

Current role of drug-coated balloons in interventional cardiology

Súčasný postavenie liekových balónov v intervenčnej kardiológii

Tibor Porubän

I. kardiologická klinika LF UPJŠ a VÚSCH, a. s., Košice, Slovenská republika

Poruban T. **Current role of drug-coated balloons in interventional cardiology.** Cardiology Lett. 2025;34(1):18–28

Abstract. The number of coronary artery disease cases has been steadily increasing in recent years, thereby raising the importance of percutaneous coronary intervention as a key therapeutic procedure. Continuous advancements in medical technology are also impacting interventional cardiology. Although drug-coated balloons (DCB) are becoming increasingly popular and are used in a variety of situations, with a growing body of data supporting their efficacy and safety, guidelines have largely overlooked them, with few exceptions. The aim of this article is to provide an overview of the latest knowledge in this field, focusing on the application of DCB in revascularization procedures. Fig. 4, Ref. 50, on-line full text (Free, PDF), www.cardiologyletters.sk

Key words: coronary stenosis – drug-coated balloons – drug-eluting stents

Porubän T. **Súčasný postavenie liekových balónov v intervenčnej kardiológii.** Cardiology Lett. 2025;34(1):18–28

Abstrakt. Počet prípadov koronárnej choroby srdca v priebehu uplynulých rokov neustále narastá, a tým stúpa aj význam perkutánnej koronárnej intervencie ako dôležitého terapeutického postupu. Neustály pokrok v medicínskych technológiách neobchádza ani intervenčnú kardiológiu. Hoci čoraz populárnejšie liekové balóny (drug-coated balloons, DCB) nachádzajú uplatnenie v rôznych situáciách a dáta o ich účinnosti a bezpečnosti neustále pribúdajú, odporúčania kardiologických spoločností ich až na malé výnimky dlhodobo prehliadajú. Cieľom tohto článku je preto poskytnúť prehľad aktuálnych poznatkov v tejto oblasti s dôrazom na uplatnenie DCB v rámci revaskularizačných procedúr. Obr. 4, Lit. 50, on-line full text (Free, PDF), www.cardiologyletters.sk

Kľúčové slová: koronárna stenóza – liekové balóny – liekové stenty

Incidenca koronárnej choroby srdca (coronary artery disease, CAD) v ostatných rokoch výrazne narastá – aktuálne dáta hovoria o približne 126 miliónoch pacientov s touto diagnózou, a toto číslo zďaleka nie je konečné (1). Perkutánnu koronárnu intervenciu (percutaneous coronary intervention, PCI) zásadným spôsobom mení prognózu tohto ochorenia a predstavuje hlavný spôsob jeho liečby.

Už neliekové stenty (bare metal stents, BMS) so sebou priniesli výrazne lepšiu prognózu pre pacientov, no zároveň aj vysoké riziko restenózy (in-stent restenosis, ISR) a trombózy (in-stent thrombosis, IST) stentu (2). Ich používanie sa v súčasnosti výrazne redukuje, na mnohých pracoviskách sa už nepoužívajú vôbec.

V súčasnosti sa pri PCI používajú prevažne liekové stenty (drug-eluting stents, DES), ktoré majú na svojom povrchu látky s antiproliferatívnymi účinkami. Ide buď o deriváty sirolimu, ktorý inhibuje proliferáciu hladkosvalových a endotelialných buniek inhibíciou vstupu buniek z G1 fázy do S fázy bunkového cyklu, alebo paklitaxelu, ktorý v nízkych dávkach zastavuje bunkový cyklus vo fáze G0 (bunky sa nereplikujú), alebo vedie k dezorganizácii mikrotubulov a deliaceho vretienka v priebehu M fázy (počas bunkového delenia). Paklitaxel môže tiež pôsobiť aj priamo cytotoxicky. V prípade DES sa dnes používa už len sirolimus alebo jeho deriváty (napríklad everolimus, biolimus, novolimus). Dôvodom sú horšie výsledky DES s obsahom paklitaxelu než sirolimu. Samozrejme, aj liečba DES má svoje úskalia – ISR, IST, neoaterosklerózu v stente, malapozíciu stentu a horšie výsledky pri ošetrovaní malých tepien (3). Aj preto vznikla začiatkom tohto storočia koncepcia intervencie bez implantácie stentu, tzv. **leave nothing behind**, ktorej „vlajkovou loďou“ sú liekové balónky (drug-coated balloons, DCB).

