



Razvoj perkutane koronarne intervencije: preteklost, sedanost, prihodnost

The evolution of percutaneous coronary intervention: past, present, future

Tadej Žlahtič, Luka Vitez, Matjaž Bunc

Izvleček

Od prve koronarne angioplastike leta 1977 preko femoralnega pristopa je intervencijska kardiologija drastično spremenila zdravljenje ishemične bolezni srca. Prvotna perkutana transluminalna angioplastika z uporabo navadnih balonskih katetrov je sčasoma postala le pomožna tehnika za pripravo žilne spremembe in optimiziranje vstavljene žilne opornice. S pojavom navadnih žilnih opornic smo izboljšali rezultate na račun zmanjšane elastičnosti, poškodbe in konstriktivnega remodeliranja koronarnih arterij, z razvojem antiagregacijske terapije pa dosegli manjše število tromboz v žilnih opornicah. Ob nadaljnjih raziskavah neointimalne hiperplazije so se pojavile metode za lokalno apliciranje antiproliferacijskih zdravil. Razvile so se z zdravili prevlečene opornice, ki so leta 2019 postale novi zlati standard. Ob uporabi modernejših materialov so poskrbele za izboljšanje rezultatov na račun zmanjšanja neointimalne hiperplazije in števila zapletov. A kljub temu so še vedno tujek v žilni steni, ki spodbuja kronično vnetje, neoaterosklerozo, s tem pa restenozo ter zelo pozne pojave tromboze. To spoznanje zadnja leta vodi v razvijanje tehnik, ki bi za sabo pustile čim manj tujega materiala oziroma bi bil le-ta čim bolj biološko kompatibilen. Ob razvoju razgradljivih žilnih opornic so ena obetajočih terapevtskih možnosti z zdravili prevlečeni balonski katetri, ki razširijo žilno svetlino in lokalno aplicirajo antiproliferativno zdravilo na samo mesto spremembe brez uporabe opornice, ki bi ostala v žilni steni in spodbujala vnetje.

Abstract

Interventional cardiology has, from the first femoral coronary angioplasty in year 1977, significantly improved therapy of ischaemic heart disease. During this time, plain old balloon angiography has transformed into an adjunctive method of target lesion preparation and optimization. The development of bare metal stents has improved outcomes by reducing elastic recoil, injury and constrictive remodelling of coronary arteries. Further, the evolution of antiaggregation therapy has reduced the incidence of stent thrombosis. Even though accomplishments were significant, new challenges have emerged. Clinical studies have indicated the importance of neointimal hyperplasia in in-stent restenosis and showed us possible pharmacological targets. This led to the development of modern drug-eluting stents with the use of

Klinični oddelek za kardiologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana, Slovenija

Korespondenca / Correspondence: Tadej Žlahtič, e: tadej.zlahtic@gmail.com

Ključne besede: angioplastika; z zdravili prevlečene opornice; koronarne; baloni/trendi; prevlečeni materiali

Key words: angioplasty; drug-eluting stents; coronary; balloon/trends; coated materials

Prispelo / Received: 16. 5. 2020 | **Sprejeto / Accepted:** 16. 9. 2020

Citirajte kot/Cite as: Žlahtič T, Vitez L, Bunc M. Razvoj perkutane koronarne intervencije: preteklost, sedanost, prihodnost. Zdrav Vestn. 2021;90(7–8):420–31. DOI: <https://doi.org/10.6016/ZdravVestn.3084>



Avtorske pravice (c) 2021 Zdravniški Vestnik. To delo je licencirano pod Creative Commons Priznanje avtorstva-Nekomercialno 4.0 mednarodno licenco.

antiproliferative drugs, which further reduced adverse outcomes. However, they still represent an artificial material and thus promote chronic inflammation, neo-atherosclerosis and therefore restenosis and very late stent thrombosis. With this in mind, the latest technological breakthroughs have been intensively focused on the so-called leave-nothing-behind strategies. One of the most promising future therapeutic possibilities, beside bioresorbable stents, is drug eluting balloon. It enables dilatation of coronary arteries and delivery of an antiproliferative drug to the target lesion without the use of scaffold that would promote inflammation and neo-atherosclerosis.

1 Uvod

Začetki kateterizacije srca in s tem intervencijske kardiologije segajo v leto 1711, ko je Stephen Hales pri konju prvi izmeril krvne tlake v prekatih srca. Z nadaljnjim razvojem fiziologije, kateterizacijskih metod in z njo povezanih tehnologij je intervencijska kardiologija doživela svoj razcvet v 20. stoletju. Že v prvi polovici so, po prvih uspešnih kateterizacijah desnega srca, ugotovili pomembnost in možni potencial novo odkrite metode. Na ta račun so leta 1956 podelili tudi Nobelovo nagrado za področje fiziologije in medicine (Cournand, Richards in Forssmann). Naslednja pomembna prelomnica je bila v letu 1967 prvič opravljena koronarna angiografija preko femoralnega pristopa (1). Kateterizacijske metode so nato drastično spremenile zdravljenje in diagnosticiranje ishemične bolezni srca. Na slovenskih tleh so prvo urgentno perkutano koronarno revaskularizacijo izvedli leta 1989 pri bolniku z akutnim miokardnim infarktoma z elevacijo ST veznice (2). Z razvojem metode in pomembnih prednostih pred tedanjo uporabljeno sistemsko trombolizo se je perkutana koronarna intervencija uveljavila tudi v Sloveniji. Tako je Univerzitetni klinični center Ljubljana leta 2000 uvedel neprekinjeno intervencijsko službo za zagotavljanje 24-urnega 7-dnevnega dostopa do urgentnega diagnosticiranja in zdravljenja akutnega koronarnega sindroma (2,3). Kljub naglemu in uspešnemu napredku pa smo tudi zdaj že priča novim izboljšavam in razvoju. Novejši materiali, zdravila in privlačne tehnike omogočajo popravljanje in ohranjanje zadovoljivega pretoka skozi koronarno žilje z minimalno invazivnostjo ter brez trajne vstavitve umetnih materialov. Te postopke tuja literatura poimenuje z izrazom tehnika »*leave nothing behind*«.

Članek bo predstavil razvoj dosedanjih metod pri perkutani koronarni intervenciji (PCI). Preko perkutane transluminalne angioplastike z uporabo navadnih balonov (POBA), z navadnimi žilnimi opornicami (BMS) in z zdravili prevlečenimi opornicami (DES) bomo prikazali smiselnost razvijanja in uporabe z zdravili prevlečenih balonov (DEB).

2 Perkutana transluminalna angioplastika z uporabo navadnih balonov

Hiter razvoj PCI se je začel leta 1977, ko sta Grüentzig in Myler opravila prvo perkutano angioplastiko z uporabo navadnega balonskega katetra (1,4,5). Sprva nekompliantni balonski katetri, uporabni le s sorazmerno nizkimi tlaki, so se v naslednjih desetih letih, ob hkratnem razvoju dostavnih metod, precej spremenili.

POBA uporablja kompliantne oz. semikompliantne ali nekompliantne balonske elemente za razrešitve žilne stenoze. Delujejo tako, da s tlakom povzročijo čezmerno raztezanje žilne stene, ob tem pa pride do iatrogenih mikro- in makrodisekcij (6). Prav ta mehanizem pa je bil tudi razlog za številne omejitve. Ob razširitvi se je v 3 – 8 % poškodoval endotel in pojavile disekcije z akutno trombotično zaporo; če pa ni bilo disekcij, pa so v 5 – 10 % beležili subakutne zapore zaradi elastičnega odsunka žile (*angl.* elastic recoil). Ta je nastal po prenehanju delovanja sil balona brez poškodbe na žilni steni. Prav tako je ob poškodbah žilne stene nastala nekroza gladkomišičnih celic medije, kar je spodbudilo njihovo proliferacijo in migracijo v intimo (neointimalna hiperplazija). To je v prvih šestih mesecih po posegu privedlo do pogostih restenoz (30 – 50 % angiografsko ugotovljenih restenoz) (4,6,7). Kasneje se je z uporabo znotrajžilne ultrazvočne preiskave ugotovilo, da k restenozni ni prispevala samo neointimalna hiperplazija, ampak tudi negativno žilno remodeliramo na račun fibroze (6,8). Vsi ti zapleti in njihovo pogosto predstavljanje v strokovni javnosti so spodbudili k iskanju novih rešitev za zmanjšanje tako zgodnjih kot poznih zapletov.

