još je jedno manje pilot ispitivanje objavljeno 2011. godine na svega 26 bolesnika. Nije bilo značajne razlike u LLL-u ($0,53 \pm 0,52$ mm u DEB+BMS skupini naspram $0,45 \pm 0,57$ mm u BMS+DEB skupini; $p = 0,833$) i binarnoj ISR (9,1% u DEB+BMS skupini naspram 16,7% u BMS+DEB skupini; $p = 1,000$) nakon šest mjeseci (85). Nakon toga je objavljeno ispitivanje iz Švicarske koje je uključilo 128 bolesnika, a pratilo je TLR nakon 7 mj u bolesnika s predilatacijom ili postdilatacijom DEB-om. Nije bilo razlike između ispitivanih skupina, TLR je iznosila 5% u BMS+DEB skupini, a 3% u DEB+BMS skupini (86). Dodatna ispitivanja su u tijeku, te za sada nema posebnih preporuka prilikom kombiniranja DEB-a s BMS-om.

Za sada nema podataka o većoj učestalosti stent tromboze kod primjene DEB-a u kombinaciji s BMS-om u bolesnika sa stabilnom koronarnom bolešću. Međutim, akutni koronarni sindrom može predstavljati dodatni rizik s obzirom na upalno i prokoagulantno stanje. U ovom ispitivanju, samo je jedan bolesnik, i to iz skupine BMS+DEB, imao subakutnu stent trombozu koja je bila posljedica rezistencije na klopido-rel, što je dokazano agregometrijom. U DEB AMI ispitivanju zabilježene su dvije subakutne stent tromboze u bolesnika s DEB-om, jedna je bila posljedica neprepoznate disekcije, a druga hipoekspanzije stenta. Kako se radi o relativno malom broju bolesnika u navedenim ispitivanjima, potrebna su dodatna ispitivanja u bolesnika s akutnim koronarnim sindromom radi utvrđivanja incidencije stent tromboze.

Relativno visoka pojavnost TLR-a u ovom ispitivanju u obje skupine bolesnika (22,7% skupina BMS; 19,5% skupina BMS+DEB) posljedica je protokola i angiografskog praćenja. Reintervencija je bila indicirana na temelju procjene ISR ($\geq 50\%$) pomoću QCA, bez obzira na simptome bolesnika. Prava klinički indicirana TLR iznosila je 6,8% u skupini BMS, odnosno 4,8% u skupini BMS+DEB. Slični podaci

objavljeni su u literaturi. Naime, u ispitivanjima s rutinskim angiografskim praćenjem, zamijećena je veća učestalost TLR-a nego u ispitivanjima s kliničkim praćenjem. To je posljedica tzv. okulostenotičkog refleksa, tj. revaskularizacije lezije na temelju anatomskih karakteristika bez dokaza ishemije. Tako je povećana učestalost revaskularizacije neishemijskih intermedijarnih lezija (≥ 40 do 70%), što međutim nije povezano s redukcijom reinfarkta miokarda ili smrtnog ishoda u tih bolesnika (87,88,89).

Statistički značajno smanjenje LLL-a u skupini BMS+DEB u odnosu na skupinu BMS, nije dovelo do očekivane značajne redukcije ISR i TLR-a. Ipak, to je već zamijećeno u ispitivanjima koja u uspoređivala BMS s DES-om, a pogotovo u ispitivanjima koja su uspoređivala učinkovitost različitih DES-ova. Razlog tome je napredak tehnologije i sve manje razlike između stentova zbog čega je potreban veliki broj ispitanika za dobivanje statistički značajne razlike u binarnoj ISR i TLR-u. Osim toga, LLL se temelji na izravnom mjerenju suženja koronarne arterije i ne ovisi o drugim čimbenicima, dok binarna ISR i TLR ovise o referentnom promjeru koronarne arterije. Statistički gledano je odnos između LLL-a i binarne ISR lineran i monotoničan što znači da veći LLL uvijek dovodi do veće vjerojatnosti ISR. Smatra se da LLL predstavlja intuitivnu mjeru neointimalne hiperplazije, te pogotovo u ispitivanjima s manjim brojem ispitanika (< 200) pouzdanije upućuje na sklonosti restenozi, nego li binarna ISR ili TLR (90,91,92).

Mogući nedostatak ovog ispitivanja je upotreba dvije vrste DEB-a koje sadrže različitu koncentraciju paklitaksela na površini balona, te koriste različite tehnike impregnacije. Elutax DEB nema tzv. „nosača“ lijeka, a koncentracija paklitaksela je manja u odnosu na SeQuent Please DEB koji kao „nosač“ koristi iopromid. U ovom ispitivanju je Elutax DEB korišten u 31/41 (76%) bolesnika a SeQuent Please DEB u 10/41 (24%) bolesnika. Postoji ispitivanje na životinjama gdje su istraživane tri vrste DEB-a u kombinaciji s BMS-om. Neointimalna debljina kao mjera restenoze nakon Pantera Lux DEB-a iznosila $0,35 \pm 0,13$ mm, nakon Elutax DEB-a $0,61 \pm 0,20$ mm a nakon SeQuent Please DEB-a $0,47 \pm 0,21$ mm (93). Objavljeni su i podaci iz opservacijskog ispitivanja u Švedskoj (izvještaj SCARR registra) u bolesnika sa stabilnom koronarnom bolesti i akutnim koronarnim sindromom (NSTEMI i STEMI) koji upućuju na povećanu incidenciju restenoze kod upotrebe Elutax DEB od 12,5% u

odonosu na SeQuent Please DEB od 3,4% (94). Navedeni podaci upućuju na činjenicu da ne postoji tzv. „class effect“ za DEB, te ponovno potvrđuju važnost načina impregnacije paklitaksela na površini balona. Možemo samo pretpostaviti kakvi bi bili rezultati ovog ispitivanja da je u svih bolesnika korišten SeQuent Please DEB, te kakav bi to imalo učinak na klinički ishod bolesnika.