DCB predstavujú vysokošpecializovaný druh balónov s obsahom antiproliferatívnych látok na ich povrchu. Tieto látky sa pri proťahovanej insuflácii balóna (30 až 60 sekúnd) rovnomerne uvoľňujú z ich povrchu do okolitých buniek, čo v konečnom dôsledku vedie k dlhodobému účinku na endotelové a hladké svalové bunky koronárnej artérie. Na povrch DCB možno, podobne ako v prípade DES, naniesť rôzne typy antiproliferatívnych látok. **Taxány** sú prvou a najrozšírenejšou skupinou, z nich najpoužívanejší už spomínaný paklitaxel, ktorý je vďaka svojej vysokej lipofilite bunkami ľahko absorbovaný cez ich lipidové membrány. **Limusy**

sú ďalšou rozšírenou skupinou, z nich najznámejší je sirolimus a jeho deriváty. Sirolimus, makrocyclický laktón, inhibuje proteín mTOR (mammalian Target Of Rapamycin), a tým migráciu a proliferáciu hladkosvalových buniek. V porovnaní s DES majú DCB niekoľko výhod (4):

1. **použitím DCB pri angioplastike sa do tela pacienta neimplantuje žiadny kovový materiál**, čím sa predchádza zmenám v pôvodnej anatomickej štruktúre koronárnej artérie, rozvoju zápalového procesu a komplikáciám, predovšetkým ISR a IST
2. **relatívna jednoduchosť PCI**, spravidla s kratším trvaním výkonu a zníženým vystavením sa radiačnému žiareniu zo strany zdravotníckeho personálu a pacientov
3. **DCB v porovnaní s DES disponujú väčšou plochou materiálu, na ktorý môže byť antiproliferačná látka umiestnená**, čo umožňuje uniformné rozptýlenie antiproliferatívnej látky do cievnej steny
4. **DCB skracujú dobu potrebnú na obnovu endotelialného pokrytia ošetrovaného segmentu**

Na druhej strane, DCB neposkytujú ochranu proti elastického recoilu tepny (zmenšenie jej objemu po predchádzajúcej predilatácii).

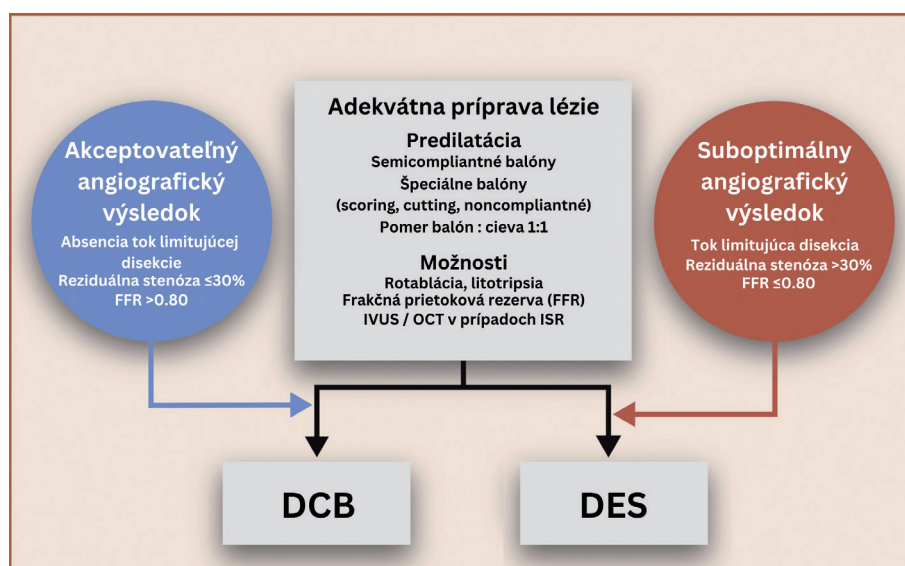
Priepustnosť a následnú absorpciu liečiva v lézii ovplyvňuje prítomnosť látok, akými sú depozitá kalcia, lipidové štruktúry či fibrózne tkanivo. Preto sa kladie dôraz na adekvátnu predprípravu lézie v zmysle jej dôkladnej predilatácie v pomere 1 : 1 k diametru cievy, čo má za následok lepšie terapeutické výsledky, vrátane lepšej distribúcie liečiva do oblasti ošetrenej lézie (5) (**obrázok 1**).