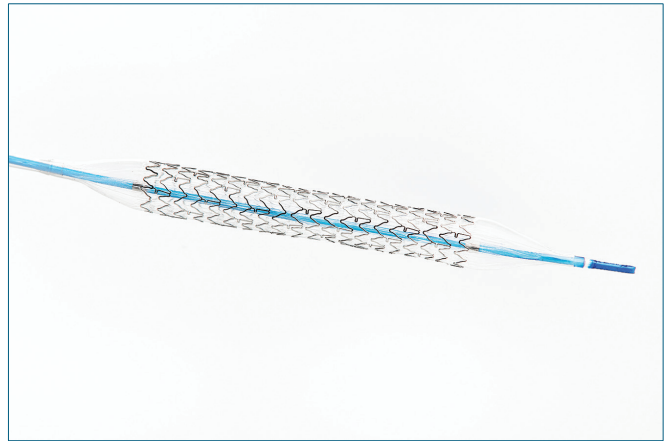
Trenutno poznamo številne kompliantne, semikompliantne in nekompliantne balonske katetre različnih dolžin, premerov in tlačnih obremenitev. Semikompliantni in kompliantni balonski katetri (Slika 1) s povečavo tlaka povečajo svojo prostornino. Nominalne premere dosežejo ob tlaku, ki ga opredeli proizvajalec. Ob povečanju tlaka nad nominalnim pa se kontinuirano širijo. Ob tem pa so sile na žilno steno zaradi podajnosti balonskega elementa neenakomerno razporejene. Nekompliantni balonski katetri se razpenjajo



Slika 1: Europa Ultra semikompliantni balon (Rontis medical, Zug, Švica). V razpetem (spodaj) in zloženem stanju (zgoraj). Slike iz lastnega arhiva.

enakomerneje, njihov premer se sorazmerno malo povečuje s povečevanjem nad nominalnim tlakom, sile pa so ob širjenju enakomerno razporejene po zožitvi (5). Ob klasični POBA pa so se za znižanje števil zapletov in za zdravljenje trših sprememb razvili tudi balonski katetri s površinskimi kovinskimi ali plastičnimi elementi, ki ob razpenjanju tarčno aplicirajo sile in omogočijo nadzorovano poškodbo žile. Balonski katetri z mikrorezili (*angl.* cutting balloon) pa to izvedejo z rezi žilne stene. To omogoči širitev žile z manjšimi tlaki, bolj nadzorovano disekcijo in tako manjšo poškodbo. Rezultat je manjši vnetni in proliferacijski odziv v žilni steni. Podoben mehanizem s tarčno aplikacijo sil imajo tudi balonski katetri z nitinolskimi ali najlonskimi elementi (*angl.* scoring balloon). Žal v študijah niso pokazali zmanjšanja restenoz in večjih kliničnih prednosti pred klasično POBA (5,9). Svoje mesto so si pridobili predvsem pri razreševanju kalciniranih sprememb, pri katerih pa jih je v zadnjih letih prehitel razvoj znotrajžilne litotripsije s balonskimi katetri Shockwave (Shockwave Medical Inc., Fremont, Kalifornija, ZDA). V grobem lahko govorimo o nadgradnji tehnike POBA z električnimi elementi v balonu okoli nosilnega sistema. Te ob priklopu na zunanjo enoto napajalnika ustvarijo električni pulz, ki uplini tekočino v balonu. Ob tem nastali mikroskopski mehurčki ustvarijo tlačni val. Ta se v trdnih snoveh širi z višjo hitrostjo kot v mehkih, kar je razlog, da se kalcinirane spremembe lomijo postopno (10,11). Varnost metode sta prikazali študiji DISRUPT CAD I in II, trenutno pa poteka še študija DISRUPT CAD III (12).

Sedanja uporaba POBA se omejuje predvsem na pravo žilne spremembe pred vstavitvijo žilne opornice

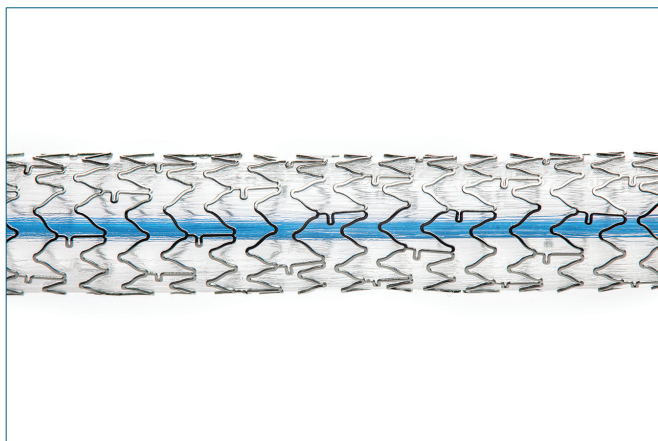


Slika 2: Nosilni balonski kateter z razpetim stentom. Prvotna POBA je omogočila dostavo in razvoj žilnih opornic. Multi-Link Vision BMS (Abbott, Illinois, ZDA). Slike iz lastnega arhiva.

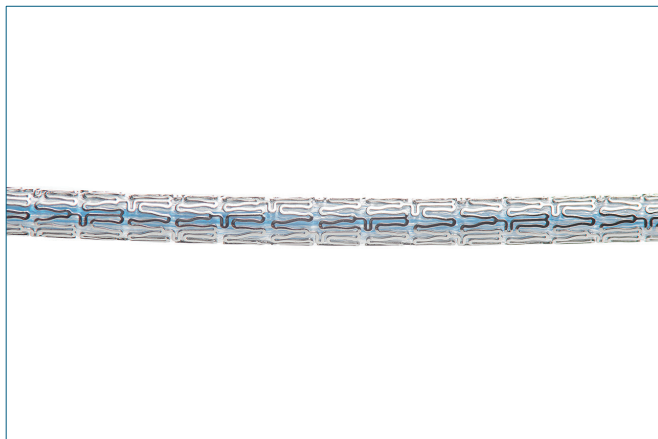
(predilatacija) in optimizacijo vstavljenih žilnih opornic (postdilatacija). Za predilatacijo se večinoma uporabljajo balonski katetri z večjo complianco, medtem ko so pri postdilataciji zaželeni predvsem visokotlačni nekompliantni balonski katetri (6). Ob težavnih kalciniranih spremembah pa pridejo v poštev še napredni balonski katetri z različnimi značilnostmi.