Jedan od ciljeva ovog ispitivanja bio je istražiti utjecaj demografskih osobina i čimbenika rizika na pojavu ISR u bolesnika s akutnim koronarnim sindromom bez ST elevacije. Od ranije je poznato da bolesnici sa šećernom bolešću imaju veću sklonost restenozi, a u literaturi se spominju još i ženski spol, kronično bubrežno zatajenje, hipertenzija te povišeni BMI. Zanimljiv je podatak da je u pušača rjeđa klinička restenoza i TLR nego li u nepušača. Ipak, nema razlike u incidenciji angiografske restenoze, a smrtnost i reinfarkt miokarda su češći u pušača. Smatra se da je uzrok tome smanjenja osjetljivost pušača na ishemiju (95,96). Za razliku od podataka u literaturi, u ovom ispitivanju nismo utvrdili niti jedan čimbenik (dob, spol, pušenje, šećerna bolest, inzulinska terapija, hipertenzija, BMI, ukupni kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol, trigliceridi) koji bi imao statistički značajnu pozitivnu prediktivnu vrijednost za pojavu binarne ISR u ispitivanih bolesnika. Mogući uzrok navedenog rezultata je premali broj bolesnika uključenih u ovo ispitivanje. Kada se analiziraju skupine pojedinačno, onda je snižena vrijednost triglicerida bila pozitivni prediktivni čimbenik u skupini BMS. To je neočekivani rezultat iako nema puno podataka o povezanosti triglicerida i ISR. Postoji jedno manje ispitivanje japanskih istraživača u kojem je zabilježeno upravo suprotno, tj. da hipertrigliceridemija, posebice postprandijalna, povećava incidenciju ISR.

Također smo ispitali utjecaj čimbenika vezanih uz samu leziju i perkutanu koronarnu intervenciju na pojavu ISR. U literaturi se od čimbenika rizika za ISR spominju dugački stentovi, stentovi manjeg promjera, multipli stentovi i MLD nakon intervencije <3 mm te ostijalne i bifurkacijske lezije (95,96). Logističkom regresijskom analizom ispitali smo sljedeće čimbenike: duljina ciljne lezije, referetni promjer arterije, promjer stenta, dužina stenta, ukupna dužina implantiranih stentova, predilatacija lezije, broj implantiranih stentova te MLD nakon intervencije. Niti jedan čimbenik nije bio statistički značajan prediktor ISR u ispitanika obje skupine.

Na kraju ostaje pitanje primjene „DEB only“ koncepta u liječenju bolesnika s akutnim koronarnim sindromom bez ST elevacije. Podaci iz randomiziranih kliničkih ispitivanja upućuju na to da je manji LLL prilikom upotrebe DEB-a u odnosu na kombinaciju BMS+DEB u bolesnika sa stabilnom koronarnom bolesti. Za sada postoje podaci za VALENTINES II ispitivanje u koje je bilo uključeno 103 bolesnika, od toga 38,8% bolesnika s nestabilnom anginom pektoris. U svega 11,9% bolesnika bila je potrebna dodatna implantacija stenta zbog disekcije koja je ometala protok. LLL iznosio je $0,30 \pm 0,39$ mm, TLR 2,9%, a kada su se posebno analizirale skupine bolesnika sa i bez šećerne bolesti, onda je TLR iznosio 6,9% naspram 1,4% (79). Nedavno su objavljeni rezultati četvrte skupine bolesnika, tzv. „DEB-only“ skupine iz DEB-AMI ispitivanja. Ono je uključilo 40 bolesnika koji su u akutnom STEMI-ju liječeni primarnom PCI „DEB-only“ pristupom, nakon uspješne trombaspiracije i predilatacije običnim balonom. U oko 10% bolesnika bila je potrebna dodatna implantacija BMS-a. Nakon šest mjeseci LLL iznosio je $0,51 \pm 0,59$ mm, binarna restenoza 22,2% i MACE 17,5% što je bilo usporedivo s rezultatima BMS i DEB+BMS skupine, a inferiorno u odnosu na PES (97).

Za sada ne postoje preporuke o „DEB-only“ primjeni u bolesnika s akutnim koronarnim sindromom sa ili bez ST elevacije. Ispitivanja na većem broju bolesnika su u tijeku, a rezultati će pokazati u kojoj mjeri je „DEB only“ koncept učinkovit u tih bolesnika.

7. ZAKLJUČCI

1. Primjena BMS+DEB u bolesnika s akutnim koronarnim sindromom bez ST elevacije dovodi do statistički značajno manjeg LLL-a nakon 6 mjeseci u odnosu na izoliranu primjenu BMS-a što je posljedica pozitivnog djelovanja paklitaksela na redukciju neointimalne hiperplazije.
2. Unatoč redukciji LLL-a, nije bilo statistički značajne razlike u incidenciji binarne ISR između obje skupine bolesnika, ali uz trend smanjenja u BMS+DEB skupini, kao niti u kliničkom ishodu bolesnika koji obuhvaća TLR, ST i novi akutni koronarni sindrom. Međutim, LLL je najpouzdaniji prediktor klinički značajne restenoze, pogotovo u ispitivanjima s manjim brojem ispitanika.
3. Primjena BMS+DEB u bolesnika s akutnim koronarnim sindromom u ovom ispitivanju nije bila povezana s većom incidencijom akutne i subakutne, te kasne stent tromboze. Ipak, kako su ispitivanja u akutnom koronarnom sindromu tek u začetku, potreban je veći broj ispitanika kako bi se utvrdila sigurnost navedene metode.
4. Relativno visoka pojavnost TLR-a u obje skupine ispitanika posljedica je protokola ispitivanja te tzv. okulostenotičkog refleksa kada se tijekom angiografske kontrole revaskulariziraju lezije bez prethodno dokazane ishemije. Incidencija klinički indicirane TLR je bila niska u obje skupine bolesnika.
5. Iako su u literaturi poznati određeni demografski i rizični čimbenici kao pozitivni prediktivni čimbenici za pojavu binarne ISR, rezultati ovog ispitivanja to nisu potvrdili. Također, u suprotnosti s literaturnim podacima, niti jedan čimbenik vezan uz leziju ili proceduru nije bio pozitivan prediktivni čimbenik za

pojavu binarne ISR. Uzrok navedenim rezultatima je najvjerojatnije premali broj bolesnika uključen u ovo ispitivanje.

6. Potencijalno ograničavajući čimbenik ovog ispitivanja je primjena dva različita DEB-a, što je moglo utjecati na konačni rezultat, s obzirom na to da se radi o balonima s različitom koncentracijom paklitaksela na površini, te različitom metodom impregnacije, što prema podacima iz literature utječe na njihovu učinkovitost.