Výhody DCB potvrdilo mnoho klinických štúdií. Tento článok prináša prehľad aktuálnych poznatkov v tejto oblasti.

In-stent restenóza

ISR je jednou z hlavných komplikácií po PCI. Medzi hlavné dôvody, pre ktoré dochádza k jej vzniku, patria (6):

1. **neointimálna proliferácia** – excesívna proliferácia a migrácia buniek hladkej svaloviny, ako aj zvýšené ukladanie extracelulárnej matrix ako reakcia na stenotom indukované poranenie ciev



Obrázok 1 Stratégia PCI koronárnej choroby srdca pomocou DCB (upravené podľa 5)

Figure 1 DCB Only Strategy for PCI in Coronary Artery Disease (modified according to 5)

2. **chronický zápal** – reakcia na kov, z ktorého je stent vyrobený, respektíve na liečivo, ktorým je potiahnutý
3. **nedostatočná expanzia stentu**
4. **fraktúra stentu**
5. **dizajn a materiál stentu** – najmä staršie generácie stentov disponujú tenšími strutmi a menej biokompatibilnými materiálmi, ktoré zvyšujú pravdepodobnosť vzniku ISR
6. **nerovnomerná distribúcia / uvoľnenie liečiva** – v miestach, kde k nim dochádza, zlyháva potlačenie neointimálnej proliferácie
7. **pridružené komorbidity pacienta a procesy s nimi spojené** – napríklad diabetes mellitus

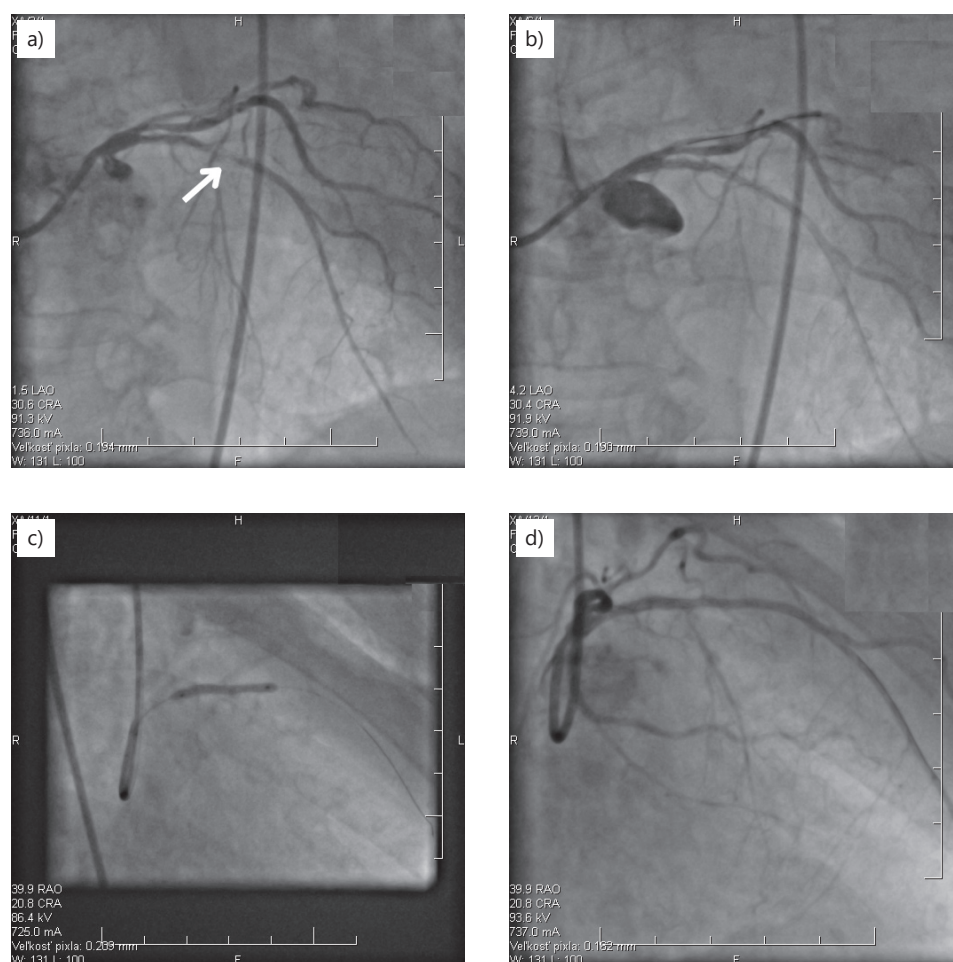
Hoci DES znižujú jej výskyt v porovnaní s BMS z 30 na 5 %, u pacientov so zápalovými ochoreniami a inými pridruženými komorbiditami zostáva naďalej vysoká (3). Napokon, DCB boli pôvodne vyvinuté práve na liečbu ISR (**obrázok 2a – d**).

