

Rezultati liječenja balonom obloženim lijekom akutnog i kroničnog koronarnog sindroma u Kliničkom bolničkom centru Zagreb

Klarić, Klara

Master's thesis / Diplomski rad

2020

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

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:650955>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-15**



Repository / Repozitorij:

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Klara Klarić

**Rezultati liječenja balonom obloženim lijekom
akutnog i kroničnog koronarnog sindroma u
Kliničkom bolničkom centru Zagreb**

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2020.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Klinici za bolesti srca i krvnih žila Kliničkog bolničkog centra Zagreb pod vodstvom doc. dr. sc. Joška Buluma i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2019./2020.

POPIS KRATICA

ACEi	engl. <i>angiotensin-converting-enzyme inhibitors</i> - inhibitori angiotenzin-konvertirajućeg enzima
AKS	akutni koronarni sindrom, engl. <i>acute coronary syndrome</i>
ARB	engl. <i>angiotensin II receptor blocker</i> - blokatori angiotenzinskih receptora
ARNI	engl. <i>angiotensin receptor-neprilysin inhibitors</i> - lijek koji inhibira angiotenzinske receptore i enzim neprilizin
BASKET SMALL 2	engl. <i>Basel Stent Kosten Effektivitäts Trial Drug Eluting Balloons vs Drug Eluting Stents in Small Vessel Interventions</i>
BELLO	engl. <i>Balloon Elution and Late Loss Optimization</i>
BIS	bolnički informacijski sustav
BMS	engl. <i>bare metal stent</i> - obični metalni stent
CABG	engl. <i>coronary artery bypass graft</i> - aortokoronarno premoštenje
CCS	engl. <i>Canadian Cardiovascular Society</i>
DAPT	engl. <i>dual antiplatelet therapy</i> - dvojna antiagregacijska terapija
DCB	engl. <i>drug-coated balloon</i> - balon obložen lijekom
DEB-AMI	engl. <i>Drug-Eluting Balloon in Acute ST-Segment Elevation Myocardial Infraction</i>
DEBUT	engl. <i>Drug-Eluting Balloon in Stable and Unstable Angina</i>
DES	engl. <i>drug-eluting stent</i> - stent koji luči lijek
eGFR	engl. <i>estimated glomerular filtration rate</i> - procijenjena stopa glomerularne filtracije
FDA	engl. <i>Food and Drug Administration</i>
FFR	engl. <i>fractional flow reserve</i> - frakcijska rezerva protoka
ISR	engl. <i>in-stent restenosis</i> - restenoza u stentu
KKS	kronični koronarni sindrom, engl. <i>chronic coronary syndrome</i>
KOPB	kronična opstruktivna bolest pluća
KRI	kronična renalna insuficijencija

LAD	engl. <i>left anterior descending</i> - prednja silazna grana lijeve koronarne arterije
LCX	engl. <i>left circumflex artery</i> - lijeva cirkumfleksna arterija
LLL	engl. <i>late lumen loss</i> - kasni gubitak lumena
LMCA	engl. <i>left main coronary artery</i> - glavno stablo lijeve koronarne arterije
MACE	engl. <i>major adverse cardiac events</i> - veliki neželjeni kardiovaskularni događaji
NSTEMI	engl. <i>Non ST Segment Elevation Myocardial Infarction</i> - infarkt miokarda bez elevacije ST segmenta
ST	engl. <i>stent thrombosis</i> - tromboza stenta
STEMI	engl. <i>ST Segment Elevation Myocardial Infarction</i> - infarkt miokarda s elevacijom ST segmenta
PACCOATH ISR I	engl. <i>Paclitaxel-Coated Balloon Catheter for In-Stent Restenosis</i>
PCI	engl. <i>percutaneous coronary intervention</i> - perkutana koronarna intervencija
PEPCAD NSTEMI	engl. <i>Bare Metal Stent Versus Drug Coated Balloon With Provisional Stenting in Non-ST-Elevation Myocardial Infarction</i>
POBA	engl. <i>plain old balloon angioplasty</i> - obična stara balonska angioplastika
PTCA	engl. <i>percutaneous transluminal coronary angioplasty</i> - perkutana transluminalna koronarna angioplastika
RCA	engl. <i>right coronary artery</i> - desna koronarna arterija
REVELATION	engl. <i>Revascularization With Paclitaxel-coated Balloon Angioplasty Versus Drug-eluting Stenting in Acute Myocardial Infarction</i>
TLF	engl. <i>target lesion failure</i> - neuspjeh liječenja ciljne lezije
TLR	engl. <i>target lesion revascularization</i> - revaskularizacija ciljne lezije
TVR	engl. <i>target vessel revascularization</i> - revaskularizacija ciljne krvne žile
UA	engl. <i>unstable angina</i> - nestabilna angina
vs	lat. <i>versus</i> - naspram

SADRŽAJ

POPIS KRATICA	I
SADRŽAJ	III
SAŽETAK.....	V
SUMMARY.....	VI
1. UVOD.....	1
1.1. PERKUTANA KORONARNA INTERVENCIJA.....	1
1.1.1. PCI u akutnom koronarnom sindromu	1
1.1.2. PCI u kroničnom koronarnom sindromu	1
1.2. PCI KROZ POVIJEST	2
1.2.1. Balonska angioplastika.....	2
1.2.2. Obični metalni stent.....	3
1.2.3. Stent koji luči lijek.....	4
1.3. BALON OBLOŽEN LIJEKOM	4
1.3.1. Opći dio	4
1.3.2. Karakteristike DCB-a	5
1.3.3. DCB u perkutanoj koronarnoj intervenciji	5
1.3.3.1. DCB u ISR.....	6
1.3.3.2. DCB u <i>de novo</i> lezijama koronarnih arterija	6
1.3.3.3. DCB u akutnom koronarnom sindromu	7
2. HIPOTEZA	10
3. CILJEVI RADA.....	10
4. ISPITANICI I METODE	11
4.1. Ispitanici i selekcija ispitanika.....	11
4.2. Perkutana koronarna intervencija.....	11
4.3. Statistička analiza	11
5. REZULTATI.....	12

6. RASPRAVA.....	20
6.1. Angiografski ishodi.....	20
6.2. Klinički ishodi	21
6.3. SEKUNDARNI CILJEVI	22
6.3.1. Usporedba kliničkih karakteristika bolesnika.....	22
6.3.2. Usporedba medikamentne terapije između bolesnika s AKS-om i KKS-om.....	23
6.3.3. Usporedba angiografskih karakteristika između bolesnika s AKS-om i KKS-om.....	24
6.3.4. Usporedba proceduralnih parametara između bolesnika s AKS-om i KKS-om	24
6.4. Ograničenja istraživanja.....	24
7. ZAKLJUČCI.....	26
8. ZAHVALE.....	27
9. LITERATURA	28
10. ŽIVOTOPIS	33

SAŽETAK

Rezultati liječenja balonom obloženim lijekom akutnog i kroničnog koronarnog sindroma u Kliničkom bolničkom centru Zagreb

Klara Klarić

UVOD: Cilj ovog istraživanja bio je ustanoviti uspješnost i razlike perkutane koronarne intervencije (PCI) koristeći balon obložen lijekom (DCB) u liječenju bolesnika s akutnim koronarnim sindromom (AKS) i kroničnim koronarnim sindromom (KKS).

ISPITANICI I METODE: Ova retrospektivna studija provedena je na 399 bolesnika koji su liječeni DCB-om u periodu između veljače 2011. i listopada 2019. Svi klinički podatci su prikupljeni iz bolničke digitalne baze podataka. Bolesnici su raspoređeni u dvije skupine, oni s AKS-om te oni s KKS-om.

REZULTATI: Od ukupno 399 ispitanika, 190 (47,62%) ih je bilo podvrgnuto hitnoj PCI (AKS grupa), dok je 209 (52,38%) bilo elektivno (KKS grupa). Između grupa nisu ustanovljene bitnije razlike u provođenju inicijalne procedure, osim češće potrebe za implantacijom stenta u AKS grupi (9,47% vs 3,83%, $p=0,022$). Angiografskim praćenjem nakon prosječno 1,01 godine, između grupa nisu ustanovljene značajne razlike u prevalenciji restenoze (prosječno 6,52%), tromboze (prosječno 0,75%), revaskularizacije ciljane lezije ili arterije (prosječno 6,27 % i 4,76%). Prosječno kliničko praćenje iznosilo je 2,20 godine, unutar kojeg nisu ustanovljene značajne razlike u potrebi za hitnom rehospitalizacijom (22,6% vs 22,01%) i smrtnosti (1,26% vs 3,14%).

ZAKLJUČAK: PCI koristeći DCB pokazao se kao uspješna metoda liječenja bolesnika s AKS-om i KKS-om bez značajnih razlika u angiografskim rezultatima i kliničkim ishodima.

Ključne riječi: akutni koronarni sindrom, kronični koronarni sindrom, perkutana koronarna intervencija, balon obložen lijekom

SUMMARY

Acute and chronic coronary syndrome treatment outcomes with the use of drug-coated balloons (DCB) at the University Hospital Center Zagreb

Klara Klarić

INTRODUCTION: The aim of this study was to assess efficacy and differences in percutaneous coronary intervention (PCI) using drug coated balloon (DCB) in the treatment of patients with acute coronary syndrome (ACS) and chronic coronary syndrome (CCS).

PATIENTS AND METHODS: This retrospective study included 399 patients treated with DCB between February 2011 and October 2019. All baseline and follow-up clinical data were extracted from the hospital digital database. Patients were stratified in two groups, those with ACS or CCS.