7. Iako je kombinacija BMS+DEB u ovom ispitivanju dovela do statistički značajne redukcije LLL-a, to za sada ne opravdava njezinu rutinsku primjenu u bolesnika s akutnim koronarnim sindromom bez ST elevacije. Potrebno je sačekati rezultate ispitivanja na većem broju bolesnika koje su u tijeku, kako bi se utvrdilo koji će bolesnici s akutnim koronarnim sindromom imati najveću korist od primjene DEB-a u kombinaciji s BMS-om. S obzirom na ohrabrujuće rezultate u bolesnika sa stabilnom koronarnom bolešću, „DEB-only“ koncept je također alternativa, pogotovo u bolesnika u kojih je potrebna što kraća primjena dvojne antitrombocitne terapije.

8. SAŽETAK

Unatoč razvoju suvremenih metoda PCI-a i kvalitetnijeg liječenja bolesnika s akutnim koronarnim sindromom, u svakodnevnoj praksi se i dalje susrećemo s problemom ISR i potrebom reintervencija u tih bolesnika.

Cilj ovog ispitivanja bio je utvrditi sigurnost i učinkovitost primjene DEB-a u kombinaciji s BMS-om u PCI-a kod bolesnika s akutnim koronarnim sindromom bez ST elevacije, prvenstveno u pogledu redukcije LLL-a, te smanjenja incidencije binarne ISR.

Ovo je bilo prospektivno randomiziran ispitivanje koje je uključilo bolesnike hospitalizirane zbog NSTEMI-ja ili nestabilne angine pektoris. Bolesnici su bili podvrgnuti koronarografiji unutar 24-48 sati od primitka, te su bili randomizirani u dvije skupine: BMS skupina – PCI ciljne lezije s BMS-om i BMS+DEB skupina – PCI ciljne lezije s BMS-om uz postdilataciju s paklitaksel DEB-om. Angiografska kontrola je bila nakon šest mjeseci zbog najveće incidencije restenoze u tom vremenskom periodu. Primarni ispitivani ishodi bili su binarna ISR i LLL, a sekundarni ispitivani ishodi bili su TLR, ST i novi akutni koronarni sindrom nakon šest mjeseci.

U ispitivanje je bilo uključeno ukupno 85 ispitanika, 44 u BMS skupini i 41 u BMS+DEB skupini. Medijan životne dobi iznosio je 68 (36-84) godina a 68 (80%) ispitanika je bilo muškog spola. Pedeset i dva (61,2%) bolesnika su imala NSTEMI, a 33 (38,8%) bolesnika nestabilnu anginu pektoris. Nije bilo statistički značajne razlike u demografskim karakteristikama, rizičnim čimbenicima i kliničkim karakteristikama između ispitivanih skupina (dob, spol, BMI, NSTEMI ili nestabilna angina pektoris, GRACE zbroj bodova, EF, šećerna bolest, hipertenzija, hiperlipidemija, kronično bubrežno zatajenje) osim većeg broja aktualnih pušača u BMS+DEB skupini 18/41 (43,9%) naspram 9/44 (20,5%); $p=0,033$. U većine bolesnika učinjena je kontrolna koronarografija nakon šest mjeseci, osim u 3/44 (6,8%) bolesnika iz BMS skupine i 2/41 (4,8%) bolesnika iz BMS+DEB skupine koji su ranije podvrgnuti koronarografiji zbog novog akutnog koronarnog sindroma.

Nije bilo statistički značajne razlike u binarnoj ISR nakon šest mjeseci između ispitivanih skupina, $p=0,593$, međutim LLL je bio statistički značajno niži u BMS+DEB skupini $0,22$ ($0,00-2,35$) mm naspram $0,68$ ($0,00-2,25$) mm; $p=0,002$. Također nije bilo razlike u velikim neželjenim kardijalnim događajima koji obuhvaćaju TLR, ST i novi akutni koronarni sindrom između ispitivanih skupina, $29,5\%$ (BMS) naspram $24,4\%$ (BMS+DEB); $p=0,835$. Jedan je bolesnik iz BMS+DEB skupine imao subakutnu ST zbog rezistencije na klopidogrel koja je dokazana agregometrijom.

U zaključku, upotreba kombinacije BMS-a i DEB-a u bolesnika sa akutnim koronarnim sindromom bez ST elevacije je sigurna u smislu akutne ili subakutne ST. U bolesnika s BMS+DEB zabilježena je statistički značajna redukcija LLL-a u odnosu na bolesnike s izoliranom primjenom BMS-a, no bez utjecaja na klinički ishod bolesnika. BMS +DEB nije bio superiorniji u odnosu na izoliranu primjenu BMS-a u redukciji binarne ISR i MACE (TLR, ST, novi akutni koronarni sindrom). Potrebna su ispitivanja s većim brojem ispitanika kako bi se utvrdila potencijalna dobrobit od kombinacije BMS+DEB u tih bolesnika. S obzirom na dobre rezultate „DEB only“ u bolesnika sa stabilnom koronarnom bolešću, taj koncept može predstavljati alternativu u bolesnika s akutnim koronarnim sindromom.

9. SUMMARY

Kristina Marić Bešić, MD: Drug-eluting balloons in patients with non-ST elevation acute coronary syndrome; 2015

Despite the development of PCI techniques and better quality in treating patients with acute coronary syndromes, we have to deal with the problem of restenosis and reinterventions in those patients in our daily practice.

The purpose of this study was to determine the safety and efficacy of DEB in combination with BMS in PCI of patients with non-ST elevation acute coronary syndrome primarily in reducing the incidence of LLL and binary ISR.

This was a prospective randomized study which included patients who were hospitalized because of NSTEMI or UA. Coronary angiography was performed in the first 24-48 hours and the patients were randomized into two groups: BMS only group - PCI of the target lesion with BMS and BMS+DEB group - PCI of the target lesion with BMS followed by postdilatation with paclitaxel DEB. Angiographic follow-up was performed after 6 months because of the highest incidence of restenosis in this time period. The primary endpoints were binary ISR and LLL and the secondary endpoints were TLR, ST and new ACS at 6 months.