3 Perkutana transluminalna angioplastika z uporabo žilnih opornic

Zaradi sorazmerno velikega števila zapletov pri POBA so se že v naslednjih letih začele pojavljati ideje o kovinskih mrežah, ki bi preprečile žilni odsunek, negativno remodeliranje in ob poškodbah žil zaprle robove disekcij ter s tem zmanjšale število tromboz in restenoz (Slika 2). Nastale so prve BMS iz nerjavečega jekla, ki so bile osnova za kasnejše opornice iz novejših materialov (Tabela 1) in DES (4,13). Prvotno visoke incidence tromboz v opornicah, kar v 25 % primerov znotraj 14 dni po vstavitvi BMS, so se ob razvoju antiagregacijske terapije in z uporabo visokih tlakov ob razpenjanju znižale na manj kot 1 %. Ob tem so ugotavljali boljše angiografske rezultate na račun zmanjšane elastične odsunka žile, zaprtja disekcij in diseciranih plakov ter zmanjšanja restriktivnega remodeliranja koronarnih arterij (5,14). Kot dokaz o učinkovitosti in varnosti nove metode glede na POBA sta bili v sredini 90. let prejšnjega stoletja izvedeni dve veliki revolucionarni študiji, in sicer European Belgium-Netherlands Stent trial (BENESTENT) in North American Stent Restenosis Study (STRESS) (7). BENESTENT je pokazala superiornost BMS v primerjavi s POBA na podlagi boljšega



Slika 3: Multi-Link Vision BMS (Abbott, Illinois, ZDA). Predstavnik opornic z režami lasersko, izrezanimi iz enotne kobalt-kromove cevke z oprto celično geometrijo. Opornica je razpeta na nosilnem balonu. Slike iz lastnega arhiva.



Slika 4: Multi-Link Vision BMS (Abbott, Illinois, ZDA). Nerazpeta opornica na nosilnem balonu. Slike iz lastnega arhiva.

angiografskega rezultata (večja minimalna svetlina ob kontrolni koronarografiji) in manjši incidenci restenoz (delež ponovno ugotovljenih stenoz $\geq 50\%$) (13). Podobno opravljena študija STRESS je tako kot BEN-STENT dokazala superiornost BMS (4,15).

Razvoj je vodil k uporabi novejših, močnejših zlitin iz kobalta in kroma ter platine in kroma, kar je omogočilo izdelavo tanjših struktur z različnimi arhitekturami. Po obliki ogrodja se tako opornice delijo na opornice, podobne navitju (*angl.* coil stents), tubularne mreže (*angl.* tubular mesh stents), tubularne opornice z režami (*angl.* tubular slotted stents) (Sliki 3 in 4) in opornice iz ponavljajočih se oblik oz. modulov (*angl.* modular stents). Navitju podobne opornice se zaradi slabe

odpornosti niso obnesle. Bolje so se odrezale tubularne opornice z režami z višjo odpornostjo na radialne sile na račun slabše prožnosti in dostavnosti na mesto spremembe. Te pa so nadomestile modularne strukture, ki prednjačijo v prožnosti in možnem dostopu do stranskih vej. Prav tako poznamo različne podzvrsti oblik glede na uporabo zaprtih (Sliki 5 in 6) in odprtih celic ter oblik strukturnih elementov opornic na prečnem prerezu (Sliki 3 in 4). Vse to vodi do pomembnih razlik v dostavnosti opornic na mesto tarčne spremembe, v prožnosti in odpornosti na radialne sile. Kljub vsem prizadevanjem in modernejšim oblikam pa je ostala restenoza v področju žilne opornice (*angl.* in-stent restenosis, ISR) pomemben pozni zaplet. Na račun ISR v BMS je bilo opravljenih kar 20 – 40 % vseh PCI (4,7,16-19).

Intervencija z BMS je pomenila velik korak v smeri reševanja zapletov zaradi elastičnega odsunka, poškodbe in strikktivnega remodeliranja koronarnih arterij. Ob tem je razvoj dvojne antiagregacijske terapije poskrbel za zmanjšanje števila tromboz v žilnih opornicah. Ob raziskavah neointimalne hiperplazije in številnih neuspešnih študijah s sistemskimi farmakološkimi agensi, ki so prvotno v modelih *in vitro* in pri živalskih modelih pokazali možna prijemališča za zmanjševanje ISR, se je razvoj strnil na lokalno dostavo antiproliferacijskih zdravil. Razvil se je DES (5,14,20).

4 Perkutana transluminalna angioplastika z uporabo z zdravili prevlečenih žilnih opornic

Prva generacija DES je vsebovala ogrodje, prevlečeno s polimerom, ki je deloval kot rezervoar zdravila paclitaxel (Taxus® žilna opornica), inhibitorja mikrotubulov ali sirolimusa (Cypher® žilna opornica), inhibitorja mTOR. Obe sta bila izbrani zaradi izrazitih antiproliferativnih in protivnetnih lastnosti, ki zmanjšujejo neointimalno proliferacijo (4,14). Študiji SIRIUS in TAXUS sta pokazali varnost DES in manjše potrebe po revaskularizaciji zaradi ISR s statistično pomembnimi rezultati (21,22). Z njihovo nadaljnjo večjo uporabo pa so se pokazale tudi omejitve. Na račun zaviranja proliferacije se je na področju vstavljenega DES podaljšala endotelizacija. Ta pa je ob vnetnem odzivu, alergijski reakciji na uporabljene umetne materiale in neo-aterosklerozi privedla do zelo poznih tromboz žilne opornice. Te so bile vidne tudi po več kot enem letu od njihove vstavitve kljub ustrezni antiagregacijski terapiji (14). Visoka incidenca in umrljivost ob trombozah je zamajala prestol DES v katetrskem laboratoriju. V odgovor se razvili drugo generacijo (Tabela 1) z zdravili everolimus in zotarolimus,



Slika 5: EluNIR Ridaforolimus DES (Medinol, Tel Aviv, Izrael), lasersko izrezan iz ravne plošče kobalt-kroma, prevlečen z elastomerom z ridaforolimusom in nato varjen v cevko z arhitekturo celic WiZeCell (Medinol, Tel Aviv, Izrael), hibrid med odprto ter zaprto celično arhitekturo. Nerazpeta na nosilnem balonu. Slike iz lastnega arhiva.



Slika 6: EluNIR Ridaforolimus DES (Medinol, Tel Aviv, Izrael). Razpeta brez nosilnega balona. Slike iz lastnega arhiva.

obe bolj lipofilni in prodorni v tkivo z manjšo izgubo ob stiku s krvjo. Kovinske osnove so osnovali na podlagi zlitine kobalta in kroma (Sliki 5 in 6) ter platine in kroma. S tem se je, podobno kot pri BMS, zmanjšal premer strukturnih elementov. Z boljšo prožnostjo, lažjo dostavo (Slika 7) in možnostjo dostopa stranskih vej pa je po obliki prevladala modularna opornica odprto-celičnega tipa. Z razvojem prevleke z biokompatibilnim polimerom pa se je še dodatno zmanjšal vnetni odgovor in s tem incidenca poznih tromboz (4,18,19). Z novimi generacijami so DES med letoma 2018 in 2019, med drugimi tudi z objavo novih smernic ESC/EACTS (23), ki so opredelile DES kot prvo izbiro pri zdravljenju obstruktivne koronarne bolezni v vseh razmerah, postale novi zlati standard na račun statistično pomembno boljših



Slika 7: EluNIR Ridaforolimus DES (Medinol, Tel Aviv, Izrael) med razpenjanjem. Vidna kovinska konica na dostavnem sistemu za lažjo dostavo na mesto spremembe. Slike iz lastnega arhiva.

kliničnih izidov v prvem letu po vsaditvi v primerjavi z BMS (24).