RESULTS: In a total of 399 patients, 190 (47.62%) were in the ACS group and 209 (52.38%) in the CCS group. There were no significant differences in procedural characteristics besides for a higher rate of bailout stenting in the ACS group (9.47% vs 3.83%, $p=0.022$). Mean angiographic follow-up of 1.01 years revealed no significant differences between the groups in the prevalence of restenosis (6.52%), thrombosis (0.75%), and revascularization of the target lesion, or artery (6.27% and 4.76%). After a mean clinical follow-up of 2.20 years, no significant differences were found in a need for an emergency rehospitalization (22.6% vs 22.01%) and mortality (1.26% vs 3.14%).

CONCLUSION: PCI using DCB shows to be a feasible strategy in treating patients with ACS and CCS without significant differences in angiographic and clinical outcomes.

Key words: acute coronary syndrome, chronic coronary syndrome, percutaneous coronary intervention, drug coated balloon

1. UVOD

1.1. PERKUTANA KORONARNA INTERVENCIJA

Perkutana koronarna intervencija (PCI) je minimalno invazivna metoda koja se koristi za liječenje suženja koronarnih arterija, ukoliko su ona klinički značajna. PCI podrazumijeva dvije tehnike: perkutanu transluminalnu koronarnu angioplastiku (PTCA) i implantaciju stenta. Danas predstavlja jedan od najčešćih postupaka koji se provodi u suvremenoj kliničkoj praksi (1).

1.1.1. PCI u akutnom koronarnom sindromu

Akutni koronarni sindrom (AKS) obuhvaća dijagnoze: infarkt miokarda s elevacijom ST segmenta (STEMI), infarkt miokarda bez elevacije ST segmenta (NSTEMI) i nestabilnu anginu pectoris (UA). Zajedničko svim dijagnozama je da se radi o hitnim stanjima koja su na patofiziološkoj razini uzrokovana aterotrombotskim događajem, najčešće rupturom nestabilnog aterosklerotskog plaka s posljedičnom trombozom. Točan uzrok inicijalne rupture za sada nije otkriven, ali se smatra da je povezan s upalnim odgovorom, vazokonstrikcijom i pojačanom agregabilnosti trombocita (2). Ovisno o opsegu tromboze, odnosno postotku opstrukcije protoka, bolesnici se prezentiraju s jednim od 3 entiteta. U slučaju STEMI-a, kad je arterija potpuno zatvorena, primarna PCI je glavna reperfuzijska strategija te je preporučena unutar 12 sati od početka simptoma. U slučaju AKS-a bez ST elevacije, kad je arterija sužena do razine da uzrokuje nekrozu miocita distalno od stenoze, ali protok postoji, PCI je indiciran unutar 2 sata kod pacijenata s vrlo visokim rizikom, unutar 24 sata s visokim rizikom i unutar 72 sata s umjerenim rizikom (3).

1.1.2. PCI u kroničnom koronarnom sindromu

Kronični koronarni sindrom (KKS) ranije se nazivao stabilna ishemijska bolest srca. Temelji se na klasičnoj anamnezi bolova u prsima koji se javljaju u naporu, a prolaze u mirovanju

(tzv. angina pectoris), uz prisutnost faktora rizika za razvoj ateroskleroze ili uz već postojeću aterosklerotsku bolest (4). Suprotno AKS-u, tegobe su uzrokovane stabilnim plakom koji uzrokuje fiksno suženje koje ne uzrokuje ishemiju i time simptome u mirovanju. S druge strane, prilikom napora povećava se protok krvi kroz miokard kako bi se osigurala dovoljna opskrba stanica kisikom i energijom. Ukoliko je porast protoka onemogućen fiksnim suženjem, nastaje ishemija distalnog miokarda te bolesnik razvija simptome stabilne angine pectoris. U tim stanjima dvije su glavne indikacije za PCI:

1. Simptomatska angina koja značajno ometa bolesnikov život unatoč optimalnoj medikamentnoj terapiji.
2. Bolesnici s kliničkim karakteristikama i rezultatima neinvazivnih ispitivanja koja ukazuju na ishemijsku bolest srca, a revaskularizacija može poboljšati prognozu (3,5).

1.2. PCI KROZ POVIJEST

Povijest PCI-a usko je vezana uz razvoj kateterizacije srca. Prvu poznatu kateterizaciju srca izveo je Stephen Hales 1771. godine, kada je konju uveo katetere kroz jugularnu venu i karotidnu arteriju u desni i lijevi ventrikul. Prvu kateterizaciju ljudskog srca napravio je tada dvadesetpetogodišnji Werner Frossmann 1929. godine. On je uspio uvesti ureteralni kateter u vlastiti desni atrij kroz lijevu bazilarnu venu te potvrditi rendgenskom snimkom vlastitog prsnog koša (6).

1.2.1. Balonska angioplastika

Koronarnu angioplastiku prvi su opisali Botter i Judkins 1964. godine, a prvu je napravio tek 1977. godine Andreas Gruentzig, švicarski radiolog. Pacijentu, 38-godišnjem Adolph Bachmanu, uspješno je napravljena PTCA lijeve koronarne arterije (6,7).

U početku postupci angioplastike bili su bez implantacije stenta, a ta se tehnika danas naziva obična stara balonska angioplastika (POBA). POBA je nedvojbeno revolucionizirala

liječenje bolesti koronarnih arterija. Međutim, balon pri inflaciji uzrokuje oštećenje stijenke arterije i ateroma, što je uzrok dvjema glavnim komplikacijama perkutane koronarne angioplastike - akutnog zatvaranja krvne žile i naknadne restenoze. Akutno zatvaranje krvne žile obično nastaje u prva 24 sata nakon POBA-e i to zbog disekcije i/ili tromboze, što često vodi do klinički značajnih komplikacija poput akutnog infarkta miokarda, hitne operacije aortokoronarnog premoštenja (CABG) i smrti. Restenoza se pojavljuje u prvih 6 mjeseci nakon zahvata, a uzrokuje ju proliferacija stanica glatkih mišića, neointimalna proliferacija i elastični „*recoil*“ tj. pasivno suženje koronarne arterije na mjestu balonske dilatacije. Za prevladavanje tih problema razvijeni su prvi stentovi, koji su pružali mehaničku potporu i time sprječavali disekciju te *recoil* (1,7).

1.2.2. Obični metalni stent

Prvi razvijeni stent bio je obični metalni stent (BMS) kojeg su implantirali Sigwart i Puel 1986. godine. Stentovi su primarno predstavljani kao „metoda spašavanja“ (*bailout*) u slučaju nekih čestih komplikacija kao što su akutna okluzija koronarne arterije tijekom ili restenoza nakon POBA-e. Kroz par godina klinička ispitivanja dokazala su superiornost stenta u angiografskim i kliničkim ishodima te je implantacija BMS-a postala standard liječenja u PCI (7). Godine 1993. FDA je odobrio prvi stent u Americi, Gianturco-Roubin stent u slučaju akutnog zatvaranja žile, a 1994. godine Palmaz-Schatz stent za elektivnu uporabu (6). Međutim, prvi stentovi su često završavali sa trombozom unutar stenta (ST) čija je incidencija značajno smanjena uvođenjem dvojne antiagregacijske terapije (DAPT) (8). Nadalje, iako su smanjili elastični *recoil* i incidenciju restenoze u usporedbi s POBA-om i dalje imaju visoku stopu restenoze u stentu (ISR) koja se može mjeriti u oko 30% slučajeva (9). Kako ISR značajno utječe na klinički ishod razvijeni su stentovi koji luče lijek (DES) da bi se riješili specifično tog problema (1).

1.2.3. Stent koji luči lijek

Isprobavani su različiti lijekovi kojima se oblagao stent, a najbolji su se pokazali antiproliferativni lijekovi sirolimus i paklitaksel koji su doveli do bitne redukcije ISR usporedno s BMS-om. 1999. godine Eduardo Sousa implantirao je prvi stent koji luči sirolimus, koji je 2002. godine postao dostupan za kliničku uporabu. DES-ovi su pokazali značajnu redukciju ISR i revaskularizacije ciljane krvne žile (TVR) i to smanjenjem na 10% svih slučajeva. Tijekom godina poboljšani su s novim antiproliferativnim lijekovima i tanjim metalnim okvirom (nosačem) stenta („*strut*“), usprkos čemu ISR i dalje ostaje problem koji zahvaća oko 5% bolesnika nakon PCI (1,9). Nadalje bolesnici s DES-om imaju povećan rizik od krvarenja zbog produljene DAPT te rizik od kasne i vrlo kasne tromboze stenta koja s modernim DES-ovima iznosi oko 1,5 % (9). Kako bi prevladali ograničenja POBA-e, BMS-a i DES-a razvijeni su baloni obloženi lijekom (DCB).

1.3. BALON OBLOŽEN LIJEKOM

1.3.1. Opći dio

DCB-ovi su razvijeni u pokušaju očuvanja prednosti DES-a, ponajprije lokalnog liječenja antiproliferativnom terapijom, a uklanjanja ili smanjenja njegovih ograničenja, ponajprije implantacije metalnog stranog materijala u stijenku arterije. Neke od prednosti u odnosu na DES su kraće i homogeno isporučivanje antiproliferativnog lijeka i odsutnost metala ili polimera za koje je dokazano da izazivaju vaskularni upalni odgovor koji vodi do tromboze. Nadalje, DCB se zbog svoje fleksibilnosti može koristiti u tortuozitetima, malim krvnim žilama, dugim difuznim kalcificiranim lezijama ili bifurkacijskim lezijama gdje se DES ne može isporučiti ili ne postiže zadovoljavajući učinak (10). Osim toga kraće trajanje DAPT-a nakon DCB-a rezultira nižim rizikom od krvarenja (11). Za povoljan rezultat obavezna je dobra predilatacija te održavanje balona napuhanim 30 do 60 sekundi kako bi se omogućio

dovoljan prijenos antiproliferativnog lijeka (12). Međutim, nedostaci DCB-ova su i dalje elastični *recoil* i disekcija kao i u POBA-i (13).