A total of 85 patients were enrolled in the study, 44 in the BMS group and 41 in the BMS+DEB group. The median age was 67 (36-84) years and there were 68 males (80%). Fifty two patients (61.2%) had NSTEMI and 33 patients (38.8%) UA. There was no statistically significant difference in patient demographics, risk factors and clinical characteristics between the two groups except for the fact that there were more smokers in the BMS+DEB group 18/41 (43.9%) vs. 9/44 (20.5%), $p=0.033$. Follow-up angiography was performed in all patients after 6 months, except in 3/44 (6.8%) patients in the BMS group and in 2/41 (4.8%) in the BMS+DEB group, in which angiography was performed earlier because of a new ASC. There was no statistical significant difference in binary ISR after 6 months between the two groups;

p=0.593, but LLL was significant lower in the BMS+DEB group 0.22 (0.00-2.35) mm vs. 0.68 (0.00-2.25) mm; p= 0.002. The difference in MACE rate combining TLR, ST and ACS, between the groups was also nonsignificant, 29.5% (BMS) vs 24.4% (BMS+DEB); p= 0.835. One patient had subacute ST (BMS+DEB) due to clopidogrel resistance proofed by aggregometry.

In conclusion, the use of BMS+DEB in patients with non-ST elevation acute coronary syndromes seems to be safe in terms of acute or subacute stent thrombosis. There was significant less LLL in BMS+DEB in comparison to BMS alone but without an impact in patient clinical outcomes. BMS+DEB was not superior to BMS in reduction of binary ISR and MACE (TLR, ST, ACS). More studies with larger sample sizes are needed to evaluate the potential benefit of BMS+DEB in those patients. The “DEB only” concept can also be an alternative considering the good results in patients with stable coronary artery disease.

10. POPIS CITIRANE LITERATURE

1. Bhatt DL. Controversies in non-ST-elevation acute coronary syndromes and percutaneous coronary interventions. *Cleve Clin J Med* 2010;77:101-9.
2. Antman EM, Braunwald E. ST elevation myocardial infarction: Pathology, Pathophysiology and Clinical Features. In: Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Braunwald E, editors. *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*. 7th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2005:1141-1226.
3. Cannon CP, Braunwald E. Unstable Angina and Non-ST Elevation Myocardial Infarction. In: Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Braunwald E, editors. *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*. 7th ed. Philadelphia : Elsevier Saunders, 2005:1243-79.
4. Arroyo LH, Lee RT. Mechanisms of plaque rupture-mechanical and biologic interactions. *Cardiovasc Res*, 1999; 41 (2): 369-375.
5. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, Budaj A et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Euro Heart J* 2013; 34:2949-3003.
6. Fox KAA, Steg PG, Eagle KA, Goodman SG, Anderson FA, Granger CB et al. GRACE Investigators. Decline in Rates of Death and Heart Failure in Acute Coronary Syndromes. 1999-2006. *JAMA* 2007;297:1892-1900.
7. Iqbal J, Fox KAA. Epidemiological trends in acute coronary syndromes: understanding the past to predict and improve the future. *Arch Med Sci* 2010; 6 (1A): 3-14.
8. Eagle KA, Lim MJ, Dabbous OH, Pieper KS, Goldberg RJ, Van de Werf F et al. GRACE Investigators. A validated prediction model for all forms of acute coronary syndrome: estimating the risk of 6-month postdischarge death in an international registry. *JAMA* 2004;291:2727-33.

9. Montalescot G, Dallongeville J, Van Belle E, Rouanet S, Baulac C, Degrandt A et al. OPERA Investigators. STEMI and NSTEMI: are they so different? 1 year outcomes in acute myocardial infarction as defined by the ESC/ACC definition (the OPERA registry). *Eur Heart J* 2007; 28: 1409-17.
10. Steg G, James SK, Atar D, Badano LP, Blömstrom-Lundqvist C, Borger MA et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology. *Euro Heart J* 2012; 33:2569-2619.
11. Araujo Concalves de P, Ferreira J, Aguiar C, Seabra-Gomes R. TIMI, PURSUIT, and GRACE risk scores: sustained prognostic value and interaction with revascularization in NSTEMI-ACS. *Euro Heart J* 2005;26:865-72.
12. Miller CD, Roe MT, Mulgund J, Hoekstra JW, Santos R, Pollack CV Jr et al. Impact of Acute Beta-Blocker Therapy for Patients with Non-ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *The American Journal of Medicine* 2007; 120 (8);685-92.
13. Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, Bax J, Boersma E, Bueno H et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ASC) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology. *Euro Heart J* 2011; 32:2999-3054.
14. Steg PG, Lopez-de-Sa E, Schiele F, Hamon M, Meinertz T, Goicolea J et al. On the behalf of the VIVIFY investigators. Safety of intravenous ivabradine in acute ST-segment elevation myocardial infarction patients treated with primary percutaneous coronary intervention: a randomized, placebo-controlled, double-blind, pilot study. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2013; 2(3):270-279.
15. Morrow DA, Scirica BM, Karwatowska-Prokopczuk E, Murphy SA, Budaj A, Varshavsky S et al. Effects of Ranolazine on Recurrent Cardiovascular Events in Patients With Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes. The MERLIN-TIMI 36 Randomized Trial. *JAMA* 2007;297(16):1775-1783.

16. Sorajja P, Gersh BJ, Cox DA, McLaughlin MG, Zimetbaum P, Constantini C et al. Impact of Delay to Angioplasty in Patients With Acute Coronary Syndromes Undergoing Invasive Management. Analysis From the ACUITY(Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategY) Trial. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:1416-24.
17. Neumann FJ, Kastrati A, Pogatsa-Murray G, Mehilli J, Bollwein H, Bestehorn HP et al. Evaluation of Prolonged Antithrombotic Pretreatment („Cooling-Off“ Strategy) Before Intervention in Patients With Unstable Coronary Syndromes. *JAMA* 2003;290:1593-9.
18. Mehta SR, Granger CB, Boden WE, Steg PG, Bassand JP, Faxon DP et al. TIMACS Investigators. Early versus delayed invasive intervention in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009;360:2165-75.
19. Fox KA, Poole-Wilson P, Clayton TC, Henderson RA, Shaw TR, Eheatley DJ et al. 5-year outcome of an interventional strategy in non-ST-elevation acute coronary syndrome: the British Heart Foundation RITA3 randomised trial. *Lancet* 2005;366:914-20.
20. Lagerqvist B, Husted S, Kontny F, Stahle E, Swahn E, Wallentin L. Fast Revascularisation during InStability in Coronary artery disease (FRISC-II) Investigators. 5-year outcomes in the FRISCII randomised trial of an invasive versus a non-invasive strategy in non-ST-elevation acute coronary syndrome: a follow –up study. *Lancet* 2006;368:998-1004.
21. Damman P, Hirsch A, Windhausen F, Tijssen JGP; Winter de RJ. ICTUS Investigators. 5-Year Clinical Outcomes in the ICTUS (Invasive versus Conservative Treatment in Unstable coronary Syndromes) Trial. A Randomized Comparison of an Early Invasive Versus Selective Invasive Management in Patients With Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:858-64.
22. Baim DS. Percutaneous Balloon Angioplasty and General Coronary intervention. In: Baim DS editor. *Grossman's Cardiac Catheterization, Angiography and Intervention*. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2006;433-466.