Kljub napredku pri razvijanju žilnih opornic te še vedno predstavljajo tujek v žilni steni in tako spodbujajo kronično vnetje, neoaterosklerozo in s tem restenozo ter trombozo več let po vstavitvi. Razvoj se je usmeril v tehnike, ki bi za sabo pustile čim manj tujega materiala oziroma bi le-ta bil čim bolj biološko kompatibilen. Razvili so se DES brez polimerov, ki zdravilo vsebujejo v samem kovinskem ogrodju, DES s polimeri, ki se razgradijo in se tako po približno 6 – 12 mesecih pretvorijo v BMS, ter opornice, ki s protitelesi prevlečeno strukturo privlačijo endotelne progenitorne celice in s tem spodbujajo hitrejšo endotelizacijo (4,5). Hiter razvoj pa se sedaj odvija na vrhu t. i. »leave nothing behind« strategij s popolnoma razgradljivimi DES (BRS). Njihov cilj je sorazmerno kratkotrajna podpora žilni steni v podobni obliki kot DES, ob postopni resorpciji pa ohranitev endotela in vazomotorne funkcije žile v čim bolj fiziološki meri. Narejene so iz ogrodja, sestavljenega iz enega od polimerov (poli-L-laktida, salicilne kisline ali poli-tirozin polikarbonata) ali biološko razgradljive kovine (zlitine magnezija ali železa), nosilca zdravila in antiproliferativnega zdravila. Že omenjeni paclitaxel v razvoju BRS izpodrinjajo novejša zdravila (sirolimus, everolimus, myolimus in novolimus). Žal so trenutna ogrodja BRS poglobitna pomanjkljivost metode in so

tako glavni razlog za to, da se njihova uporaba v klinični praksi odsvetuje (23). Polimeri imajo zaradi manjše moči bistveno večje strukturne elemente, v primerjavi z DES tudi do 240 % debelejša ogrodja (Tabela 1). Ob tem imajo slabšo odpornost na radialne sile, večjo incidenco zlomov in zaradi večje velikosti se jih težje dostavi do tarčne spremembe. Trenutni biološko razgradljivi kovinski tekmeči BRS imajo na račun močnejšega ogrodja tanjšo strukturo, kar bi jim v prihodnje lahko omogočilo prednost pred polimerskimi BRS (18,19,25). Ne glede na to je trenutno najbolj raziskana in komercialno dostopna prav polimerska bioresorbilna žilna opornica BRS ABSORB (Abbott, Illinois, ZDA) iz poli-L-laktida. Opredelila so več metaanaliz, študiji ABSORB II in ABSORB III ter študija registra GHOST-EU. Študije so pokazale trenutno slabše rezultate pri uporabi ABSORB BRS v primerjavi z zadnjo generacijo DES (XIENCE, Abbott, DES iz zlitine kobalt-krom in z everolimusom), a pričakuje se, da bodo z napredkom razvoja, materialov in tehnik BRS premagale DES (18,19,26,27).

Z razvojem in pregledom prej opisanih metod revaskularizacije želimo prikazati razvoj in smiselnost napredka v smeri t.i. tehnik »leave nothing behind«. Prav ta miselnost je tudi ena vodilnih idej za tehnologijo balonov, prevlečenih z zdravili.

5 Perkutana transluminalna angioplastika z uporabo z zdravili prevlečenimi baloni

DEB je sestavljen iz balona, nosilca zdravila in antiproliferativnega zdravila. Na trgu se je pojavil prvič leta 2009, da bi lokalno aplicirali antiproliferativno zdravilo na mesto spremembe brez opornice, ki bi ostala v žilni steni in spodbujala vnetje. Ker ni opornice, je DEB manjši in tako uporabnejši na manjših vejah koronarnega žilja, ob turtuoznih arterijah, bifurkacijskih in dolgih kalciniranih sprememb. Zlasti tudi ne more priti do zloma opornice ali njene napačne postavitve (28-31). Uporabljeni baloni so večinoma semikompliantni, ob podaljšanem napihovanju (30 – 60 sekund) pa se antiproliferativno zdravilo ob stiku z žilno steno prenese in vanjo vsrka. Sama aplikacija zdravila je tako hitrejša, v višjih koncentracijah kot pri DES, bolj enakomerna na večjem področju in jo je lažje dostaviti v manjše ali težje dostopne žile (28). Za ustrezno absorpcijo se mora uporabiti lipofilno zdravilo, kar pa je težavno pri prenosu zdravila ob napihovanju. Zaradi hidrofobnosti in stika s krvjo ostane sprijeto z balonom. Težavo so premostili z nosilcem zdravila, ki omogoča prenos učinkovine kljub svoji hidrofobnosti. Prvotni nosilec je bil iopromidom, kasneje pa so v uporabo prišli še urea,

shellac, butiril-triheksil citrat (BTH) in nepolimerski hidrofilni nosilec. Razvili pa so se tudi DEB z dvoslojnim matriksom in brez nosilca (DEB Elutax, Aachen Resonance). Glede na nosilce (Tabela 1) imajo tako t. i. DEB drugačno farmakokinetiko in farmakodinamiko ter različni priporočeni čas napihovanja balona (31,32). Prvo uporabljeno zdravilo je bilo paclitaxel, inhibitor mikrotubulov in s tem inhibitor proliferacije gladkih mišic in fibroblastov v žilni steni, migracije omenjenih celic in levkocitov ter sekrecije ekstracelularnega matriksa. Koncentracija zdravila na površini balona je v večini primerov 2 – 3 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$, ki pa se ob rokovanju in dostavi do mesta spremembe zmanjša. Pri prvotnih nosilcih (iopromid) se je glede na podatke iz študij preneslo okoli 20 % zdravila v žilno steno, 20 % zdravila se je izgubilo ob dostavi pred razpenjanjem, 13 % ga je ostalo vezanega na nosilcu, okoli 47 % pa se je izgubilo v krvni obtok ob ponovnem krčenju balona in njegovi odstranitvi. Pri novejših nosilcih so izgube pomembno manjše. Prav tako kot pri opornicah je tarčno spremembo potrebno prej dilatirati. S tem se ne le poveča premer žile, ampak se tudi povzročijo mikropoškodbe žile, ki omogočijo boljše deponiranje zdravila v intimi in mediji arterije (28,30-33).

O privlačni metodi DEB, ki bi lahko omogočila razrešitev stenoze in z apliciranjem zdravila zmanjšala vnetni odziv in proliferacijo v žilni steni ter bi zaradi odsotnosti tujega materiala izboljšala pozni izid v primerjavi z DES, so opravili številne študije, da bi umestile DEB v zdravljenje koronarne bolezni. Najbolj raziskano mesto DEB je zdravljenje ISR. Prvotne študije so primerjale predvsem starejše strategije zdravljenja, in sicer POBA za ISR v BMS opornicah (32). Večvrednost DEB proti POBA pri ISR so prvič dokazali s študijo PACCATH-ISR. Ta je prikazala prednost DEB s paclitaxelom glede na POBA pri BMS ISR (34). Študija PEP-CAD-DES je prikazala prednost DEB s paclitaxelom proti POBA pri različnih DES ISR (35). Prav tako so nadaljnje študije potrdile superiornost DEB proti POBA pri DES s sirolimusom ISR in BMS ISR (35,36). Ob primerjavi DEB s paclitaxelom z DES s paclitaxelom kot metodi razrešitve ISR so dokazali neinferiornost DEB in sicer v študiji PEPCAD II za paclitaxel DES in BMS ISR, v študiji PEPCAD-China za razreševanje ISR pri različnih tipih DES z zdravili iz skupine mTOR inhibitorjev in v študiji ISAR-DESIRE 3 za ISR pri DES z zdravili iz skupine mTOR inhibitorjev. V slednji so dokazali tudi superiornost DEB in DES s paclitaxelom proti POBA (37-39). Študije so vodile k vključitvi uporabe DEB za zdravljenje ISR v Evropske smernice za revaskularizacijo miokarda s stopnjo priporočila IA (23).

Uporaba DEB v spremembah *de novo* je slabše raziskana. Prospektivna študija Valentines II (40) je opredeljevala drugo generacijo DIOR DEB (Eurocor, Bonn, Nemčija) ob pre-dilataciji s POBA na 103 bolnikih s stabilno ali nestabilno angino pectoris in/ali dokumentirano ishemijsko ugotovljeno spremembo *de novo* s stenozo več kot 50 %. Študija se ni omejila le na anatomske neprivlačna mesta in je tako zajemala tudi spremembe na žilah večjega premera. BMS se je v študiji uporabljal v primeru neustreznega angiografskega rezultata po uporabi POBA in DEB. Glede na rezultate študije so opredelili metodo DEB kot možno alternativo pri bolnikih s kontraindikacijami za uporabo DES (40).