1.3.2. Karakteristike DCB-a

DCB ima tri glavne komponente: balon, lijek i nosač. Današnji baloni napravljeni su od termoplastičnih polimera, najčešće polietilen tetraftalata i najlona te su obloženi paklitakselom ili rjeđe sirolimusom. Paklitaksel je visoko lipofilni antiproliferativni lijek koji stoga brzo prodire u stijenku koronarne arterije i zadržava se u tkivu gotovo tjedan dana. Vežući se za hidrofobna vezna mjesta inhibira proliferaciju glatkih mišićnih stanica i prevenira neointimalnu hiperplaziju. Nosač je pomoćna tvar koja povećava topljivost paklitaksela i prijenos u stijenku koronarne arterije, stoga nosač određuje farmakokinetiku DCB-a kao i količinu lijeka izgubljenog u tranzitu. Iopramid, urea, šelak (*shellac*) i butiril-triheksil citrat najčešće se koriste kao pomoćne tvari (13). Danas postoje razni DCB-ovi, a razlikuje ih uporaba nosača i metoda impregnacije lijekom. SeQuent®Please (B. Braun) je poboljšana PACCOATH® tehnologija koja kao nosač ima iopromid i lijek paklitaksel u dozi $3\mu\text{g}/\text{mm}^2$, Dior-II (Eurocor GmbH) je obložen paklitakselom u dozi $3\mu\text{g}/\text{mm}^2$ i nosač mu je *shellac*, Elutax (Aachen Resonance) uopće nema nosač, nego je samo impregniran paklitakselom, ali u dozi $2\mu\text{g}/\text{mm}^2$. Moxy (Lutonix) ima paklitaksel u dozi $2\mu\text{g}/\text{mm}^2$ te hidrofilni nosač ili polisorbitol ili sorbitol, In.Pact Falcon (Medtronic-Invatec) ima paklitaksel u dozi $3,5\mu\text{g}/\text{mm}^2$, a za nosač upotrebljava ureju te Pantera Lux™ (Biotronik) koristi butiril-triheksil citrat kao nosač za paklitaksel u dozi $3\mu\text{g}/\text{mm}^2$ (10,13).

1.3.3. DCB u perkutanoj koronarnoj intervenciji

DCB, kao nova terapijska strategija, inicijalno je uveden za liječenje restenoze u BMS-u i DES-u te je po najnovijim smjernicama Europskog kardiološkog društva, zajedno s DES-om II generacije, indiciran za liječenje BMS-ISR i DES-ISR (klasa I, razina dokaza A) (3).

Međutim njihova uloga u drugim indikacijama još nije jasna, ali pokazuje obećavajuće rezultate.

1.3.3.1. DCB u ISR

Prvo randomizirano kliničko istraživanje DCB-a u BMS-ISR bilo je PACCOCATH ISR I koje je nakon šestomjesečnog praćenja pokazalo smanjenje ISR u odnosu na obični balon (14). Daljnjom analizom nakon jedne godine praćenja DCB se pokazao sigurnijim sa znatno boljim preživljenjem te nižom učestalošću velikih neželjenih kardiovaskularnih događaja (MACE), koji su uključivali smrt, infarkta miokarda, revaskularizaciju ciljane lezije (TLR), akutnu i subakutnu trombozu stenta i moždani udar. Kao zaključak navedeno je kako za smanjenje ISR nije potrebna implantacija stenta kao niti produženo oslobađanje lijeka (15). Isto se dokazalo i nakon petogodišnjeg praćenja (16). Daljnja klinička istraživanja su pokazala superiornost DCB-a nad prvom generacijom DES-a u liječenju BMS-ISR s obzirom na primarni angiografski ispitivani ishod te su bili povezani s manje neželjenih kliničkih događaja (17). DCB se pokazao kao bolji izbor u liječenju DES-ISR naspram POBA-e ili barem jednako učinkovit kao prva generacija DES-a (18). Međutim, novije generacije DES-a pokazale su se superiornijima u liječenju ISR naspram DCB-a. Moderni DES-ovi u BMS-ISR imali su bolje kasne angiografske nalaze, iako se klinički ishodi nisu značajno razlikovali od DCB skupine (19), dok su u DES-ISR imali bolje dugoročne i angiografske i kliničke ishode, prvenstveno zbog smanjene potrebe za TVR i TLR (20,21). U liječenju bolesnika s restenozom pokazalo se da predilatacija lezije tzv. *scoring* balonom prije DCB-a značajno poboljšava angiografske ishode (22).

1.3.3.2. DCB u *de novo* lezijama koronarnih arterija

Nekoliko registara dalo je pozitivne rezultate DCB-a u koronarnim arterijama malog promjera pokazujući nisku stopu MACE-a (23,24). BELLO studija nakon 6 mjeseci praćenja pokazala

je bolje rezultate u vidu kasnog gubitaka lumena (LLL) u usporedbi s DES-om prve generacije, no pojava restenoze i MACE-a bila je slična u obje skupine (25). Ipak nakon trogodišnjeg praćenja se pokazalo da DCB skupina ima manju stopu MACE (26). Novije istraživanje BASKET-SMALL 2 potvrdilo je neinferiornost DCB-a u usporedbi s novijim generacijama DES-a na temelju MACE (srčana smrt, infarkt miokarda i TVR). Nakon 12 mjeseci stopa MACE-a bila je slična u obje skupine (27).

Učinkovitost DCB u bifurkacijskim lezijama istraživana je u nekoliko studija (28–30) i randomiziranih kliničkih ispitivanja (31–34). U dva randomizirana klinička ispitivanja DCB u kombinaciji s BMS-om pokazao se kao lošija opcija usporedno s DES-om (31,32), dok se u druga dva primjena DCB-a u ogranak pokazao kao bolja opcija nego obični balon. Nakon 9 mjeseci DCB je imao bolje angiografske rezultate s manji stupnjem stenoze ciljane lezije, dok se klinički ishodi nisu razlikovali (33,34). Studije su ukazale na sigurnost i učinkovitost primjene DCB-a u ogranak bifurkacijske lezije u kombinaciji s primjenom stenta u glavnu žilu (28,30) ili primjenu DCB-a kao jedini pristup koji se nakon 4 mjeseca praćenja isto pokazao kao sigurna terapija s niskom stopom restenoze i TLR (29).

Nedavno, u randomiziranom DEBUT kliničkom ispitivanju DCB se pokazao kao bolja opcija od BMS-a kod ljudi s povećanim rizikom od krvarenja (35). Također Uskela i suradnici su zaključili da je primjena DCB-a sigurna u pacijenata s visokim rizikom od krvarenja u stabilnoj koronarnoj bolesti i AKS-u, s malim rizikom od TLR. Dokazali su i sigurnost primjene DCB-a nakon uspješne predilatacije u *de novo* lezijama velikih proksimalnih koronarnih arterija (36). Većina spomenutih istraživanja uključivala je bolesnike isključivo s kroničnim koronarnim sindromom ili su oni predstavljali većinu uključenih bolesnika.

1.3.3.3. DCB u akutnom koronarnom sindromu

Kako je ranije spomenuto, AKS se patofiziološki bitno razlikuje od KKS-a. Zbog izrazite upalne komponentne i oslobađanja mnogih medijatora upale koji između ostalog dovode do

vazokonstrikcije i pojačane agregabilnosti trombocita, završni rezultat ugradnje stenta je često suboptimalan ponajprije zbog premalog širenja stenta (hipoekspanzija) (37). Nadalje, opisano protrombogeno okružje kao i potencijalna hipoekspanzija, povećavaju rizik od tromboze stenta, zbog čega se alternativa liječenja DCB-om čini interesantnom i klinički opravdanom.

Prvi rezultati randomizirane DEB-AMI kliničke studije nisu dokazali superiornost DCB+BMS skupine u odnosu na samo BMS u pacijenata sa STEMI-em te su obje bile inferiornije od DES-a (38). Kasnije je dodana nerandomizirana četvrta skupina pacijenata koji su liječeni samo s DCB-om. Ova skupina pokazala je angiografske ishode usporedive s BMS-om i DCB+BMS, ali i dalje lošije od DES-a (39). Još jedna randomizirana klinička studija usporedila je DCB+BMS s BMS-om u akutnom koronarnom sindromu bez ST elevacije. U bolesnika s DCB+BMS zabilježena je statistički značajna redukcija LLL, no bez utjecaja na klinički ishod (40). Pristup samo s DCB-om procijenjen je u dvije studije sa STEMI bolesnicima, doduše dodatna implantacija stenta bila je potrebna u 41% i 4% bolesnika zbog disekcije ili rezidualne stenozе > 50% (41,42). Obje su pokazale dobre kliničke rezultate s malom stopom MACE nakon 30 dana te nakon godinu dana (41,42). Usporedba DCB-a i DES-a kod STEMI bolesnika objavljena je u dvije randomizirane kliničke studije. U prvoj nakon 6 mjeseci praćenja DCB u odnosu na DES je imao značajno niži LLL, dok se MACE nakon 1 i 6 mjeseci nije značajno razlikovao (43). U REVELATION studiji kao primarni ispitivani ishod određivali su frakcijsku rezervu protoka (FFR) nakon 9 mjeseci praćenja, koja je bila slična u obje skupine. Slijedom toga utvrdili su neinferiornost DCB-a u odnosu na DES(44).