23. Stone GW. Coronary Stenting. In: Baim DS editor. *Grossman's Cardiac Catheterization, Angiography and Intervention*. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2006:492-542.
24. Li JJ. Inflammatory response, drug-eluting stent and restenosis. *Chin Med J* 2008;121:566-72.
25. Mehran R, Dangas G, Abizaid AS, Mintz GS, Lansky AJ, Satler LF et al. Angiographic Patterns of In-Stent Restenosis. Classification and Implications for Long-Term Outcome. *Circulation* 1999; 100:1872-1878.
26. Kastrati A, Mehilli J, Dirschinger J, Dotzer F, Schühlen H, Neumann FJ et al. Intracoronary Stenting and Angiographic Results. Strut Thickness Effect on Restenosis Outcome (ISAR-STEREO) Trial. *Circulation* 2001; 103:2816-2821.
27. Pache J, Kastrati A, Mehilli J, Schühlen H, Dotzer F, Hausleiter J et al. Intracoronary stenting and angiographic results: strut thickness effect on restenosis outcome (ISAR-STEREO-2) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2003; 41(8):1283-1288.
28. Assali AR, Moustapha A, Sdringola S, Denktas AE, Willerson JT, Holmes DR et al. Acute Coronary Syndrome May Occur With In-Stent Restenosis and Is Associated With Adverse Outcomes (The PRESTO Trial). *European Journal of Cardiovascular Prevention & Rehabilitation* 2006;98:729-33.
29. Omerovic E, Ramunddal T, Grip L, Boren J, Matejka G, Albertsson P. Abstract 5609: In-Stent Restenosis – Benign or Dangerous? Clinical Presentation of Coronary Restenosis in Sweden. *Circulation* 2008;118:973-974.
30. Abu-Own H, Sammut S, Tathod K, McGill LA, Jones DA, Jain A et al. In-stent restenosis presents as an acute coronary syndrome (ACS) in 40% of cases: not simply a benign clinical entity. *Heart* 2011; 97:A25-A26.
31. Hoffmann R, Mintz GS. Coronary in-stent restenosis – predictors, treatment and prevention. *EuroHeart J* 2000; 21:1739-1749.
32. Holmes DR, Leon MB, Moses JW, Popma JJ, Cutlip D, Fitzgerald PJ et al. Analysis of 1-Year Clinical Outcomes in the SIRIUS Trial. A Randomized Trial of a Sirolimus-Eluting Stent Versus a Standard Stent in Patients at High Risk for Coronary Restenosis. *Circulation* 2004; 109:634-640.

33. Stone GW, Ellis SG, Cox DA, Hermiller J, O'Shaughnessy C, Mann JT et al. TAXUS-IV Investigators. A polymer-based, paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 2004; 350(3):221-231.
34. Stone GW, Ellis SG, Cox DA, Hermiller J, O'Shaughnessy C, Mann JT et al. One-Year Clinical Results With the Slow-Release, Polymer-Based, Paclitaxel-Eluting TAXUS Stent. The TAXUS-IV Trial. *Circulation* 2004; 109:1942-1947.
35. Gupta M, Kadakia J, Budoff MJ. Management of Restenosis in Drug-Eluting Stents: Still a Challenge. *J Invasve Cardiol* 2010;22:220-21
36. Corbett SJ, Cosgrave J, Melzi G, Babic R, Biondi-Zoccai GGL, Godino C et al. Patterns of restenosis after drug-eluting stent implantation: insights from a contemporary and comparative analysis of sirolimus- and paclitaxel-eluting stents. *Eur Heart J* 2006;27:2330-2337.
37. Cassese S, Byrne RA, Tada T, Piniack 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: 153-159.
38. Iakovou I, Schmidt T, Bonizzoni E, Ge L, Sangiorgi GM, Stankovic G et al. Incidence, Predictors, and Outcome of Thrombosis After Successful Implantation of Drug-Eluting Stents. *JAMA* 2005;293:2126-30.
39. Le Feuvre C, Helft H, Cohen S, Batische JP, Barthelemy O, Collet JP et al. Characteristics and prognosis of patients with angiographic stent thrombosis: comparison between drug-eluting and bare-metal stents. *Arch Cardiovasc Dis* 2008;101:220-5.
40. Mauri L, Hsien W, Massaro JM, HO KKL, D'Agostino R, Cutlip DE. Stent Thrombosis in Randomized Clinical Trials of Drug-Eluting Stents. *N Engl J Med* 2007;356:1020-29.
41. Buchanan GL, Basavarajaiah S, Chieffo A. Stent Thrombosis: Incidence, Predictors and New Technologies. *Thrombosis* 2012, Article ID 956962, 12 pages, 2012. doi:10.1155/2012/956962
42. Stone GW, Rizvi A, Newman W, Mastali K, Wang JC, Caputo R et al. for the SPIRIT IV Investigators. Everolimus-Eluting versus Paclitaxel-Eluting Stents in Coronary Artery Disease. *N Engl J Med* 2010; 362:1663-1674.