Kljub predstavljeni študiji pa je uporaba DEB v *de novo* nastalih spremembah kontroverzna. Glede na večje metaanalize in študije je DEB predvsem privlačna alternativa DES za razrešitev sprememb *de novo*, ki so nastale na žilah malega premera (28,29,32). To sta prvi raziskali študiji PICCOLETO in BELLO. Slednja je vključevala 182 bolnikov, starejših od 18 let, s stabilno ali nestabilno angino pectoris ali dokumentirano nemo ishemijsko in največ dvema signifikantnima angiografsko ugotovljenima spremembama *de novo*, manj kot 25 mm dolgima, na žili s premerom manj kot 2,8 mm. Bolniki so bili naključno vključeni za zdravljenje z IN.PACT Falcon s paclitaxelom prevlečenim balonom (Medtronic, Inc., Santa Rosa, California) ali z opornico Taxus Liberté, prevlečeno s paclitaxelom (Boston Scientific, Boston, Massachusetts). Vse so se pred tem dilatirale s POBA. Študija je pokazala, da je DEB dobra alternativa uporabi DES pri spremembah v koronarnih arterijah s premerom manj kot 2,8 mm. Pozna izguba svetline žile je bila pri uporabi DEB manjša (razlika 0,21 mm s 95-odstotnim intervalom zaupanja – 0,34 do – 0,09 mm, $p_{\text{neinferiornost}} < 0,001$, $p_{\text{superiornost}} < 0,001$) (41). V nasprotnem primeru je študija PICCOLETO prikazala popolnoma drugačne rezultate. V tem primeru so uporabili s paclitaxelom prevlečen balon DIOR (Eurocor, Bonn, Nemčija) v primerjavi z opornico Taxus Liberté, prevlečeno s paclitaxelom (Boston Scientific, Boston, Massachusetts, ZDA). Študija se je zaključila pred rokom zaradi očitne superiornosti DES (42). Ob njenih rezultatih študiji očitajo, da so se spremembe predilatirale v skupini DEB le v 25 % in so se uporabljali baloni DIOR, ki imajo znano nižjo tarčno koncentracijo zdravila. Ti očitki bi lahko pojasnili slabši izid skupine DEB in neprimerljive rezultate s študijo BELLO (29).

V letu 2018 je naši temi dala ponoven zagon velika prospektivna, randomizirana študija BASKET-SMALL 2. Vključevala je bolnike z indikacijo za PCI (akutni koronarni sindrom, kronična angina pectoris, tiha

ishemija) in ugotovljeno spremembo nativne koronarne arterije med 2 in 3 mm. Ob predilataciji spremembe so bolnike razvrstili v skupino z uspešno predilatacijo (odsotnost disekcije s točkovnikom TIMI ≤ 2 ali rezidualne stenoze več kot 30 %) in neuspešno dilatacijo. Skupino 382 bolnikov z uspešno dilatacijo spremembe so nato randomizirali za prejem terapije DEB SeQuent Please, prevlečene s paclitaxelom (B Braun Melsungen AG, Melsungen, Nemčija) ali s paclitaxelom prevlečene DES Taxus Element (Boston Scientific, Natick, ZDA). Žal so med študijo Taxus Element opornice postale nedosegljive. Tako so nadaljevali z everolimusom prevlečenim DES Xience (Abbott Vascular, Santa Clara, ZDA). Na račun različnih antiproliferativnih zdravil in tako morebitne razlike v učinkovitosti so povečali vzorec študije. Skupaj je tako DES prejelo 376 bolnikov. Študija je dokazala neinferiornost DEB s primarnim ciljem študije na račun skupnega MACE po 12 mesecih (95% CI -0,038 do 0,039, $p = 0,0217$). Ob sicer nezadostni moči študije za dokončno analizo podskupin MACE pa opravljena analiza posameznih komponent ni pokazala razlik (43).

Doslej največja zaključena študija BASKET SMALL 2 je tako prva dokazala neinferiornost DEB v večji populaciji kot BELLO in v primerjavi z drugo generacijo DES. S tem pa je tudi potrdila smiselnosti nadaljnega opredeljevanja uporabe DEB.

Poleg doslej opisovane heterogene skupine DEB (Tabela 1) s paclitaxelom pa so novost na trgu DEB s sirolimusom (Magic Touch, Concept Medical Research Private Limited, India). Uporabljajo zdravilo koncentracije 1,27 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$, ki je ujeta v fosfolipidini dvojni sloj na hidrofilni podlagi. Ta podlaga omogoči krvi, da tvori sloj pod fosfolipidnim dvojnimi slojem, kar izboljša prenos zdravila v žilno steno. Paclitaxel se večinoma vsrka in se zadrži v adventiciji, medtem ko sirolimus kaže enako afiniteto do adventicije in medije (30,44). Zaradi drugačne farmakodinamike in farmakokinetike bi lahko Magic Touch pomenil velik korak naprej pri razvoju DEB. Ocenjen je bil z odprto prospektivno, multicentrično študijo Nanoluté (44). Ta je vključila 332 bolnikov s 356 spremembami v zdravljenje z Magic Touch DEB (Concept Medical Research Private Limited, India). Bolniki, ki so bili vključeni v študijo, so bili starejši od 18 let in imeli stabilno angino pectoris, tiho ishemijsko, akutni koronarni sindrom, ISR, bolezen koronarnih žil manjšega premera (premer žil v študiji je bil 1,5 do 4,00 mm), bifurkacijske spremembe, večžilno bolezen, pa tudi bolniki, zdravljeni s hibridnimi strategijami. Glede na objavljene rezultate so pokazali možnost in varnost uporabe DEB s sirolimusom v različnih vrstah sprememb (44).

Tabela 1: Nekatere žilne opornice in z zdravili prevlečeni balonski katetri z osnovnimi značilnostmi (7,25,30,44,48-50).

Proizvajalec	Ime opornice	Material opornice	Zdravilo	Premer strukturnih elementov (µm)
BMS				
Medtronic	BeStent	Nerjaveče jeklo		75
Abbott	Multi-Link Vision	Kobalt-krom		81
DES prve generacije				
Cordis	Cypher	Nerjaveče jeklo	Sirolimus	140
Boston Scientific	Taxus Liberté	Nerjaveče jeklo	Paclitaxel	96
Boston Scientific	Taxus element	Platina-krom	Paclitaxel	81
DES druge generacije				
Medtronic	Endeavor	Kobalt-krom	Zotarolimus	91
	Resolute	Kobalt-krom	Zotarolimus z BioLinx polimerom	
Abbott	Družina Xience (V, Prime, Xpedition, Alpine, Sierra)	Kobalt-krom Med posameznimi generacijami je razlika v nadgradnjah dostave in povečanih post-dilatacijskih premerih.	Everolimus s fluoro polimerom	81
Boston Scientific	Promus Premiere	Platina-krom	Everolimus s polivinilidenom fluorid co-heksafluoropropilenom	81
	Promus Element	Platina-krom	Everolimus s fluoro polimerom	81
DES z biološko razgradljivim polimerom, prva generacija				
Biosensors	BioMatrix	Nerjaveče jeklo	Biolimus	112
	Axxess	Nitinol	Biolimus	152
DES z biološko razgradljivim polimerom, druga generacija				
Boston Scientific	Synergy stent	Platina-krom	Everolimus s polilaktidnim glikolidom	71
Biotronik	Orsiro	Kobalt-krom	Sirolimus s poli L-laktidno kislino	71
BRS				
Abbott	Absorb BVS	poli L-laktidna kislina	Everolimus	150
	Naslednja generacija Absorb opornic			120
Elixir	DeSolve	poli L-laktidna kislina	Novolimus	150
	DeSolve druga generacija			120
Biotronik	Dreams 2G	Magnezijeva zlitina s polimerskim nosilcem	Sirolimus	150