Nedavno objavljeni rezultati PEPCAD NSTEMI studije potvrdili su sigurnost DCB-a u bolesnika s NSTEMI-em te neinferiornost u odnosu na BMS i DES. Pacijenti su nasumično podijeljeni u DCB i stent skupinu, u DCB skupini 15% pacijenata podvrgnuto je dodatnoj implantaciji stenta, a u stent skupinu njih 56% primilo je BMS, a 44% DES. Primarni

ispitivani ishod je bio neuspjeh liječenja ciljane lezije (TLF; srčana ili nepoznata smrt, ponovni infarkt miokarda i TLR). Nakon 9 mjeseci praćenja stopa TLF u DCB skupini bila je 3,8% naspram 6,6% u stentiranih pacijenata, $p=0,53$, značajnih razlika nije bilo ni između BMS-a i DES-a. MACE (smrt, infarkt miokarda, moždani udar, PCI) je iznosio 6,7% naspram 14,2%, $p=0,11(45)$.

2. HIPOTEZA

Hipoteza ovog istraživanja jest da je primjena DCB-a jednako učinkovita u liječenju bolesnika s akutnim i kroničnim koronarnim sindromom.

3. CILJEVI RADA

Primarni cilj rada je odrediti uspjeh liječenja te usporediti angiografske i kliničke ishode liječenja DCB-om u bolesnika s akutnim koronarnim sindromom u odnosu na bolesnike s kroničnim koronarnim sindromom.

Specifični ciljevi:

1. Usporediti razlike u kliničkim karakteristikama bolesnika s AKS-om i KKS-om
2. Usporediti razlike u medikamentnoj terapiji između bolesnika s AKS-om i KKS-om
3. Usporediti razlike angiografskih karakteristika između bolesnika s AKS-om i KKS-om
4. Usporediti razlike proceduralnih parametara između bolesnika s AKS-om i KKS-om

4. ISPITANICI I METODE

4.1. Ispitanici i selekcija ispitanika

U ovom retrospektivnom istraživanju analizirana je kohorta bolesnika kojima je učinjena PCI s DCB-om u razdoblju od veljače 2011. godine do listopada 2019. godine u Kliničkoj jedinici za intervencijsku kardiologiju Klinike za bolesti srca i krvnih žila Kliničkog bolničkog centra Zagreb. Podaci su prikupljeni iz bolničkog informacijskog sustava, tzv. BIS-a i digitalne baze podataka PCI-a. U istraživanje su uključeni punoljetni bolesnici liječeni PCI-om, kojima je barem jedan DCB iskorišten za intervenciju bilo koje koronarne arterije. Isključni kriterij bila je PCI s DCB-om u bolesnika s transplantatom srca. Bolesnici su podijeljeni u 2 skupine: oni hitni s AKS-om i oni elektivni s KKS-om.

4.2. Perkutana koronarna intervencija

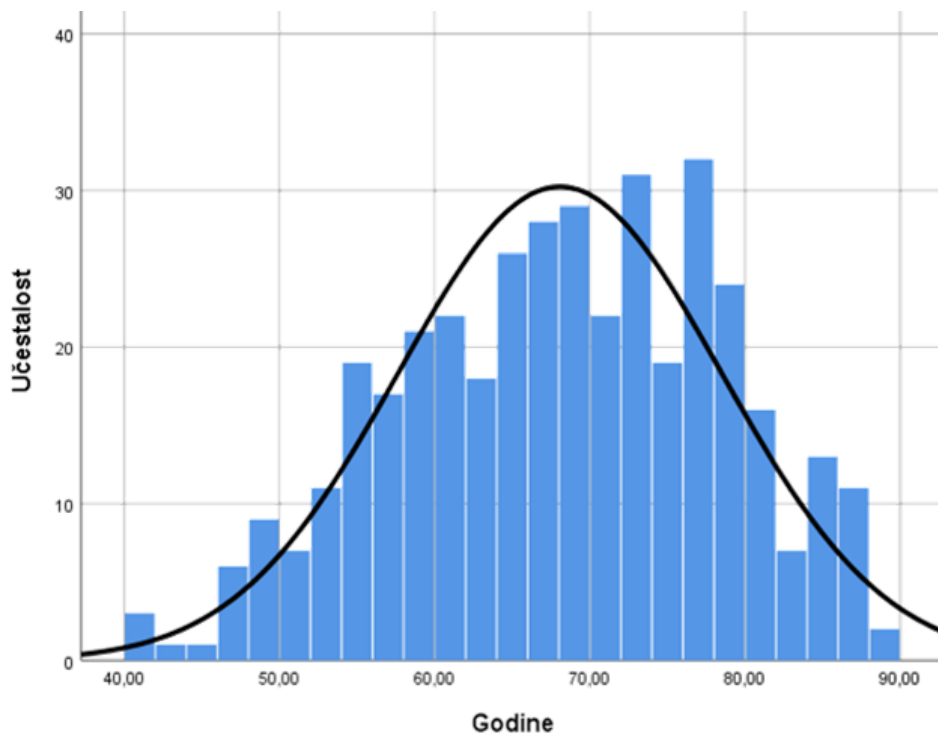
Svim bolesnicima učinjena je PCI ciljane lezije koristeći DCB u skladu sa stručnim preporukama (12). DCB-ovi korišteni u ovom radu su pretežito SeQuent®Please, rjeđe Elutax, te nekoliko In.Pact Falcon i Pantera Lux™ DCB-ova.

4.3. Statistička analiza

Rezultati su prikazani tabelarno i grafički. Statistička obrada podataka izvršena je postupcima ispitivanja razlika i povezanosti. Za kontinuirane varijable određena je normalnost raspodjele koristeći Shapiro-Wilksov test. U slučaju normalne raspodjele za usporedbu numeričkih varijabli između grupa koristili su se parametrijski testovi (t-test i ANOVA s post-hoc Bonferronijevim testom), a u slučaju odstupanja od normalne raspodjele neparametrijski testovi (Mann-Whitney U ili Kruskal-Walis test). Rezultati su izraženi kao srednja vrijednost \pm standardna devijacija. Kategorijske varijable uspoređivane su koristeći hi-kvadrat test ili Fisherov egzaktni test te su rezultati prikazani frekvencijama i postotcima. Statistička značajnost utvrdila se na razini od 5%. Za statističku analizu koristio se komercijalni statistički program R: A Language and Environment for Statistical Computing, verzija 3.4.0.

5. REZULTATI

Analizom je obuhvaćeno ukupno 399 bolesnika, prevladavali su muškarci njih 298 (74,69%), dok je žena bilo 101 (25,31%). Medijan dobi iznosio je 64 godina (slika 1).



Slika 1. Dobna distribucija bolesnika

Ukupno 190 (47,62%) bolesnika podvrgnuto je hitnoj PCI, dok je 209 (52,38%) bilo elektivno. U skupini hitnih bolesnika njih 41 (21,58%) je imalo STEMI. Tablica 1 prikazuje kliničke karakteristike bolesnika. Iz tablice je vidljivo da visok udio bolesnika u anamnezi ima arterijsku hipertenziju (85,21%), slično kao i hiperlipidemiju (77,69%). Hitni bolesnici češće su bili aktivni pušači (30,53% vs 19,62%, $p=0,012$), dok su elektivni češće preboljeli infarkt miokarda (56,46% vs 25,26%, $p<0,001$) i imali više prijašnjih PCI (75,6% vs 36,32%, $p<0,001$). Elektivni bolesnici su češće imali u anamnezi fibrilaciju atrija u odnosu na hitne (14,35% vs 7,37%, $p=0,026$).

Tablica 1. Kliničke karakteristike

	Svi n=399	Elektivni n=209	Hitni n=190	p
Dob	64,43±10,7	64,29±10,1	64,58±11,3	0,785
Muškarci	298 (74,69)	165 (78,95)	133 (70)	0,040
Obiteljska anamneza	167 (41,85)	92 (44,02)	75 (39,47)	0,35
Aktivni pušač	99 (24,81)	41 (19,62)	58 (30,53)	0,012
Šećerna bolest	126 (31,58)	66 (31,58)	60 (31,58)	1
na inzulinu	44 (11,03)	20 (9,57)	24 (12,63)	0,32
Hipertenzija	340 (85,21)	184 (88,04)	156 (82,11)	0,09
Hiperlipidemija	310 (77,69)	157 (75,12)	153 (80,53)	0,19
Prijašnji infarkt miokarda	166 (41,60)	118 (56,46)	48 (25,26)	< 0,001
Prijašnji moždani udar	20 (5,01)	12 (5,74)	8 (4,21)	0,48
Fibrilacija atrijsa	44 (11,03)	30 (14,35)	14 (7,37)	0,026
Bolest perifernih arterija	24 (6,02)	16 (7,66)	8 (4,21)	0,14
KOPB	17 (4,26)	11 (5,26)	6 (3,16)	0,29
KRI eGFR< 45mL/min	25 (6,27)	12 (5,74)	13 (6,84)	0,65
Raniji PCI	227 (56,89)	158 (75,6)	69 (36,32)	< 0,001
Raniji CABG	13 (3,26)	7 (3,35)	6 (3,16)	0,91
Ejekcijska frakcija	54,3±19,7	54,4±20,8	54,2±18,5	0,87

Rezultati su prikazani kao srednja vrijednost ± standardna devijacija ili apsolutni broj (%); CABG=aortokornarno premoštenje; eGFR=procijenjena stopa glomerularne filtracije; KOPB=kronična opstruktivna bolest pluća; KRI=kronična renalna insuficijencija; PCI=perkutana koronarna intervencija

U tablici 2 prikazane su angiografske karakteristike. Gotovo polovica bolesnika je imalo višezilnu koronarnu bolest (44,61%), a najčešće tretirana žila bila je prednja silazna grana lijeve koronarne arterije (LAD) ili jedan od njenih ogranaka, u ukupno 245 (61,40%) bolesnika. Hitni bolesnici imali su češće bifurkacijske lezije (43,35% vs 20,8%, p=0,042), dok se prevalencija ISR nije razlikovala između skupina.