43. Stone GW, Rizvi A, Sudhir K, Newman W, Appelgate RJ, Cannon LA et al. Randomized Comparison of Everolimus- and Paclitaxel-Eluting Stents. 2-Year Follow-Up From the SPIRIT (Clinical Evaluation of the XIENCE V Everolimus Eluting Coronary Stent System) IV Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2011; 58(1):19-25.
44. Smits PC, Kedhi E, Roayaards KJ, Joesoef KS, Wassing J, Rademaker-Havinga TAM et al. 2-Year Follow-Up of a Randomized Controlled Trial of Everolimus- and Paclitaxel-Eluting Stents for Coronary Revascularization in Daily Practice-COMPARE (Comparison of the everolimus eluting XIENCE-V stent with the paclitaxel eluting TAXUS LIBERTE stent in all-comers: a randomized open label trial) *J Am Coll Cardiol* 2011; 58(1):11-18.
45. Taniwaki M, Stefanini GG, Silber S, Richardt G, Vranckx P, Serruys PW et al. 4-Year Clinical Outcomes and Predictors of Repeat Revascularization in Patients Treated With New-Generation Drug-Eluting Stents. A Report From the RESOLUTE All-Comers Trial (A Randomized Comparison of a Zotarolimus-Eluting Stent With an Everolimus-Eluting Stent for Percutaneous Coronary intervention) *J Am Coll Cardiol* 2014; 63(16): 1617-1625.
46. Park SJ, Park DW, Kim YH, Kang SJ, Lee SW, Lee CW et al. Duration of Dual Antiplatelet Therapy after Implantation of Drug-Eluting Stents. *N Eng J Med* 2010;362:1374-82.
47. Kukreja N, Yoshinobu O, Garcia-Garcia HM, Daemen J, Domburg van R, Serruys PW. On behalf of the Interventional cardiologists of the Thoraxcenter (2000 to 2005). The Risk of Stent Thrombosis in Patients With Acute Coronary Syndromes Treated With Bare-Metal and Drug-Eluting Stents. *J Am Coll Cardiol Intv* 2009;2:534-41.
48. Rihal CS. Drug-Eluting Stents for ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol Intv* 2008;1:233-35.
49. Sabate M, Räber L, Heh D, Brugaletta S, Kelbaek H, Cequier A et al. Comparison of Newer-generation Drug-eluting With Bare-Metal Stents in Patients With Acute ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. A Pooled Analysis of the EXAMINATION (clinical Evaluation of the Xience-V stent in Acute Myocardial INfArction) and COMFORTABLE-AMI (Comparison of Biolimus Eluted From an Erodible Stent Coating With Bare Metal Stents in

- Acute ST-Elevation Myocardial Infarction) Trials. *J Am Coll Cardiol Intv* 2014; 7(1): 55-63.
50. Iniguez A, Delcan J, Fernandez J, Oneto J, Rumoroso JR, Castillo J et al. Everolimus-drug eluting coronary stent Xience V non ST elevation acute coronary syndrome with coronary angioplasty in the daily practice. *EuroIntervention* 2011; 7 (suppl M): M41.
 51. Granada JF, Gray WA. Drug-Coated Balloons for Coronary Artery Disease. *Cardiac Interventions Today*. June 2010
 52. Afari ME, Granada JF. Mechanisms of Action in Drug-Coated Balloons. *Endovascular Today* 2012; 8:53-58.
 53. Cremers B, Toner JL, Schwartz LB, von Oepen R, Speck U, Kaufels N et al. Inhibition of neointimal hyperplasia with a novel zotarolimus coated balloon catheter. *Clin Res Cardiol* 2012; 101 (6); 469-476.
 54. Waksman R, Pakala R. Drug-Eluting Balloon. The Comeback Kid?. *Circ Cardiovasc Interv* 2009; 2(4): 352-358.
 55. Byrne RA, Joner M, Alfonso F, Kastrati A. Drug-coated balloon therapy in coronary and peripheral artery disease. *Nat Rev Cardiol* 2014;11: 13-23.
 56. Scheller B, Hehrlein C, Bocksch W, Rutsch W, Hagi D, Dietz B et al. Treatment of coronary in-stent restenosis with paclitaxel-coated balloon catheter. *N Engl J Med* 2006; 355 (20): 2113-2124.
 57. Scheller B, Clever YP, Kelsch B, Hehrlein C, Bocksch W, Rutsch W et al. Long-Term Follow-Up After Treatment of Coronary In-Stent Restenosis With a Paclitaxel-Coated Balloon. *J Am Coll Cardiol Intv* 2012;5(3): 323-330.
 58. Unverdorben M, Vallbracht C, Cremers B, Heuer H, Hengstenberg C, Maikowski C et al. Paclitaxel-Coated Balloon Catheter Versus Paclitaxel-Coated Stent for the Treatment of Coronary In-Stent Restenosis. *Circulation* 2009;119:2986-94.
 59. Stella PR, Belkacemi A, Waksman R, Stahnke S, Torquson R, von Strandmann RP et al. The Valentines Trial; results of the first one week worldwide multicentre enrolment trial, evaluating the real world usage of the second generation DIOR paclitaxel drug-eluting balloon for in-stent restenosis treatment. *EuroIntervention* 2011;7(6): 705-710.

60. Rittiger H, Brachmann J, Sinha AM, Waliszewski M, Ohlow M, Brugger A et al. A Randomized, Multicenter, Single-Blinded Trial Comparing Paclitaxel-Coated Balloon Angioplasty With Plain Balloon Angioplasty in Drug-Eluting Stent Restenosis. The PEPCAD-DES Study. *J Am Coll Cardiol* 2012;59(15): 1377-1382.
61. Byrne RA, Neumann FJ, Mehilli J, Piniček S, Wolff B, Tiroch K et al. for the ISAR-DESIRE 3 investigators. Paclitaxel-eluting balloons, paclitaxel-eluting stents, and balloon angioplasty in patients with restenosis after implantation of a drug-eluting stent (ISAR-DESIRE 3); a randomised, open-label trial. *The Lancet* 2013;381(9865):461-467.
62. Hehrlein C, Dietz U, Kubica J, Jorgensen E, Hoffmann E, Naber C et al. Twelve-month results of a paclitaxel releasing balloon in patients presenting with in-stent restenosis First-in-Man (PEPPER) trial. *Cardiovasc Revasc Med* 2012;13(5): 260-264.
63. Unverdorben M, Kleber FX, Heuer H, Figulla HR, Vallbracht C, Leschke M et al. Treatment of small coronary arteries with paclitaxel-coated balloon catheter. *Clin Res Cardiol* 2010; 99:165-74.
64. Unverdorben M, Kleber FX, Heuer H, Figulla HR, Vallbracht C, Leschke M et al. Treatment of small coronary arteries with a paclitaxel-coated balloon catheter in the PEPCAD I study: are lesions clinically stable from 12 to 36 months?. *EuroIntervention* 2013;9(5): 620-628.
65. Cortese B, Micheli A, Picci A, Coppolaro A, Bandinelli L, Sever S et al. Paclitaxel-coated balloon versus drug-eluting stent during PCI of small coronary vessels, a prospective randomised clinical trial. The PICCOLETO study. *Heart* 2010;96(16): 1291-1296.
66. Serra A, Vaquerizo B, Miranda F. Dior eluting balloon: The Spanish DIOR registry: Focus on small vessels. Presented at: *EuroPCR* Paris, France, 17–20 May 2010.
67. Latib A, Colombo A, Castriota F, Micari A, Cremonesi A, De Felice F et al. A randomized multicenter study comparing a paclitaxel drug-eluting balloon with a paclitaxel-eluting stent in small coronary vessels: the BELLO (Balloon