Proizvajalec	Ime opornice	Material opornice	Zdravilo	Premer strukturnih elementov (μm)
DEB				
		Nosilec	Zdravilo	
Braun	SeQuent please NEO	Iopromide – Paccocath nanos s pomakanjem	Paclitaxel 3mcg/mm ²	
Medtronic	In.Pact Falcon/Admiral	Urea –FreePac nanos	Paclitaxel 3,5mcg/mm ²	
Aachen Resonance	Elutax	Dve plasti zdravila brez nosilca	Paclitaxel 2mcg/mm ²	
	Elutax-SV	Tri plasti nanosa, zunanji sloj dekstrana in dva sloja zdravila	Paclitaxel 2,2mcg/mm ²	
Biotronik	Pantera Lux	Butiril triheksil citrat (BTHC) – Lux nanos	Paclitaxel 3mcg/mm ²	
Eurocor	DIOR I	Nanos kristalnega zdravila, zaščiten s trojno prepognjenim balonom	Paclitaxel 3mcg/mm ²	
	DIOR II	Shellac	Paclitaxel 3mcg/mm ²	
Concept Medical	Magic Touch	Fosfolipidni dvosloj (Nanolute tehnologija)	Sirolimus 1,27mcg/mm ²	

Ena prihodnjih pomembnejših odprtih prospektivnih študij, ki bi lahko dala še več informacij o uporabi Magic Touch DEB, je študija EASTBOURNE. Vključuje vse bolnike s koronarno boleznijo s kliničnimi indikacijami za PCI. Primarno bo ocenjevala potrebo po revaskularizaciji tarčne spremembe (TLR) 12 mesecev po posegu, sekundarno pa angiografsko ocenjeno uspešnost revaskularizacije in MACE (*angl.* major adverse cardiovascular events, MACE) pri 6, 12 in 24 mesecih (44).

Glede na dosedanji nagel razvoj interventnih metod lahko tudi na področju DEB pričakujemo nenehne izboljšave materialov in farmakoloških učinkovin. V uporabo bodo prišli DEB z novejšimi antiproliferacijskimi zdravili iz družine inhibitorjev mTOR in z boljšimi farmakološkimi in farmakodinamskimi lastnostmi. Ob tem se bodo razvili novejši nanonosilci, ki bodo zagotovili vzdrževanje koncentracije zdravila na balonu med prenosom, homogen nanos zdravila na mesto spremembe v tarčni koncentraciji in tarčno ter dolgoročno terapevtsko koncentracijo zdravila v globljih plasteh, tj. v adventiciji arterije (30). Pričakujemo lahko tudi opredeljevanje DEB v kombinaciji s t. i. baloni »scoring in cutting«, ki bi lahko s kontroliranimi mikrodisekcijami izboljšali deponiranje zdravila in v kombinaciji z biološkimi resorbilnimi stenti (28). Prav tako je v bodoče možna prednostna uporaba DEB pri visokem tveganju

za krvavitev ob terapiji DAPT. Ker ni opornice in je tako trombogenost manjša, je pri uporabi DEB možna kratkotrajnejša dvojna antiagregacijska terapija (DAPT). Prvotno so 4-tedensko terapijo opredelile številne manjše randomizirane študije in mnenja nacionalnih združenj (45). Obsežnejša metaanaliza Kleber s sod. (46) pa je potrdila zadostnost zgolj enomesečne DAPT pri uporabi DEB pri stabilni koronarni bolezni in spremembah *de novo*. Nedavno objavljena retrospektivna študija pa je pokazala varnost enomesečne terapije DAPT tudi pri uporabi DEB za stabilno koronarno boleznijo, ne glede na tip spremembe (45).

Nadaljnje študije bodo poskušale natančneje opredeliti značilnosti bolnikov, ki bi napovedovale boljši končni rezultat pri uporabi DEB. Glede na dosedanje rezultate bodo to najverjetneje bolniki z anatomsko neugodnimi spremembami in s spremembami na manjših koronarnih arterijah. Potreba po opornicah in njihovem razvoju bo sicer ostala že zaradi njihove potrebe ob hemodinamsko pomembnih disekcijah in akutnih odsunkih žile, vidnih v preteklosti pri POBA. Ob ugodnih rezultatih študij pa bi se lahko uveljavil pristop s predilatacijo spremembe in nato ob ugodnem hemodinamskem rezultatu apliciranje DEB namesto DES. Tega bi rezervirali za neoptimalno razrešene spremembe (28,29,32).

6 Zaključek

Glede na sedanje metode so oblikovali smernice ESC/EACTS v letu 2018 (23), ki priporočajo uporabo DES pri zdravljenju obstruktivne koronarne bolezni, ne glede na klinično predstavitev težav, tip spremembe, načrtovano nesrčno operacijo, predvideno trajanje zdravljenja z dvotirno antiagregacijsko terapijo in sočasno antikoagulacijsko terapijo (stopnja priporočila I, raven dokazov A). DEB pa je enakovredna alternativa DES pri zdravljenju ISR pri BMS in DES (stopnja priporočila I, raven dokazov A). Trenutno se uporaba DEB, če ne gre za zdravljenje ISR, ne priporoča (23). Prav tako trenutne smernice za antiagregacijsko terapijo ESC 2017 (47) priporočajo šestmesečno zdravljenje z DAPT ob uporabi DEB pri stabilni koronarni bolezni na podlagi študij uporabe DEB pri ISR (PEPCAD China ISR,

ISAR DESIRE 3, RIBS IV). Glede na že omenjeno večjo količino bolj kakovostnih rezultatov raziskav pa lahko v prihodnosti pričakujemo spremembo priporočil.

Prihodnost prinaša tako razvoj DES kot DEB v smeri t.i. strategij »leave nothing behind«. Skupina DEB je ob različnih zdravilih in nosilcih izjemno heterogena, kar delno pojasni doslej nasprotujoče si rezultate nekaterih študij.

Ob nedavnem hitrem razvoju DEB in uporabi novejših tehnologij pa potrebujemo za natančnejšo opredelitev mesta uporabe novejših DEB bolj kakovostne podatke iz večjih randomiziranih študij, ki bodo primerjale uporabo DEB in DES pri različnih vrstah sprememb.

Izjava o navzkrižju interesov

Avtorji nimamo navzkrižja interesov.