Tablica 2. Angiografske karakteristike

	Svi n=399	Elektivni n=209	Hitni n=190	p
Ne desna dominacija	68 (17,04)	33 (15,79)	35 (18,42)	0,48
Višezilna bolest	178 (44,61)	86 (41,15)	92 (48,42)	0,14
LMCA	18 (4,51)	10 (4,78)	8 (4,21)	0,78
LAD	245 (61,40)	129 (61,72)	116 (61,05)	0,89
LCX	190 (47,62)	91 (43,54)	99 (52,11)	0,08
RCA	180 (45,11)	95 (45,45)	85 (44,74)	0,88
Bifurkacija	131 (32,83)	5 (20,8)	45 (43,3)	0,042
ISR	118 (29,57)	69 (33,01)	49 (25,79)	0,11

Rezultati su prikazani kao apsolutni broj (%); ISR=restenoza u stentu; LAD=prednja silazna grana lijeve koronarne arterije; LCX=lijeva cirkumfleksna arterija; LMCA=glavno stablo lijeve koronarne arterije; RCA=desna koronarna arterija

Što se tiče proceduralnih parametara (tablica 3) većini je pristupljeno radijalnim putem (68,67%) i to više u slučaju elektivnih bolesnika (73,21% vs 63,68%, p=0,041). Statistički značajne razlike u trajanju fluoroskopije, volumenu kontrasta i primljenom zračenju nije bilo. Broj korištenih DCB-ova (elektivni vs hitni; 1,14±0,40 vs 1,11±0,36, p=0,43) i stentova

(elektivni vs hitni; $0,86\pm 1,14$ vs $0,96\pm 1,03$, $p=0,35$) se nisu značajno razlikovali između grupa. Dodatna implantacija stenta bila je potreba u ukupno 26 (6,52%) bolesnika, 8 (3,83%) u slučaju elektivne PCI i 18 (9,47%) u hitnoj PCI, što je statistički značajna razlika, $p=0,022$.

Tablica 3. Proceduralne karakteristike

	Svi n=399	Elektivni n=209	Hitni n=190	p
Radijalni pristup	274 (68,67)	153 (73,21)	121 (63,68)	0,041
Broj korištenih DCB-ova	$1,12\pm 0,39$	$1,14\pm 0,40$	$1,11\pm 0,36$	0,43
Duljina (mm)	$21,39\pm 5,44$	$21,28\pm 5,69$	$21,51\pm 5,16$	0,67
Promjer (mm)	$2,57\pm 0,52$	$2,54\pm 0,50$	$2,61\pm 0,53$	0,22
DCB u ogranku	111 (27,82)	53 (25,36)	58 (30,53)	0,25
BMS + DCB	56 (14,04)	23 (11)	33 (17,37)	0,06
Trajanje fluoroskopije (min)	$13,2\pm 9,2$	$12,5\pm 9,4$	$13,8\pm 9,0$	0,14
Volumen kontrasta (ml)	$254,6\pm 116,3$	$245,6\pm 118,4$	$264,5\pm 113,3$	0,10
Cumulative Kerma AIR (Gy)	2458 ± 3246	2344 ± 3988	2585 ± 2133	0,47
Bailout PCI	26 (6,52)	8 (3,83)	18 (9,47)	0,022
Istodobni PCI	222 (55,64)	110 (52,63)	112 (58,95)	0,20
N stent u istu žilu	$0,47\pm 0,74$	$0,41\pm 0,71$	$0,54\pm 0,77$	0,09
Ukupni broj stentova	$0,91\pm 1,10$	$0,86\pm 1,14$	$0,96\pm 1,03$	0,35

Rezultati su prikazani kao srednja vrijednost \pm standardna devijacija ili apsolutni broj (%); BMS=obični metalni stent; DCB=balon obložen lijekom; PCI=perkutana koronarna intervencija

Svi bolesnici primili su antiagregacijsku terapiju pri otpustu. Elektivni bolesnici češće su dobili klopido­grel (94,69% vs 75,26%, p=0,018), dok su hitni češće dobili tikagrelor (24,74% vs 15,31%, p=0,018). Duljina trajanja DAPT-a se nije značajno razlikovala između elektivnih (16,1±13,7 mjeseci) i hitnih (15,6±12,9 mjeseci) bolesnika, p=0,75. U obje skupine visok je udio bolesnika koji su primili statine, ukupno njih 389 (97,49%). Značajno više elektivnih bolesnika dobilo je antiishemijsku terapiju koja je bila definirana kao terapija trimetazidinom ili ranolazinom, njih 111 (53,11%) naspram 51 (26,84%), p<0,001 (tablica 4).

Tablica 4. Terapija prilikom otpusta

	Svi n=399	Elektivni n=209	Hitni n=190	p
Acetilsalicilna kiselina	393 (98,50)	207 (99,04)	186 (97,89)	0,34
P2Y12				
Klopido­grel	320 (80,20)	177 (94,69)	143 (75,26)	0,018
Tikagrelor	79 (19,80)	32 (15,31)	47 (24,74)	0,018
Trajanje DAPT (mjeseci)	15,8±13,3	16,1±13,7	15,6±12,9	0,75
Oralni antikoagulans	46 (11,53)	29 (13,88)	17 (8,95)	0,12
Statin	389 (97,49)	205 (98,09)	184 (96,84)	0,42
Beta blokator	346 (86,72)	180 (86,12)	133 (87,37)	0,71
ACEi/ARB/ARNI	351 (87,97)	188 (89,95)	163 (85,79)	0,20
Blokator Ca kanala	127 (31,83)	68 (35,54)	59 (31,05)	0,75
Izosorbid mononitrat	54 (13,53)	30 (14,35)	24 (12,63)	0,62
Nitroglicer­in	140 (35,09)	75 (35,89)	64 (34,21)	0,73
Antiishemijski lijek	165 (40,60)	111 (53,11)	51 (26,84)	< 0,001

Rezultati su prikazani kao srednja vrijednost ± standardna devijacija ili apsolutni broj (%); ACEi=inhibitori angiotenzin-konvertirajućeg enzima; ARB=blokatori angiotenzinskih receptora; ARNI=lijek koji inhibira angiotenzinske receptore i enzim neprilizin; DAPT=dvojna antiagregacijska terapija

Rekoronarografirano je 197 (49,37%) bolesnika, 103 (49,47%) u skupini elektivnih i 94 (49,74%) u skupini hitnih bolesnika. Prosječno razdoblje angiografskog praćenja se nije razlikovalo između skupina i gledajući sve ukupno je trajalo $1,01 \pm 1,26$ godine. U promatranom razdoblju u 175 (43,86%) slučajeva bolesnici su bili naručeni na rekoronarografiju, dok se u 43 (10,78%) slučajeva zahtijevala hitna rekoronarografija. Od ukupnog broja bolesnika, njih 21 (5,26%) imalo je potrebu i za hitnom i elektivnom rekoronarografijom. Obje skupine pokazale su nisku stopu restenoze (6,52%) i tromboze (0,75%). Potreba za TLR iznosila je 6,70% kod elektivnih i 5,79% kod hitnih bolesnika, nisku stopu pokazala je i potreba za TVR, 4,78% u elektivnih te 4,74% u hitnih bolesnika. Iz tablice 5 je jasno vidljivo da nije bilo statistički značajne razlike između ispitivanih skupina.

Tablica 5. Angiografsko praćenje

	Svi n=399	Elektivni n=209	Hitni n=190	P
Angiografsko praćenje	197 (49,37)	103 (49,47)	94 (49,74)	0,97
Angiografsko praćenje (godine)	1,01±1,26	1,00±1,74	1,01±1,36	0,94
Elektivna	175 (43,86)	94 (44,98)	81 (42,63)	0,63
Hitna	43 (10,78)	20 (9,57)	23 (12,11)	0,41
NSTEMI&UA	38 (9,52)	18 (8,61)	20 (10,53)	0,52
STEMI	5 (1,25)	2 (0,96)	3 (1,58)	0,57
Restenoza	26 (6,52)	16 (7,66)	10 (5,26)	0,33
Tromboza	3 (0,75)	1 (0,48)	2 (1,05)	0,51
TLR	25 (6,27)	14 (6,70)	11 (5,79)	0,71
TVR	19 (4,76)	10 (4,78)	9 (4,74)	0,98
PCI druge krvne žile	71 (17,04)	31 (14,83)	37 (19,47)	0,22

Rezultati su prikazani kao srednja vrijednost ± standardna devijacija ili apsolutni broj (%); NSTEMI=infarkt miokarda bez elevacije ST segmenta; PCI=perkutana koronarna intervencija; STEMI=infarkt miokarda s elevacije ST segmenta; TLR=revaskularizacija ciljne lezije; TVR=revaskularizacija ciljne krvne žile; UA=nestabilna angina

Podatci o kliničkom praćenju bili su dostupni za 159 (76,08%) elektivnih i 159 (83,68%) hitnih bolesnika. Duljina prosječnog praćenja iznosila je $2,20 \pm 1,99$ godine, te se nije značajno razlikovala između skupina. Kad se gledaju samo elektivni njih 75 (35,89%) je imalo simptome CCS (engl. *Canadian Cardiovascular Society*) >1 prije intervencije, a na posljednjoj kliničkoj kontroli njih 31 (19,5%) što je značajan pad, $p < 0,001$. Značajnih razlika između skupina u pogledu dolaska u hitnu službu i potrebe za hitnom rehospitalizacijom nije bilo. Bolesnici se nisu razlikovali ni po smrtnosti, koja je iznosila 1,26% u elektivnih i 3,14% u hitnih bolesnika, $p = 0,25$ (tablica 6).