Mnohé klinické štúdie potvrdili účinnosť DCB v liečbe ISR. Už prvé z nich, PACCOATHISR-I a PACCOATHISR-II ukázali, že použitie paklitaxelových DCB prináša nižší výskyt ISR v porovnaní s prostou balónikovou angioplastikou (7, 8). Ďalšie štúdie (ISAR DESIRE 3, PEPCAD-DES, PEPCAD CHINA ISR) ukázali prinajmenšom rovnakú účinnosť DCB a DES (9 – 11). Štúdia PEPCAD-II porovnávala

paklitaxelové DCB a DES. Skupina s implantovanými DES vykazovala po šiestich mesiacoch sledovania výraznejšiu stratu lúmenu cievy v porovnaní so skupinou s DCB (12). Siontis et al. v metaanalýze 27 randomizovaných štúdií, zahŕňajúcej celkovo 5 923 pacientov s ISR, analyzovali rozsah stenózy po intervencii s DCB alebo DES 6 – 12 mesiacov po výkone. Účinnosť DCB na liečbu ISR bola prinajmenšom rovnocenná, v niektorých ohľadoch dokonca lepšia, ako pri DES (13).

Avšak, pohľad na efekt DCB v liečbe ISR významne zmenila štúdia Giaccoppa et al., ktorí na základe trojročného sledovania na vzorke asi 2 000 pacientov skontrolovali presný opak, pokiaľ ide o ISR v mieste DES, účinnosť DCB je nižšia než pri DES (14). Na výsledky tejto štúdie odkazujú aj autori aktuálnych Odporúčaní Európskej kardiologickej spoločnosti (European Society of Cardiology, ESC) pre chronické koronárne syndrómy, podľa ktorých sú DES v liečbe ISR uprednostnené pred DCB (trieda I, úroveň A) (15).

Pri riešení otázok súvisiacich s ISR je potrebné si uvedomiť, že lúmen cievy sa použitím každého ďalšieho stentu znižuje. Liečba IST by sa preto mala odvíjať od príčiny, pre ktorú restenóza vznikla. Napríklad, ak pôvodný DES nebol dostatočne expandovaný, otázkou by nemalo byť aké ďalšie zariadenie použiť, ale prečo sa to nepodarilo správne už po prvýkrát, respektíve či



Obrázok 2 Ošetrovanie ISR v oblasti *ramus interventricularis anterior* pomocou DCB (archív autora)

Figure 2 Treatment of ISR in the area of left anterior descending artery using DCB (author's archive)

a) natívna lézia (šípka) (native lesion – arrow)

b) predilatácia prostredníctvom semicompliantného balóna (balóniková angioplastika) (predilatation using a semi-compliant balloon – balloon angioplasty)

c) insuflovaný DCB (insuflated DCB)

d) finálny výsledok procedúry (final result of the procedure)