- Elution and Late Loss Optimization) study. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60(24): 2473-2480.
68. Herdeg C. Catheter based local delivery of fluid paclitaxel: the Tübingen experience. *EuroIntervention* 2011; Suppl K: K11-16.
69. Wohrle J, Birkemeyer R, Markovic S, Nguyen TV, Sinha A, Miljak T et al. Prospective randomised trial evaluating a paclitaxel-coated balloon in patients treated with endothelial progenitor cell capturing stents for de novo coronary artery disease. *Heart* 2011;97(16):1338-1342.
70. Markovic S. Final three-year results of the prospective, randomised, multicentre PERFECT stent study. Presented at EuroPCR Paris, France, 20-23 May 2014.
71. Mathey DG, Wendig I, Boxberger M, Bonaventura K, Kleber FX. Treatment of bifurcation lesions with a drug-eluting balloon: the PEPCAD V (Paclitaxel Eluting PTCA Balloon in Coronary Artery Disease) trial. *EuroIntervention* 2011; 7 Suppl K:K61-5.
72. Pöss J, Jacobshagen C, Ukena C, Böhm M. Hotlines and clinical trial updates presented at the German Cardiac Society Meeting 2010: FAIR-HF, CIPAMI, LIPSIA-NSTEMI, Handheld-BNP, PEPCAD III, remote ischaemic conditioning, CERTIFY, PreSCD-II, German Myocardial Infarction Registry, DiaRegis. *Clin Res Cardiol.* 2010;99 (7): 411-417.
73. Ali RM, Degenhardt R, Zambahari R, Tresukosol D, Ahmad WA, Kamar HB et al. Paclitaxel-eluting balloon angioplasty and cobalt-chromium stents versus conventional angioplasty and paclitaxel-eluting stents in the treatment of native coronary artery stenoses in patients with diabetes mellitus. *EuroIntervention* 2011; 7 Suppl K: K83-92
74. Wöhrle J, Werner GS. Paclitaxel-coated balloon with bare-metal stenting in patients with chronic total occlusions in native coronary arteries. *Catheter Cardiovasc Interv* 2013;81(5): 793-799.
75. Fanggiday JC, Stella PR, Guyomi SH, Doevendans PA. Safety and efficacy of drug-eluting balloons in percutaneous treatment of bifurcation lesions: the DEBIUT (drug-eluting balloon in bifurcation Utrecht) registry. *Catheter Cardiovasc Interv* 2008;71(5):629-635.

76. Poerner TC, Otto S, Gassdorf J, Janiak F, Danzer C, Ferrari M et al. A prospective randomised study using optical coherence tomography to assess endothelial coverage and neointimal proliferation at 6-months after implantation of a coronary everolimus-eluting stent compared with a bare metal stent postdilated with a paclitaxel-eluting balloon (OCTOPUS Trial): rationale, design and methods. *EuroIntervention* 2011; 7 Suppl K:K93-9.
77. Belkacemi A, Agostoni P, Nathoe HM, Voskuil M, Shao C, Van Belle E et al. First results of the DEB-AMI (drug eluting balloon in acute ST-segment elevation myocardial infarction) trial: a multicenter randomized comparison of drug-eluting balloon plus bare-metal stent versus bare-metal stent versus drug-eluting stent in primary percutaneous coronary intervention with 6-month angiographic, intravascular, functional, and clinical outcomes. *J Am Coll Cardiol* 2012;59(25): 2327-2337.
78. van der Schaaf RJ, Vos NS, Slagboom T, van Nooijen FC, Herrman JPR, Kiemeneij F et al. TCT-15: Paclitaxel-eluting Balloon in Primary Percutaneous Coronary Intervention in Amsterdam (PAPPA): Short Term Outcome of a Pilot Study. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58(20s1):B5-B5.
79. Waksman R, Serra A, Loh JP, Malik FT, Torquson S, von Strandmann RP et al. Drug-coated balloons for de novo coronary lesions: results from the Valentines II trial. *EuroIntervention* 2013; 9(5); 613-619.
80. Woehrle J, Zadura M, Möbius-Winkler S, Leschke M, Optiz C, Ahmed W et al. Sequent Please World Wide Registry: Clinical Results of Sequent Please Paclitaxel-Coated Balloon Angioplasty in a Large-Scale, Prospective Registry Study. *J Am Coll Cardiol* 2012;60(18): 1733-1738.
81. Ryan TJ, Faxon DP, Gunnar RM, Kennedy JW, King SB 3rd, Loop FD et al. Guidelines for percutaneous transluminal coronary angioplasty. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on assessment of diagnostic and therapeutic cardiovascular procedures (subcommittee on percutaneous transluminal coronary angioplasty). *Circulation* 1988;78(2): 486-502.

- 82.Kaul U. INDICOR: The Paclitaxel-Eluting PTCA-Balloon Catheter in Combination with a Cobalt-Chromium Stent to Treat Coronary Artery Disease in a Real World Scenario. Presented at Asia PCR Singapur, 12-14 Jan 2012.
- 83.Pompa JJ. Coronary Angiography and Intravascular Ultrasonud Imaging. In: Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Braunwald E, editors. Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine. 7th ed. Philadelphia : Elsevier Saunders, 2005:423-55.
- 84.Kleber FX, Mathey DG, Rittiger H, Scheller B. German Drug-eluting Balloon Consensus Goup. How to use the drug-eluting balloon: recommendations by the German consensus group. EuroIntervention 2011; Suppl K: K125-128.
- 85.Gutierrez-Chico JL, van Geuns RJ, Koch KT, Koolen JJ, Duckers H, Regar E at al. Paclitaxel-coated balloon in combination with bare metal stent for treatment of de novo coronary lesions: an optical coherence tomography first-in-human randomised trial, balloon first vs. stent first. EuroIntervention 2011; 7(6): 711-722.
- 86.Beeler R, Cuculi F, Young M, Erne P. Sequential Use of Bare-Metal Stents and Drug-Coated Balloons to Treat Coronary Artery Stenosis. J Invasive Cardiol 2012; 24(10): 555-559.
- 87.Topol EJ, Nissen SE. Our Preoccupation With Coronary Luminology. The Dissociation Between Clinical and Angiographic Findings in Ischemic Heart Disease. Circulation 1995; 92:2333-2342.
- 88.Uchia T, Pompa J, Stone GW, Ellis SG, Turco MA, Ormiston JA. The Clinical Impact of Routine Angiographic Follow-Up in Randomized Trials of Drug-Eluting Stents. A Critical Assessment of „Oculostenotic“ Reintervention in Patients With Intermediate Lesions. J Am Coll Cardiol Intv 2010; 3(4): 403-411.
- 89.Lansky AJ, Brar SS, Yagub M, Sood P, Appelgate RJ, Lazar D et al. Impact of routine angiographic follow-up after percutaneous coronary intervention with drug-eluting stents in the SPIRIT III randomized trial at three years. Am J Cardiol 2012; 110(1): 21-29.