Tablica 6. Kliničko praćenje

	Svi n=318	Elektivni n=159	Hitni n=159	p
Kliničko praćenje (godine)	2,20±1,99	2,19±2,02	2,22±1,95	0,89
Angina CCS > 1	69 (21,70)	31 (19,50)	38 (23,90)	0,34
Dolazak u hitnu službu	96 (30,19)	44 (27,67)	52 (32,70)	0,33
Hitna reshospitalizacija	71 (22,33)	36 (22,64)	35 (22,01)	0,89
Smrt	7 (2,20)	2 (1,26)	5 (3,14)	0,25

Rezultati su prikazani kao srednja vrijednost \pm standardna devijacija ili apsolutni broj (%); CCS=*Canadian Cardiovascular Society*

Tablica 7 prikazuje terapiju na zadnjoj kontroli dostupnu za 318 bolesnika. Iz tablice je vidljivo da nema statistički značajne razlike između ispitivanih skupina. U obje skupine bio je visok postotak bolesnika na antiagregacijskog, antihipertenzivnoj i antihiperlipidemijskoj terapiji.

Tablica 7. Terapija na zadnjoj kontroli

	Svi n=318	Elektivni n=159	Hitni n=159	p
Acetilsalicilna kiselina	279 (87,74)	145 (91,19)	134 (84,28)	0,06
P2Y12				
Klopidogrel	121 (38,05)	59 (35,22)	65 (40,88)	0,49
Tikagrelor	15 (4,72)	8 (5,03)	7 (4,40)	0,79
Oralni antikoagulans	73 (22,96)	38 (23,90)	35 (22,01)	0,69
Statin	298 (93,71)	149 (93,71)	149 (93,71)	1
Beta blokator	273 (85,85)	143 (89,94)	138 (86,79)	0,63
ACEi/ARB/ARNI	282 (88,68)	188 (89,95)	163 (85,79)	0,48
Blokator Ca kanala	125 (39,31)	66 (41,51)	59 (37,11)	0,42
Izosorbid mononitrat	40 (12,58)	21 (13,21)	19 (11,95)	0,74
Nitroglicerol	111 (34,91)	60 (37,74)	51 (32,08)	0,29
Antiishemijski lijek	132 (41,51)	72 (45,28)	60 (37,74)	0,17

Rezultati su prikazani kao srednja vrijednost \pm standardna devijacija ili apsolutni broj (%); ACEi=inhibitori angiotenzin-konvertirajućeg enzima; ARB=blokatori angiotenzinskih receptora; ARNI=lijek koji inhibira angiotenzinske receptore i enzim neprilizin; DAPT=dvojna antiagregacijska terapija

6. RASPRAVA

Ovo istraživanje je provedeno kako bi se usporedila uspješnost liječenja DCB-om u bolesnika s akutnim i kroničnim koronarnim sindromom. U tu svrhu primarno su uspoređivani angiografski i klinički ishodi bolesnika. Prema rezultatima, između bolesnika s AKS-om i KKS-om nije pronađena statistički značajna razlika u angiografskim ishodima uključujući ponovni infarkt miokarda, restenozu, trombozu, TLR, TVR, PCI druge lezije koronarne arterije, ni kliničkim ishodima koji su podrazumijevali CCS>1, dolazak u hitnu službu, hitnu rehospitalizaciju i smrt. Slijedom toga potvrđena je hipoteza i dokazano kako u kliničkoj praksi nema razlike u ishodima liječenja DCB-om u bolesnika s akutnim, odnosno kroničnim koronarnim sindromom.

6.1. Angiografski ishodi

U prezentiranom istraživanju, gotovo 50% ispitanika podvrgnuto je klinički indiciranoj koronarografiji nakon prosječno 1,01 godine. U većini slučajeva rekoronarografije su bile elektivne, dok su u 10,78% one bile hitne. Od 399 bolesnika u njih 3 (0,75%) je došlo do tromboze, bez značajne razlike između grupa (AKS vs KKS, 1,05% vs 0,48%). Slični rezultati pokazani su i u ranijim registrima gdje je stopa tromboze bila 0,1% i 0,6% (24,46). Značajna restenoza na mjestu PTCA DCB-om zabilježena je u 6,52%, s posljedičnim PCI ciljane lezije u 25 (6,27%) bolesnika, nešto više u slučaju elektivne naspram hitne PCI (6,70% vs 5,79%, $p=0,71$), ali bez statistički značajne razlike. Do sada je objavljeno samo jedno istraživanje koje je uspoređivalo primjenu DCB-a u AKS-u i KKS-u. Uskela i suradnici nisu utvrdili statistički značajnu razliku TLR nakon 24 mjeseca, iako je njihova bila nešto viša u slučaju AKS-a (4,7%) nego u KKS-u (1,4%) te je ukupno iznosila 3,1% (36). Moguće objašnjenje za apsolutno nižu incidenciju restenoze u AKS-u u provedenom istraživanju je značajno češća terapija tikagrelorom, kao potentnijim P2Y₁₂ inhibitorom, što je u skladu s

važećim smjernicama (47). Stopa TLR u bolesnika sa STEMI-em prema podacima iz literature iznosila je u dvije studije 3% unutar 9 mjeseci odnosno godinu dana (41,44) te 15% u DEB AMI studiji nakon godine dana praćenja (39). Suprotno tome dvije studije nisu imale niti jednu TLR, što možda objašnjava kratki period praćenja od 30 dana te 6 mjeseci (42,43). Scheller i suradnici u svom istraživanju na NSTEMI bolesnicima imali su TLR u 1,2% slučajeva nakon 9 mjeseci praćenja (45). U bolesnika s KKS-om TLR u malim krvnim žilama iznosio je 3,6% nakon 9 mjeseci praćenja te u BELLO studiji 4,4% nakon 6 mjeseci praćenja, a nakon 3 godine 6,7% (24 - 26). U bifurkacijskim lezijama potreba za TLR iznosila je 7,7% nakon 4 mjeseca praćenja (29), dok je u drugoj studiji bila 1,6% nakon 9 mjeseci (33).

Prema SeQuent Please registru na 2234 lezije TLR je iznosila 5,2% nakon 9 mjeseci praćenja, a u studiju su bili uključeni pacijenti sa ISR-om i novonastalim lezijama (46). U studij samo na bolesnicima sa ISR nakon 3 godine praćenja TLR je bio 15,6% (20).

Iz prezentiranih podataka, vidljiv je relativno veliki raspon incidencija TLR koji prvenstveno ovisi o indikacijama za DCB, hitnosti zahvata i vremenu praćenja. S obzirom da se većina navedenih istraživanja bavi samo određenom (sub)populacijom bolesnika, opisane rezultate ne možemo direktno uspoređivati s prikazanima u ovom istraživanju gdje su uspoređivani svi bolesnici kojima je učinjen PCI s DCB-om neovisno o indikaciji. Ipak, prikazani rezultati ukazuju na sigurnu primjenu DCB-a u svakodnevnoj praksi te potreba za TLR od 6,27% nakon godine dana otprilike odgovara onoj iz spomenutog registra gdje su uključene sve indikacije za PCI, ali s kraćim vremenom praćenja od 9 mjeseci (46). Nadalje, u provedenom istraživanju, visoki je udio bolesnika tretiranih DCB-om zbog ISR, njih 118 (29,57%).

6.2. Klinički ishodi

Kliničko praćenje bilo je dostupno je 76,08% ispitanika. Osim u spomenutoj niskoj prevalenciji TLR-a, uspješnost PCI DCB-om očituje se i u redukciji anginoznih tegoba

ustanovljenoj u periodu praćenja. Tako je nakon prosječno 2 godine, ukupno 21,7% ispitanika imalo simptomatsku anginu definiranu kao CCS status > 1. To je posebno izraženo u skupini elektivnih bolesnika gdje se značajno smanjila incidencija simptomatske angine u odnosu na onu prije PCI.

Usporedbom smrtnosti u AKS-u i KKS-u nije pronađena značajna razlika (AKS 1,26% vs KKS 3,14%, $p=0,25$), te je ukupna smrtnost tijekom kliničkog praćenja od $2,20 \pm 1,99$ godine iznosila 2,20%. Uskela i suradnici su u svom istraživanju utvrdili povišenu smrtnost u bolesnika s AKS-om naspram onih s KKS-om (8,3% vs 4,2%, $p=0,005$), te je ukupna smrtnost nakon 2 godine praćenja iznosila 6,4% (36). Slične rezultate objavile su studije na samo STEMI bolesnicima, gdje je smrtnost nakon 30 dana te nakon godinu dana iznosila od 2% do 4,5% (39,41,42). Za razliku od navedenih rezultata dvije studije nakon praćenja od 6 te 9 mjeseci nisu imale niti jedan smrtni slučaj (43,44). U bolesnika sa NSTEMI-em sveukupna smrtnost iznosila je 4,7% nakon 9 mjeseci (45). Smrtnost bolesnika s KKS-om kretala se u nekoliko studija u rasponu od 1% do 7,8% (20,26,27,35,46), dok u nekih nije zabilježen smrtni slučaj unutar perioda od 9 mjeseci (24,33). Relativno niska smrtnost u ispitivanom istraživanju je moguće uzrokovana samim probirom bolesnika kojima je učinjen PCI DCB-om. Nadalje, obzirom da se radi o retrospektivnoj analizi za gotovo 24 % bolesnika nije bio dostupan podatak o kliničkom praćenju te je moguće da je dio njih preminuo što posljedično dovodi do lažno niske smrtnosti.

6.3. SEKUNDARNI CILJEVI

6.3.1. Usporedba kliničkih karakteristika bolesnika

U provedenom istraživanju ustanovljeno je nekoliko razlika klinički karakteristike između bolesnika koji su se prezentirali s AKS-om i KKS-om. Najznačajnija razlika ustanovljena je u većoj prevalenciji ranijeg infarkta miokarda u bolesnika u KKS skupini s posljedično

značajno češćim ranije učinjenim PCI. Navedeno je najvjerojatnije uzrokovano činjenicom da su se nekritične stenoze rješavale u drugom aktu, kad su bolesnici bili ponovo naručeni na PCI što je u skladu s preporukama (3). Navedenim razlogom se može objasniti i razlika u aktivnim pušačima, pretpostavljajući da je dio ispitanika prestao pušiti nakon ustanovljene koronarne bolesti i učinjene PCI. Nadalje, opisana je značajno veća prevalencija fibrilacije atrijske u skupini bolesnika prezentiranih s KKS-om. Za opisanu razliku nije jasno ustanovljen uzrok, te zahtjeva daljnja istraživanja, koja sad nisu učinjena budući da to nije bio primarni cilj ispitivanja.