existuje spôsob, ako maximalizovať rozmer lúmenu, aby sa podobná udalosť nezopakovala. Bez ohľadu na to, aké zariadenie sa použije, ak nie je dostatočne expandovaný pôvodný DES, výsledky budú zakaždým neuspokojivé. Začiatkové zlyhanie DES ovplyvňuje mnoho individuálnych premenných špecifických pre konkrétnu léziu, pacienta a typ výkonu, čo ešte viac sťažuje úvahu nad otázkou univerzálnej liečby ISR. Niektorí autori sa, napríklad, domnievajú, že DCB sú vhodnou voľbou najmä vtedy, ak je mechanizmom ISR neointimálna proliferácia v stente, ktorý nemožno ďalej expandovať – v takom prípade je mimoriadne dôležité

pokúsiť sa o dodatočnú dilatáciu pôvodného DES a zabrániť zvýšenému tlaku na intimu zavedením ďalšieho (16). Priaznivci DCB argumentujú tiež možnosťou skrátiť dĺžku trvania duálnej antiagregačnej liečby (dual antiplatelet therapy, DAPT), najmä u pacientov s vysokým rizikom krvácania (17). V neposlednom rade, ak boli pacientovi implantované viaceré stenty, prípadne, ak existuje riziko uzatvorenia vedľajšej vetvy, dáva zmysel uprednostniť DCB pred DES, lebo ak procedúra zlyhá, stále možno použiť DES (18).

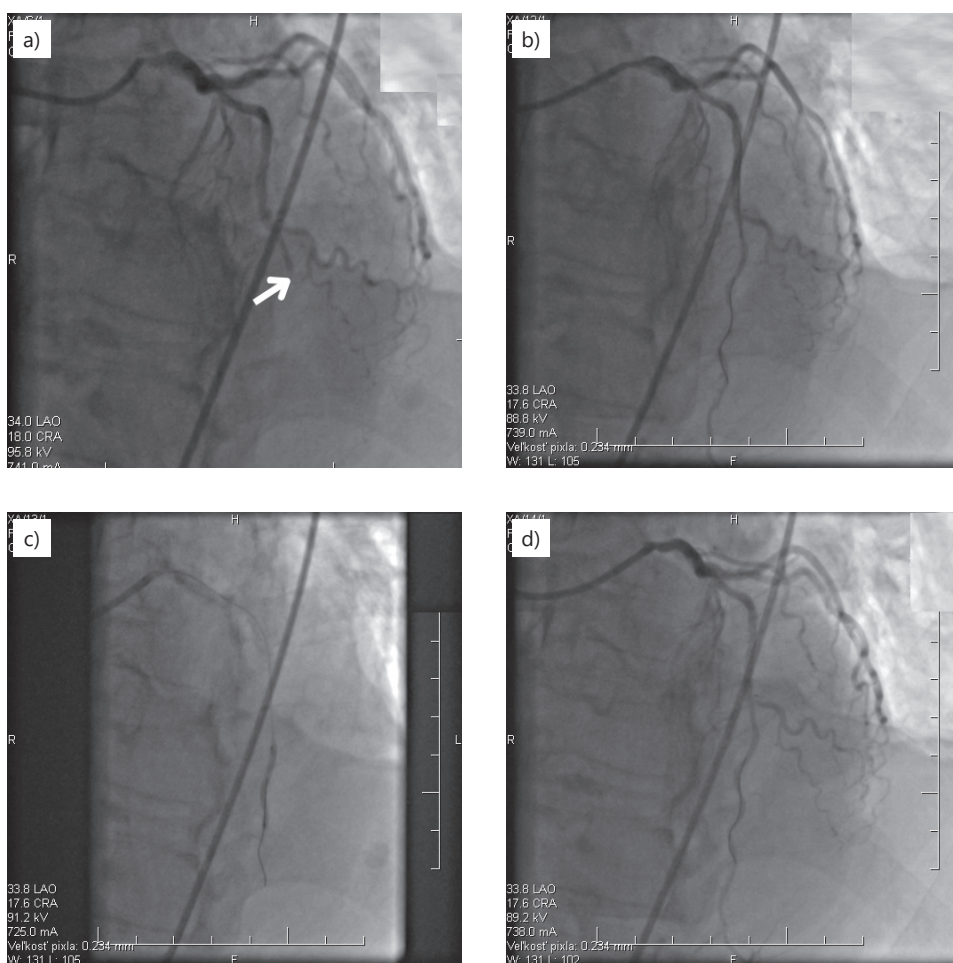
Giacoppo et al. v predmetnej štúdii argumentovali koronarografickým hodnotením cieľovej revaskularizá-