90. Mauri L, Orav EJ, Kuntz RE. Late loss in lumen diameter and binary restenosis for drug-eluting stent comparison. *Circulation*. 2005;111:3435-3442.
91. Ellis SG, Popma JJ, Lasala JM, Koglin JJ, Cox DA, Hermiller J et al. Relationship between angiographic late loss and target lesion revascularization after coronary stent implantation. Analysis from TAXSUS-IV trial. *J Am Coll Cardiol* 2005;45(8):1193-1200.
92. Mauri L, Orav J, Candia SC, Cutlip DE, Kuntz RE. Robustness of Late Lumen Loss in Discriminating Drug-Eluting Stents Across Variable Observational and Randomized Trials. *Circulation* 2005;112:2833-2839.
93. Joner M, Byrne RA, Lapointe JM, Radke PW, Bayer G, Steigerwald K et al. Comparative assessment of drug-eluting balloons in an advanced porcine model of coronary restenosis. *Tromb Haemost* 2011;105(5): 864-872.
94. Bondesson P, Lagerqvist B, James SK, Olivecrona GK, Venetsanos D, Harnek J. Comparison of two drug-eluting balloons: a report from the SCAAR registry. *Eurointervention* 2012;8(4):444-9.
95. Kastrati A, Schöming A, Elezi S, Schühlen H, Dirschinger J, Hadamitzky M et al. Predictive Factors of Restenosis After Coronary Stent Placement. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30(6): 1428-1436.
96. Park CB, Park HK. 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): 840-846.
97. Nijhof F. Primary percutaneous coronary intervention by drug-eluting balloon angioplasty: the non-randomised fourth arm of the drug-eluting balloon in ST-segment elevation myocardial infarction (DEB-AMI) trial. Presented at EuroPCR Paris, France, 20-23 May 2014.

ŽIVOTOPIS

Rođena sam 13. lipnja 1968. godine u Zagrebu. Od svoje četvrte do desete godine života živjela sam u Njemačkoj, gdje sam završila prva četiri razreda osnovne škole. Ostalo osnovno i srednjoškolsko obrazovanje stekla sam u Varaždinu. Kao odlična učenica bila sam oslobođena mature.

Medicinski fakultet sam upisala školske godine 1986./87. na Sveučilištu u Zagrebu. Tijekom studija, a nakon četvrte godine, radila sam mjesec dana u Klinici za unutarnje bolesti Sveučilišne Klinike Grosshadern u Münchenu. Diplomirala sam 15. travnja 1992. godine s prosjekom ocjena od 4,68. Pripravnički staž u trajanju od godine dana odradila sam kao pripravnik DZ „Dubrava“ u istoimenoj zdravstvenoj organizaciji, te u KBC „Zagreb“. Stručni ispit položila sam 1. rujna 1993. godine.

Nakon obveznog pripravničkog staža i položenog stručnog ispita upisala sam poslijediplomski studij „Ultrazvuk u kliničkoj medicini – smjer gastroenterologija i hepatologija“ školske godine 1993./1994. na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu. Do ožujka 1996. godine položila sam sve ispite. U svibnju 1996. godine počela sam raditi kao znanstveni novak na projektu „Prognostički faktori, dijagnostika i terapija hemoblastoza“ pod vodstvom prof. dr. Branimira Jakšića u Klinici za unutarnje bolesti KB „Merkur“. Osim rada na projektu, bila sam uključena u međunarodna ispitivanja terapijskih pristupa akutnim i kroničnim leukemijama koja su se provodila na Klinici. U listopadu 1996. godine odobrena mi je tema magistarskog rada pod naslovom „Mjerenje debljine visceralnog masnog tkiva pomoću ultrazvuka“ koji sam obranila u prosincu 1997. godine, te time stekla akademski stupanj magistra znanosti iz područja medicine. U listopadu 1998. godine izbrana sam u istraživačko zvanje asistenta u Katedri za internu medicinu s radnim mjestom u Klinici za unutarnje bolesti KB „Merkur“. U srpnju 1999. godine započela sam specijalizaciju iz interne medicine, a specijalistički ispit položila sam 14. veljače 2003. godine. Nakon

položenog specijalističkog ispita radila sam na Odjelu kardiologije u Klinici za unutarnje bolesti KB „Merkur“, gdje sam sudjelovala u nastavnom procesu kao voditelj vježbi iz propedeutike interne medicine, te kao tutor u nastavnom modulu „Hitna stanja u internoj medicini“. U listopadu 2004. godine odobrena mi je uža specijalizacija iz kardiologije u trajanju od dvije godine pod mentorstvom prof.dr. Antuna Šmalcelja. Za vrijeme subspecijalizacije iz kardiologije, educirala sam se u Klinici za bolesti srca i krvnih žila KBC „Zagreb“ u invazivnoj i intervencijskoj kardiologiji. Subspecijalistički ispit iz kardiologije položila sam u travnju 2007. godine. Od svibnja 2007. godine radim u Klinici za bolesti srca i krvnih žila KBC „Zagreb“. Završila sam treću godinu doktorskog studija „Biomedicina i znanost“ na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu 2011. godine.

Uže područje mog interesa je invazivna i intervencijska kardiologija, posebice akutni koronarni sindrom. Autor sam i koautor nekoliko znanstvenih radova i kongresnih sažetaka, te sam kao predavač sudjelovala na domaćim i međunarodnim kongresima. Član sam Hrvatskog kardiološkog društva i Europskog kardiološkog društva. Majka sam jednog djeteta.