U ostalim uspoređivanim varijablama nije bilo ustanovljenih značajnih razlika. U obje skupine zabilježena je vrlo visoka prevalencija, više od 75%, poznatih rizičnih faktora za koronarnu bolest kao što su arterijska hipertenzija i hiperlipidemija (48). Također je ustanovljeno da je gotovo polovica bolesnika imala pozitivnu obiteljsku anamnezu, te da je njih gotovo trećina imala poznatu šećernu bolest što je u skladu s ranije objavljenim registrima (49).

6.3.2. Usporedba medikamentne terapije između bolesnika s AKS-om i KKS-om

Između bolesnika s AKS-om i KKS-om ustanovljene su dvije značajne razlike u medikamentnoj terapiji. Prva je da su bolesnici s AKS-om bili značajno češće liječeni tikagrelorom kao potentnijim P2Y₁₂ inhibitorom, što je u skladu s istraživanjima i važećim smjernicama (49,50). Druga razlika je u značajno češćem propisivanju antiishemijske terapije (trimetazidin ili ranolazin) u bolesnika s KKS-om. Posljednja je vjerojatno uzrokovana činjenicom da je u toj skupini bolesnika pokušano liječenje svim medikamentnim mogućnostima prije nego što je učinjen PCI.

U ukupnom uzorku je zabilježen visok postotak propisivanja takozvane optimalne medikamentne kardioprotektivne terapije. Tako je 97,5% bolesnika uzimalo statine, 86,72% blokatore beta adrenergičkih receptora te 87,97% ACEi/ARB/ARNI. Navedeni podaci

ukazuju na češće propisivanje navedenih lijekova u usporedbi s nedavnom objavljenim europskim registrom bolesnika s poznatom koronarnom bolesti (49).

6.3.3. Usporedba angiografskih karakteristika između bolesnika s AKS-om i KKS-om

Između uspoređivanih skupina nije ustanovljena značajna razlika u obimu koronarne bolesti. Ipak, bolesnici s AKS-om su imali češće bifurkacijske stenoze (tako definirane od strane operatera). Do sada nije opisana ovakva povezanost. Moguće je da se radi o jednoj od vrsti systemske greške („*bias*“) u vidu da su operateri bili skloniji u hitnim stanjima koristiti DCB u ogranku, dok u KKS-u nisu koristili niti jednu tehniku spašavanja ogranka, pritom ne definirajući stenozu kao bifurkacijsku, vjerujući da neće biti potrebna intervencija u manje bitnoj arteriji. Opažena opservacija zahtjeva daljnja istraživanja.

6.3.4. Usporedba proceduralnih parametara između bolesnika s AKS-om i KKS-om

Uspoređujući proceduralne razlike između skupina nisu ustanovljene značajne razlike, osim značajno češće neplanirane ugradnje dodatnog stenta („*bailout PCI*“) u AKS skupini. Ukupno govoreći, dodatna implantacija stenta bila je potrebna u 6,52% svih slučajeva, uglavnom zbog disekcije koronarnih arterija. Ti rezultati su u skladu s dosadašnjih istraživanjima, gdje se stopa dodatne implantacije stenta kretala u rasponu između 2% i 18%, te je češća u bolesnika tretiranih DCB-om u hitnim stanjima (24,35,36,44–46).

6.4. Ograničenja istraživanja

Kao najveće ograničenje istraživanja izdvaja se njegov retrospektivni dizajn s posljedičnim nedostatkom jasno definiranog angiografskog i kliničkog praćenja. Budući da nisu postojale jasne preporuke kome je i kada indicirana rekoronarografija, moguća je sustavna greška prilikom indiciranja iste - indikacije su se mijenjale s vremenom i operaterima. Sljedeći nedostatak je činjenica da nedostaju klinički podaci za gotovo 24% bolesnika. Ipak, u analizi

ishoda je kao apsolutan broju uzeti samo broj bolesnika kod kojih je provedeno praćenje, čime se navedeno ograničenja parcijalno atenuiralo. Kao posljednji nedostatak izdvaja se nemogućnost određivanja postotka uspjeha PCI s DCB-om, budući da je iz baze podataka moguće izvaditi samo one bolesnike kojima je učinjena PTCA s barem jednim DCB-om. Drugim riječima, oni bolesnici kod kojih se eventualno planirala PCI s DCB-om, ali se zbog iste odustalo uslijed komplikacija pripremanja arterije (te DCB nije iskorišten) nisu obuhvaćeni u ovom istraživanju.

7. ZAKLJUČCI

1. PCI koristeći DCB pokazao se sigurnim i uspješnim u liječenju AKS-a i KKS-a s potrebom za TLR u 6,27% slučajeva i smrtnosti od 2,20%.
2. U angiografskim i kliničkim ishodima liječenja DCB-om nakon AKS-a odnosno KKS-a nije nađena statistički značajna razlika.
3. DCB u bolesnika s KKS-om dovodi do statistički značajnog smanjenja simptoma angine pektoris prema CCS skali ($p < 0,001$).
4. Muški spol, fibrilacija atrijska, prijašnji infarkt miokarda i prijašnji PCI bili su zastupljeni u KKS-u, dok su bolesnici s AKS-om češće bili pušači.
5. Bolesnicima u AKS skupini češće je propisan potentniji P2Y₁₂ inhibitor - tikagrelor, dok je bolesnicima u KKS skupini značajno češće propisana antiishemijska terapija.
6. U KKS-u češće je pristupljeno radijalnim putem, a u AKS-u je bila češća potreba za dodatnom ugradnjom stenta te su bolesnici imali značajno više bifurkacijskih lezija.
7. Imajući u vidu da je ovo retrospektivno istraživanje, za potvrdu ovih rezultata potrebno je provesti randomizirano kliničko ispitivanje koje uspoređuje DCB s DES-om novije generacije.

8. ZAHVALE

Zahvaljujem mentoru doc. dr. sc. Jošku Bulumu na pruženoj prilici, stručnom vodstvu, savjetima i pomoći pri izradi ovog diplomskog rada.

Najljepše hvala Zvonimiru Ostojiću, dr.med. na uloženom trudu, strpljenju, korisnim savjetima i nesebičnoj pomoći pri izradi ovog rada.

Zahvaljujem se svojoj obitelji i prijateljima na neiscrpnj potpori tijekom cijeloga školovanja.

9. LITERATURA

1. Iqbal J, Gunn J, Serruys PW. Coronary stents: Historical development, current status and future directions. *Br Med Bull*. 2013;106(1):193–211.
2. Mann DL, Zipes DP, Libby P, Bonow RO. Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine. 10th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2014.
3. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J*. 2019;40(2):87–165.
4. Ford TJ, Corcoran D, Berry C. Stable coronary syndromes: Pathophysiology, diagnostic advances and therapeutic need. *Heart*. 2018;104(4):284–92.
5. Knuuti J, Wijns W, Achenbach S, Agewall S, Barbato E, Bax JJ, et al. 2019 ESC guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2020;41(3):407–77.
6. Mueller RL, Sanborn TA. The history of interventional cardiology: Cardiac catheterization, angioplasty, and related interventions. *Am Heart J*. 1995;129(1):146–72.
7. Grech ED. Percutaneous coronary intervention I : History and development History of myocardial revascularisation Developments in percutaneous intervention. *Br Med J*. 2003;326:1080–2.
8. Schömig A, Neumann FJ, Kastrati A, Schühlen H, Blasini R, Hadamitzky M, et al. A randomized comparison of antiplatelet and anticoagulant therapy after the placement of coronary-artery stents. *N Engl J Med*. 1996;334(17):1084–9.
9. Byrne RA, Joner M, Kastrati A. Stent thrombosis and restenosis: What have we learned and where are we going? the Andreas Grüntzig Lecture ESC 2014. *Eur Heart J*. 2015;36(47):3320–31.
10. Ramakrishna CD, Dave BA, Kothavade PS, Joshi KJ, Thakkar AS. Basic concepts and clinical outcomes of drug-eluting balloons for treatment of coronary artery disease: An overview. *J Clin Diagnostic Res*. 2017;11(6):OE01–4.
11. Picard F, Doucet S, Asgar AW. Contemporary use of drug-coated balloons in coronary artery disease: Where are we now? *Arch Cardiovasc Dis*. 2017;110(4):259–72.
12. Kleber FX, Rittger H, Bonaventura K, Zeymer U, Wöhrle J, Jeger R, et al. Drug-coated balloons for treatment of coronary artery disease: Updated recommendations from a