cie lézie medzi 6. a 9. mesiacom po PCI (14). Tu však narážame na určitú mieru diskrepancie, pretože s DES a jeho pevnou formovanou štruktúrou okrem výnimiek dostanete atraktívnejší finálny výsledok revaskularizácie v porovnaní s DCB. Tému sprevádza mnoho kontroverzií, názorových rozdielov a len ďalší, podrobný a rozsiahly výskum môže prispieť k ich odstráneniu.

Ochorenie malých ciev (small vessel disease)

Ochorenie malých ciev (diameter < 2,5 mm) (small vessel disease, SVD) tvorí asi 30 % všetkých prípa-

dov CAD (obrázok 3a – d). Častejšie sa vyskytuje u žien, pacientov vyššieho veku, s diabetom alebo ochorením obličiek. Malý diameter koronárnej artérie sťažuje implantáciu stentu a je najvýznamnejším faktorom zvyšujúcim riziko ISR (19). Nielen preto sú DCB vítanou alternatívou – absencia cudzieho telesa *in situ* znižuje výskyt intravaskulárnej zápalovej reakcie, a tým aj pravdepodobnosť možnej restenózy. Doposiaľ realizované klinické štúdie naznačujú, že DCB poskytujú efektívnejšiu liečbu SVD v porovnaní s DES, vrátane nižšieho výskytu komplikácií, akými sú trombóza koronárnej artérie, trombóza stentu alebo závažné krvácanie.



Obrázok 3 Ošetrenie SVD (uzáveru distálnej tretiny *ramus interventricularis anterior*) pomocou DCB (archív autora)
Figure 3 Treatment of SVD (occlusion of the distal third of left anterior descending artery) using DCB (author's archive)

- a) natívna lézia (šípka) (native lesion (arrow))
- b) balóniková angioplastika – rekanalizácia cievy (balloon angioplasty – vessel recanalization)
- c) insuflovaný DCB (insuflated DCB)
- d) finálny výsledok procedúry (final result of the procedure)

Prvou z nich bola nemecká štúdia PEPCAD I, ktorá na vzorke 118 pacientov sledovala priemernú stratu cievneho lúmenu (late lumen loss, LLL) po šiestich mesiacoch od použitia DCB pri SVD a porovnávala ju s kontrolnou skupinou po implantácii DES. V skupine s DCB bol LLL signifikantne nižší ($0,16 \pm 0,38$ mm vs. $0,28 \pm 0,53$ mm), čo naznačuje, že DCB významne znižujú mieru restenózy v prípadoch SVD (20).

BASKET-SMALL 2 je doposiaľ najväčšou multicentrickou klinickou štúdiou, ktorá porovnávala účinnosť DCB oproti DES pri SVD. Počas trojročného obdobia bol u 758 pacientov sledovaný výskyt významných nežiaducich kardiovaskulárnych príhod (major adverse cardiac events, MACE) – úmrtia z kardiovaskulárnej príčiny, nefatálneho infarktu myokardu či potreby ďalšej revaskularizácie príslušnej koronárnej artérie (target lesion revascularization, TLR). Kým výskyt MACE bol v oboch skupinách rovnaký (15 %), miera trombózy ciev, IST a závažného krvácania bola v skupine s DCB signifikantne nižšia ako v skupine s DES (21).

Štúdia BELLO hodnotila non-inferioritu DCB oproti DES (obidva s obsahom paklitaxelu) a zahrnila 182 pacientov s SVD. Počas trojročného sledovania bol výskyt TLR (4,4 vs. 7,6 %) a MACE (10 vs. 16,3 %) v skupine s DCB signifikantne nižší v porovnaní so skupinou s DES (22).

Štúdia RESTORESVD China porovnávala efekt použitia paklitaxelových DCB oproti DES novej generácie obsahujúcich zotarolimus v priebehu 12 mesiacov. V oboch skupinách bola miera zlyhania cieľovej lézie (target lesion failure, TLF) porovnateľná (4,4 vs. 2,6 %), čo naznačuje, že DCB v tomto ohľade nie sú inferiórne oproti novogeneračným DES (23).