Literatura

- Mueller RL, Sanborn TA. The history of interventional cardiology: cardiac catheterization, angioplasty, and related interventions. *Am Heart J*. 1995;129(1):146-72. DOI: [10.1016/0002-8703\(95\)90055-1](https://doi.org/10.1016/0002-8703(95)90055-1) PMID: 7817908
- Kranjec I, Pavčnik D. Prva perkutana koronarna revaskularizacija pri bolniku z akutnim miokardnim infarktom. Prikaz kliničnega primera. *Zdr Vestn*. 2015;84:780-3. DOI: [10.6016/ZdravVestn.1319](https://doi.org/10.6016/ZdravVestn.1319)
- Tadel-Kocjancic S, Zorman S, Jazbec A, Gorjup V, Zorman D, Noc M. Effectiveness of primary percutaneous coronary intervention for acute ST-elevation myocardial infarction from a 5-year single-center experience. *Am J Cardiol*. 2008;101(2):162-8. DOI: [10.1016/j.amjcard.2007.07.083](https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2007.07.083) PMID: 18178400
- McKavanagh P, Zawadowski G, Ahmed N, Kutryk M. The evolution of coronary stents. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2018;16(3):219-28. DOI: [10.1080/14779072.2018.1435274](https://doi.org/10.1080/14779072.2018.1435274) PMID: 29381087
- Byrne RA, Stone GW, Ormiston J, Kastrati A. Coronary balloon angioplasty, stents, and scaffolds. *Lancet*. 2017;390(10096):781-92. DOI: [10.1016/S0140-6736\(17\)31927-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31927-X) PMID: 28831994
- Alfonso F, Scheller B. State of the art: balloon catheter technologies - drug-coated balloon. *EuroIntervention*. 2017;13(6):680-95. DOI: [10.4244/EIJ-D-17-00494](https://doi.org/10.4244/EIJ-D-17-00494) PMID: 28844030
- Iqbal J, Gunn J, Serruys PW. Coronary stents: historical development, current status and future directions. *Br Med Bull*. 2013;106(1):193-211. DOI: [10.1093/bmb/ldt009](https://doi.org/10.1093/bmb/ldt009) PMID: 23532779
- Schoenhagen P, Ziada KM, Vince DG, Nissen SE, Tuzcu EM. Arterial remodeling and coronary artery disease: the concept of "dilated" versus "obstructive" coronary atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol*. 2001;38(2):297-306. DOI: [10.1016/S0735-1097\(01\)01374-2](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(01)01374-2) PMID: 11499716
- Mauri L, Bonan R, Weiner BH, Legrand V, Bassand JP, Popma JJ, et al. Cutting balloon angioplasty for the prevention of restenosis: results of the Cutting Balloon Global Randomized Trial. *Am J Cardiol*. 2002;90(10):1079-83. DOI: [10.1016/S0002-9149\(02\)02773-X](https://doi.org/10.1016/S0002-9149(02)02773-X) PMID: 12423707
- Forero MN, Daemen J. The Coronary Intravascular Lithotripsy System. *Interv Cardiol*. 2019;14(3):174-81. DOI: [10.15420/icr.2019.18.R1](https://doi.org/10.15420/icr.2019.18.R1) PMID: 31867065
- Kassimis G, Raina T, Kontogiannis N, Patri G, Abramik J, Zaphiriou A, et al. How Should We Treat Heavily Calcified Coronary Artery Disease in Contemporary Practice? From Atherectomy to Intravascular Lithotripsy. *Cardiovasc Revasc Med*. 2019;20(12):1172-83. DOI: [10.1016/j.carrev.2019.01.010](https://doi.org/10.1016/j.carrev.2019.01.010) PMID: 30711477
- Ali ZA, Nef H, Escaned J, Werner N, Banning AP, Hill JM, et al. Safety and Effectiveness of Coronary Intravascular Lithotripsy for Treatment of Severely Calcified Coronary Stenoses: The Disrupt CAD II Study. *Circ Cardiovasc Interv*. 2019;12(10):e008434. DOI: [10.1161/CIRCINTERVENTIONS.119.008434](https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.119.008434) PMID: 31553205
- Serruys PW, de Jaegere P, Kiemeneij F, Macaya C, Rutsch W, Heyndrickx G, et al.; Benestent Study Group. A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med*. 1994;331(8):489-95. DOI: [10.1056/NEJM199408253310801](https://doi.org/10.1056/NEJM199408253310801) PMID: 8041413
- Bharadwaj P, Chadha DS. Drug eluting stents: to evolve or dissolve? *Med J Armed Forces India*. 2016;72(4):367-72. DOI: [10.1016/j.mjafi.2016.09.002](https://doi.org/10.1016/j.mjafi.2016.09.002) PMID: 27843185
- Fischman DL, Leon MB, Baim DS, Schatz RA, Savage MP, Penn I, et al.; Stent Restenosis Study Investigators. A randomized comparison of coronary-stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. *N Engl J Med*. 1994;331(8):496-501. DOI: [10.1056/NEJM199408253310802](https://doi.org/10.1056/NEJM199408253310802) PMID: 8041414
- Lee JM, Park J, Kang J, Jeon KH, Jung JH, Lee SE, et al. Comparison among drug-eluting balloon, drug-eluting stent, and plain balloon angioplasty for the treatment of in-stent restenosis: a network meta-analysis of 11 randomized, controlled trials. *JACC Cardiovasc Interv*. 2015;8(3):382-94. DOI: [10.1016/j.jcin.2014.09.023](https://doi.org/10.1016/j.jcin.2014.09.023) PMID: 25703886
- Butany J, Carmichael K, Leong SW, Collins MJ. Coronary artery stents: identification and evaluation. *J Clin Pathol*. 2005;58(8):795-804. DOI: [10.1136/jcp.2004.024174](https://doi.org/10.1136/jcp.2004.024174) PMID: 16049279
- Ho MY, Chen CC, Wang CY, Tung YC, Hsieh MJ, Lee CH, et al. The Development of Coronary Artery Stents: From Bare-Metal to Bio-Resorbable Types. *Metals (Basel)*. 2016;6(7):168. DOI: [10.3390/met6070168](https://doi.org/10.3390/met6070168)