- consensus group. *Clin Res Cardiol*. 2013;102(11):785–97.
13. Bukka M, Rednam PJ, Sinha M. Drug Eluting Balloon: Design, Technology and Clinical Aspects. *Biomed Mater*. 2018;13(3).
 14. Scheller B, Hehrlein C, Bocksch W, Rutsch W, Haghi D, Dietz U, et al. Treatment of Coronary In-Stent Restenosis with a Paclitaxel-Coated Balloon Catheter. *JACC Cardiovasc Interv*. 2006;335(20):2113–24.
 15. Scheller B, Hehrlein C, Bocksch W, Rutsch W, Haghi D, Dietz U, et al. Two year follow-up after treatment of coronary in-stent restenosis with a paclitaxel-coated balloon catheter. *Clin Res Cardiol*. 2008;97(10):773–81.
 16. 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 catheter. *JACC Cardiovasc Interv*. 2012;5(3):323–30.
 17. 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(23):2986–94.
 18. Byrne RA, Neumann FJ, Mehilli J, Piniček S, Wolff B, Tiroch K, et al. 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. *Lancet*. 2013;381(9865):461–7.
 19. Alfonso F, Pérez-Vizcayno MJ, Cárdenas A, García Del Blanco B, Seidelberger B, Iñiguez A, et al. A randomized comparison of drug-eluting balloon versus everolimus-eluting stent in patients with bare-metal stent-in-stent restenosis: The RIBS V clinical trial (restenosis intra-stent of bare metal stents: Paclitaxel-eluting balloon vs. everolimus-elutin. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(14):1378–86.
 20. Alfonso F, Pérez-Vizcayno MJ, Cuesta J, García del Blanco B, García-Touchard A, López-Mínguez JR, et al. 3-Year Clinical Follow-Up of the RIBS IV Clinical Trial: A Prospective Randomized Study of Drug-Eluting Balloons Versus Everolimus-Eluting Stents in Patients With In-Stent Restenosis in Coronary Arteries Previously Treated With Drug-Eluting Stents. *JACC Cardiovasc Interv*. 2018;11(10):981–91.
 21. Alfonso F, Pérez-Vizcayno MJ, Cárdenas A, García Del Blanco B, García-Touchard A, López-Mínguez JR, et al. A Prospective Randomized Trial of Drug-Eluting Balloons Versus Everolimus-Eluting Stents in Patients with In-Stent Restenosis of Drug-Eluting Stents the RIBS IV Randomized Clinical Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(1):23–33.
 22. Kufner S, Joner M, Schneider S, Tölg R, Zrenner B, Repp J, et al. Neointimal

- Modification With Scoring Balloon and Efficacy of Drug-Coated Balloon Therapy in Patients With Restenosis in Drug-Eluting Coronary Stents: A Randomized Controlled Trial. *JACC Cardiovasc Interv.* 2017;10(13):1332–40.
23. 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):620–8.
 24. Zeymer U, Waliszewski M, Spiecker M, Gastmann O, Faurie B, Ferrari M, et al. Prospective “real world” registry for the use of the “PCB only” strategy in small vessel de novo lesions. *Heart.* 2014;100(4):311–6.
 25. 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):2473–80.
 26. Latib A, Ruparelia N, Menozzi A, Castriota F, Micari A, Cremonesi A, et al. 3-Year Follow-Up of the Balloon Elution and Late Loss Optimization Study (BELLO). *JACC Cardiovasc Interv.* 2015;8(8):1132–4.
 27. Jeger R V., Farah A, Ohlow MA, Mangner N, Möbius-Winkler S, Leibundgut G, et al. Drug-coated balloons for small coronary artery disease (BASKET-SMALL 2): an open-label randomised non-inferiority trial. *Lancet.* 2018;392(10150):849–56.
 28. 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:K61–5.
 29. Schulz A, Hauschild T, Kleber FX. Treatment of coronary de novo bifurcation lesions with DCB only strategy. *Clin Res Cardiol.* 2014;103(6):451–6.
 30. Worthley S, Hendriks R, Worthley M, Whelan A, Walters DL, Whitbourn R, et al. Paclitaxel-eluting balloon and everolimus-eluting stent for provisional stenting of coronary bifurcations: 12-month results of the multicenter BIOLUX-I study. *Cardiovasc Revascularization Med.* 2015;16(7):413–7.
 31. Stella PR, Belkacemi A, Dubois C, Nathoe H, Dens J, Naber C, et al. A multicenter randomized comparison of drug-eluting balloon plus bare-metal stent versus bare-metal stent versus drug-eluting stent in bifurcation lesions treated with a single-stenting technique: Six-month angiographic and 12-month clinical results of th. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2012;80(7):1138–46.

32. Mínguez JRL, Asensio JMN, Vecino LJD, Sandoval J, Romany S, Romero PM, et al. A prospective randomised study of the paclitaxel-coated balloon catheter in bifurcated coronary lesions (BABILON Trial): 24-month clinical and angiographic results. *EuroIntervention*. 2014;10(1):50–7.
33. Kleber FX, Rittger H, Ludwig J, Schulz A, Mathey DG, Boxberger M, et al. Drug eluting balloons as stand alone procedure for coronary bifurcational lesions: results of the randomized multicenter PEPCAD-BIF trial. *Clin Res Cardiol*. 2016;105(7):613–21.
34. Jing Q, Zhao X, Han Y, Gao L, Zheng Y, Li Z, et al. A drug-eluting Balloon for the treatment of coronary bifurcation lesions in the side branch : a prospective multicenter randomized (BEYOND) clinical trial in China. *Chin Med J (Engl)*. 2020;133(8):899–908.
35. Rissanen TT, Uskela S, Eränen J, Mäntylä P, Olli A, Romppanen H, et al. Drug-coated balloon for treatment of de-novo coronary artery lesions in patients with high bleeding risk (DEBUT): a single-blind, randomised, non-inferiority trial. *Lancet*. 2019;394(10194):230–9.
36. Uskela S, Kärkkäinen JM, Eränen J, Siljander A, Mäntylä P, Mustonen J, et al. Percutaneous coronary intervention with drug-coated balloon-only strategy in stable coronary artery disease and in acute coronary syndromes: An all-comers registry study. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2019;93(5):893–900.
37. Attizzani GF, Capodanno D, Ohno Y, Tamburino C. Mechanisms, pathophysiology, and clinical aspects of incomplete stent apposition. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(14):1355–67.
38. 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 p. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59(25):2327–37.
39. Nijhoff F, Agostoni P, Belkacemi A, Nathoe HM, Voskuil M, Samim M, et al. Primary percutaneous coronary intervention by drug-eluting balloon angioplasty: The nonrandomized fourth arm of the DEB-AMI (drug-eluting balloon in ST-segment elevation myocardial infarction) trial. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2015;86:S34–44.
40. Besic KM, Strozzi M, Margetic E, Bulum J, Kolaric B. Drug-eluting balloons in patients with non-ST elevation acute coronary syndrome. *J Cardiol*. 2015;65(3):203–7.
41. Vos NS, Dirksen MT, Vink MA, Van Nooijen FC, Amoroso G, Herrman JPR, et al.

- Safety and feasibility of a PAclitaxel-eluting balloon angioplasty in Primary Percutaneous coronary intervention in Amsterdam (PAPPA): One-year clinical outcome of a pilot study. *EuroIntervention*. 2014;10(5):584–90.
42. Ho HH. Preliminary experience with drug-coated balloon angioplasty in primary percutaneous coronary intervention. *World J Cardiol*. 2015;7(6):311.
 43. Gobić D, Tomulić V, Lulić D, Židan D, Brusich S, Jakljević T, et al. Drug-Coated Balloon Versus Drug-Eluting Stent in Primary Percutaneous Coronary Intervention: A Feasibility Study. *Am J Med Sci*. 2017;354(6):553–60.
 44. Vos NS, Fagel ND, Amoroso G, Herrman JPR, Patterson MS, Piers LH, et al. Paclitaxel-Coated Balloon Angioplasty Versus Drug-Eluting Stent in Acute Myocardial Infarction: The REVELATION Randomized Trial. *JACC Cardiovasc Interv*. 2019;12(17):1691–9.
 45. Scheller B, Ohlow M-A, Ewen S, Kische S, Rudolph TK, Clever YP, et al. Randomized Comparison of Bare Metal or Drug-Eluting Stent versus Drug Coated Balloon in Non-ST-Elevation Myocardial Infarction - PEPCAD NSTEMI. *EuroIntervention*. 2020;15:1527–33.
 46. Wöhrle J, Zadura M, Möbius-Winkler S, Leschke M, Opitz 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):1733–8.
 47. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, Collet JP, Costa F, Jeppsson A, et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS. *Eur J Cardio-thoracic Surg*. 2018;39(3):213–60.
 48. Kannel WB. Hypertension and other risk factors in coronary heart disease. *Am Heart J*. 1987;114:918–25.
 49. Kotseva K, De Backer G, De Bacquer D, Rydén L, Hoes A, Grobbee D, et al. Lifestyle and impact on cardiovascular risk factor control in coronary patients across 27 countries: Results from the European Society of Cardiology ESC-EORP EUROASPIRE V registry. *Eur J Prev Cardiol*. 2019;26(8):824–35.
 50. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, et al. Ticagrelor versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes Lars. *N Engl J Med*. 2009;361:1045–57.

10. ŽIVOTOPIS

Klara Klarić rođena je 30. kolovoza 1995. godine u Zagrebu. Završila je Osnovnu školu Braća Ribar i Glazbenu školu Fran Lhotka u Sisku. Srednjoškolsko obrazovanje nastavlja u Zagrebu u V. gimnaziji - informatički smjer, koju završava 2014. godine te upisuje Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu.

Tijekom studija bila je tri godine demonstrator na Katedri za anatomiju. 2018. godine postaje članom studentske udruge StEPP (Studentska Ekipe Prve Pomoći) koja djeluje pri Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu. Sa StEPP-om je imala prilike sudjelovati u brojnim edukacijama iz područja hitne medicine namijenjenim studentima medicine i stomatologije te u provedbi nacionalne javnozdravstvene kampanje Oživi me. U akademskoj godini 2017./2018. dobitnica je Rektorove nagrade za društveno koristan rad u akademskoj i široj zajednici za humanitarnu akciju Medicinari velikog srca. Od 2018. članica je ISACS-CT (*International Survey of Acute Coronary Syndrome - Transitional Countries*) tima KBC Zagreb s kojim je u akademskoj godini 2018./2019. nagrađena Rektorovom nagradom.

Pjeva u zboru Stomatološkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu - Zubor i u slobodno vrijeme voli planinariti.