A napokon, štúdia PICCOLETO II realizovala komparatívnu analýzu everolimových DCB a DES na 232 pacientoch s SVD z piatich čínskych centier. LLL po 180 dňoch ($0,04$ vs. $0,17$ mm), respektíve MACE počas 12 mesiacov (5,6 vs. 7,5 %) bol nižší v skupine s DCB (24).

Isté pochybnosti vyvolalo niekoľko štúdií, predovšetkým PICCOLETO, ktorá musela byť predčasne ukončená pre vysokú mieru MACE v skupine s DCB, čo však mohlo byť spôsobené nedostatočnou predprípravou lézie v zmysle jej adekvátnej predilatácie (25).

Celkovo však rastúce dáta naznačujú, že DCB sú bezpečnou modalitou pri liečbe SVD a poskytujú pri najmenšom rovnocenné, v mnohých prípadoch dokonca lepšie klinické výsledky ako DES.

Ochorenie veľkých ciev (large vessel disease)

Je všeobecne známe, že veľké cievy (diameter > 2,5 mm) zásobujú krvou väčšie oblasti myokardu, a tak lézie s nimi spojené majú na zdravie pacienta spravidla výraznejší vplyv. Koronárne artérie obsahujú väčšie množstvo hladkých svalových vlákien, čo zvyšuje pravdepodobnosť, že v nich dôjde k retrakcii alebo disekcii, a tým k ich akútnej oklúzii. Preto sa DES, poskytujúce väčšiu oporu cievnej steny, považujú za zlatý štandard liečby ochorenia veľkých ciev (large vessel disease, LVD). Aj v tomto prípade sa však DCB javia ako ich vhodná, bezpečná a účinná alternatíva.

Štúdia Yu et al. zahrnila 527 pacientov s 595 léziami, z ktorých 222 sa nachádzalo na veľkých a 373 na malých cievach, pričom všetky boli ošetrované pomocou DCB. Pri priemernom 10-mesačnom sledovaní bol v skupine veľkých ciev pozorovaný nižší výskyt MACE (0 vs. 1,4 %) a TLR (0 vs. 1,1 %) v porovnaní s malými cievami, pričom ani v jednej zo skupín nebol zaznamenaný prípad úmrtia (26). DCB podľa všetkého poskytujú dobrú účinnosť pri liečbe LVD, a to tak vzhľadom na klinické výsledky, ako aj angiografiu.

Štúdia Shin et al. zasa porovnávala účinnosť DCB a DES v liečbe LVD. Po šiestich týždňoch bol LLL u pacientov s DCB výrazne nižší než u tých s DES ($0,05 \pm 0,27$ mm vs. $0,40 \pm 0,54$ mm) (27). Podobné výsledky hlásia aj ďalšie klinické štúdie (28, 29).

Je dobre známe, že PCI s použitím DCB sa spája s vysokým výskytom perioperačnej disekcie, avšak už nie to, či a ako vplýva na prognózu pacientov. Prospektívna observačná štúdia Corteseho et al. realizovala v priemere 200 dní trvajúce sledovanie na 156 pacientoch s LVD, z ktorých 52 malo disekciu po aplikácii DCB, avšak ani jedna z disekcií nebola prekrytá DES-om. Úplné spontánne zahojenie disekcie sa pozorovalo u 93,8 % prípadov, pričom nebol pozorovaný žiadny významný rozdiel v miere výskytu MACE (30).

Využitie DCB v liečbe LVD je naďalej predmetom intenzívneho výskumu. Prvotné pozitívne výsledky uvedených štúdií sú dobrým príslubom do budúcnosti.