19. Schmidt T, Abbott JD. Coronary Stents: History, Design, and Construction. *J Clin Med*. 2018;7(6):126. DOI: [10.3390/jcm7060126](https://doi.org/10.3390/jcm7060126) PMID: 29843465
20. Lefkovits J, Topol EJ. Pharmacological approaches for the prevention of restenosis after percutaneous coronary intervention. *Prog Cardiovasc Dis*. 1997;40(2):141-58. DOI: [10.1016/S0033-0620\(97\)80006-0](https://doi.org/10.1016/S0033-0620(97)80006-0) PMID: 9327830
21. Weisz G, Leon MB, Holmes DR, Kereiakes DJ, Popma JJ, Teirstein PS, et al. Five-year follow-up after sirolimus-eluting stent implantation results of the SIRIUS (Sirolimus-Eluting Stent in De-Novo Native Coronary Lesions) Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(17):1488-97. DOI: [10.1016/j.jacc.2009.01.050](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.01.050) PMID: 19389558
22. Grube E, Silber S, Hauptmann KE, Mueller R, Buellesfeld L, Gerckens U, et al. TAXUS I: six- and twelve-month results from a randomized, double-blind trial on a slow-release paclitaxel-eluting stent for de novo coronary lesions. *Circulation*. 2003;107(1):38-42. DOI: [10.1161/01.CIR.0000047700.58683.A1](https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000047700.58683.A1) PMID: 12515740
23. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, et al.; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J*. 2019;40(2):87-165. DOI: [10.1093/eurheartj/ehy394](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy394) PMID: 30165437
24. Piccolo R, Bona KH, Efthimiou O, Varenne O, Baldo A, Urban P, et al.; Coronary Stent Trialists' Collaboration. Drug-eluting or bare-metal stents for percutaneous coronary intervention: a systematic review and individual patient data meta-analysis of randomised clinical trials. *Lancet*. 2019;393(10190):2503-10. DOI: [10.1016/S0140-6736\(19\)30474-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)30474-X) PMID: 31056295
25. Ang HY, Bulluck H, Wong P, Venkatraman SS, Huang Y, Foin N. Bioresorbable stents: current and upcoming bioresorbable technologies. *Int J Cardiol*. 2017;228:931-9. DOI: [10.1016/j.ijcard.2016.11.258](https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.11.258) PMID: 27912202
26. Kereiakes DJ, Ellis SG, Metzger C, Caputo RP, Rizik DG, Teirstein PS, et al.; ABSORB III Investigators. 3-Year Clinical Outcomes With Everolimus-Eluting Bioresorbable Coronary Scaffolds: the ABSORB III Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(23):2852-62. DOI: [10.1016/j.jacc.2017.10.010](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.10.010) PMID: 29100702
27. Serruys PW, Chevalier B, Sotomi Y, Cequier A, Carrié D, Piek JJ, et al. Comparison of an everolimus-eluting bioresorbable scaffold with an everolimus-eluting metallic stent for the treatment of coronary artery stenosis (ABSORB II): a 3 year, randomised, controlled, single-blind, multicentre clinical trial. *Lancet*. 2016;388(10059):2479-91. DOI: [10.1016/S0140-6736\(16\)32050-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32050-5) PMID: 27806897
28. Jackson D, Tong D, Layland J. A review of the coronary applications of the drug coated balloon. *Int J Cardiol*. 2017;226:77-86. DOI: [10.1016/j.ijcard.2016.09.045](https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.09.045) PMID: 27792992
29. Mohiaddin H, Wong TD, Burke-Gaffney A, Bogle RG. Drug-Coated Balloon-Only Percutaneous Coronary Intervention for the Treatment of De Novo Coronary Artery Disease: A Systematic Review. *Cardiol Ther*. 2018;7(2):127-49. DOI: [10.1007/s40119-018-0121-2](https://doi.org/10.1007/s40119-018-0121-2) PMID: 30368735
30. Xiong GM, Ang H, Lin J, Lui YS, Phua JL, Chan JN, et al. Materials technology in drug eluting balloons: current and future perspectives. *J Control Release*. 2016;239:92-106. DOI: [10.1016/j.jconrel.2016.08.018](https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2016.08.018) PMID: 27554032
31. 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 Diagn Res*. 2017;11(6):OE01-04. PMID: 28764234
32. Alfonso F, García-Guimaraes M, Navarrete G, Cuesta J, Bastante T, Benedicto A, et al. Drug-eluting balloons in coronary interventions: the quiet revolution? *Expert Opin Drug Deliv*. 2017;14(7):841-50. DOI: [10.1080/17425247.2017.1245291](https://doi.org/10.1080/17425247.2017.1245291) PMID: 27718756
33. Kelsch B, Scheller B, Biedermann M, Clever YP, Schaffner S, Mahnkopf D, et al. Dose response to Paclitaxel-coated balloon catheters in the porcine coronary overstretch and stent implantation model. *Invest Radiol*. 2011;46(4):255-63. DOI: [10.1097/RLI.0b013e31820577df](https://doi.org/10.1097/RLI.0b013e31820577df) PMID: 21285890
34. 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. *N Engl J Med*. 2006;355(20):2113-24. DOI: [10.1056/NEJMoa061254](https://doi.org/10.1056/NEJMoa061254) PMID: 17101615
35. Habara S, Iwabuchi M, Inoue N, Nakamura S, Asano R, Nanto S, et al. A multicenter randomized comparison of paclitaxel-coated balloon catheter with conventional balloon angioplasty in patients with bare-metal stent restenosis and drug-eluting stent restenosis. *Am Heart J*. 2013;166(3):527-33. DOI: [10.1016/j.ahj.2013.07.002](https://doi.org/10.1016/j.ahj.2013.07.002) PMID: 24016503
36. Habara S, Mitsudo K, Kadota K, Goto T, Fujii S, Yamamoto H, et al. Effectiveness of paclitaxel-eluting balloon catheter in patients with sirolimus-eluting stent restenosis. *JACC Cardiovasc Interv*. 2011;4(2):149-54. DOI: [10.1016/j.jcin.2010.10.012](https://doi.org/10.1016/j.jcin.2010.10.012) PMID: 21349452
37. Xu B, Gao R, Wang J, Yang Y, Chen S, Liu B, et al.; PEPCAD China ISR Trial Investigators. A prospective, multicenter, randomized trial of paclitaxel-coated balloon versus paclitaxel-eluting stent for the treatment of drug-eluting stent in-stent restenosis: results from the PEPCAD China ISR trial. *JACC Cardiovasc Interv*. 2014;7(2):204-11. DOI: [10.1016/j.jcin.2013.08.011](https://doi.org/10.1016/j.jcin.2013.08.011) PMID: 24556098
38. 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: the three-year results of the PEPCAD II ISR study. *EuroIntervention*. 2015;11(8):926-34. DOI: [10.4244/EIJY14M08_12](https://doi.org/10.4244/EIJY14M08_12) PMID: 25169589
39. Byrne RA, Neumann FJ, Mehili J, Pinieck S, Wolff B, Tiroch K, et al.; 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. *Lancet*. 2013;381(9865):461-7. DOI: [10.1016/S0140-6736\(12\)61964-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61964-3) PMID: 23206837
40. Waksman R, Serra A, Loh JP, Malik FT, Torguson R, Stahnke S, et al. Drug-coated balloons for de novo coronary lesions: results from the Valentines II trial. *EuroIntervention*. 2013;9(5):613-9. DOI: [10.4244/EIJY9I5A98](https://doi.org/10.4244/EIJY9I5A98) PMID: 24058077
41. 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. DOI: [10.1016/j.jacc.2012.09.020](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.09.020) PMID: 23158530
42. Cortese B, Micheli A, Picchi A, Coppolaro A, Bandinelli L, Severi 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):1291-6. DOI: [10.1136/hrt.2010.195057](https://doi.org/10.1136/hrt.2010.195057) PMID: 20659948
43. Jeger RV, Farah A, Ohlow MA, Mangner N, Möbius-Winkler S, Leibundgut G, et al.; BASKET-SMALL 2 Investigators. Drug-coated balloons for small coronary artery disease (BASKET-SMALL 2): an open-label randomised non-inferiority trial. *Lancet*. 2018;392(10150):849-56. DOI: [10.1016/S0140-6736\(18\)31719-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31719-7) PMID: 30170854
44. Dani S, Shah D, Sojitra P, Parikh K, Shetty R, di Palma G, et al. A novel nanocarrier sirolimus-coated balloon for coronary interventions: 12-Month data from the Nanoluté Registry. *Cardiovasc Revasc Med*. 2019;20(3):235-40. DOI: [10.1016/j.carrev.2018.06.003](https://doi.org/10.1016/j.carrev.2018.06.003) PMID: 30196029
45. Corballis NH, Wickramarachchi U, Vassiliou VS, Eccleshall SC. Duration of dual antiplatelet therapy in elective drug-coated balloon angioplasty. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2020;296(5):1016-20. DOI: [10.1002/ccd.28632](https://doi.org/10.1002/ccd.28632) PMID: 31797532
46. Kleber F, Scheller B, Ong P, Rissanen T, Zeymer U, Wöhrle J, et al. TCT-776 Duration of dual antiplatelet therapy after drug-coated balloon implantation. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(13):B309-10. DOI: [10.1016/j.jacc.2018.08.2006](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.08.2006)

47. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, Collet JP, Costa F, Jeppsson A, et al.; ESC Scientific Document Group; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG); ESC National Cardiac Societies. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2018;39(3):213-60. DOI: [10.1093/eurheartj/ehx419](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx419) PMID: [28886622](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28886622/)
48. Garg S, Serruys PW. 7.28 Drug Eluting Stents. In: Ducheyne P, ed. *Comprehensive Biomaterials II*. Oxford: Elsevier; 2017. pp. 548-90. DOI: [10.1016/B978-0-12-803581-8.10146-8](https://doi.org/10.1016/B978-0-12-803581-8.10146-8)
49. Roguin A, Beyar R. beStent—the serpentine balloon expandable stent: review of mechanical properties and clinical experience. *Artif Organs*. 1998;22(3):243-9. DOI: [10.1046/j.1525-1594.1998.06120.x](https://doi.org/10.1046/j.1525-1594.1998.06120.x) PMID: [9527286](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9527286/)
50. Cortese B, D'Ascenzo F, Fetiveau R, Balian V, Blengino S, Fineschi M, et al. Treatment of coronary artery disease with a new-generation drug-coated balloon: final results of the Italian Elutax SV rEgistry-DCB-RISE. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2018;19(5):247-52. DOI: [10.2459/JCM.0000000000000632](https://doi.org/10.2459/JCM.0000000000000632) PMID: [29432400](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29432400/)