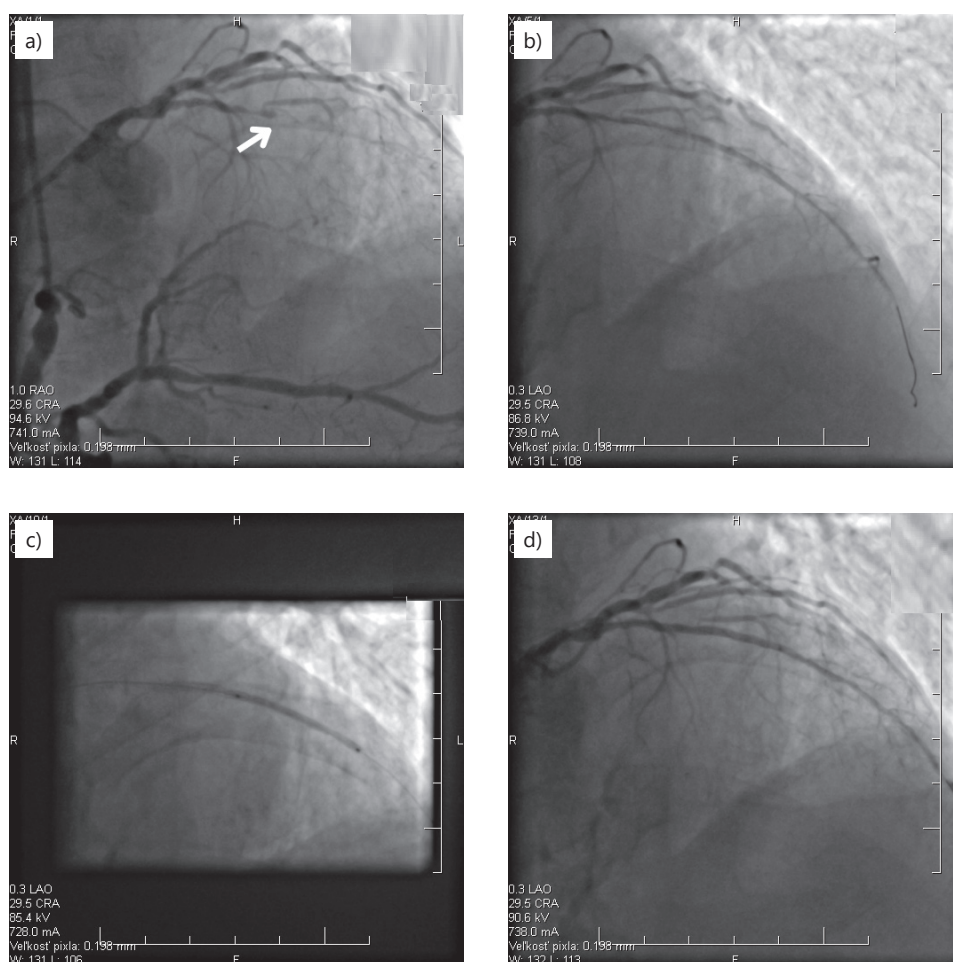
Bifurkačné lézie

Bifurkačné lézie tvoria asi 15 – 20 % všetkých prípadov CAD. Ich intervenčný manažment je často

náročný, vzhľadom na vyšší výskyt oklúzie, ISR alebo IST. Revaskularizáciu možno realizovať pomocou jedno- alebo dvojstentových techník. Pokiaľ jednostentová technika neposkytne optimálny angiografický výsledok (zvýraznenie stenózy alebo oklúzie v oblasti bočnej vetvy), a to ani pri dodatočnej balónikovej angioplastike bočnej vetvy (side branch, SB), tzv. Provisional stenting je nevyhnutná konverzia na dvojstentovú techniku, prípadne ju možno realizovať už na začiatku procedúry. Tá má však viacero nevýhod, vrátane zvýšeného rizika vzniku akútneho infarktu myokardu, vyššieho výskytu MACE a výraznejšej expozície röntgenovým žiarením (31). DCB majú potenciál dodať do tohto typu lézií

antiproliferatívne liečivo bez toho, aby menili koronárnu anatómiu.

V štúdií PEPCAD V bolo sledovaných 28 pacientov s bifurkačnými léziami, u ktorých bola realizovaná predilatácia hlavnej vetvy (main branch, MB) a SB pomocou DCB a následne bol do MB implantovaný BMS. Po 9-mesačnom sledovaní bola miera LLL v MB a SB ($0,38 \pm 0,46$ mm, respektíve $0,21 \pm 0,48$ mm) a rovnako nízka bola aj miera restenózy (3,8, respektíve 7,7 %) (32). Podobné výsledky priniesla aj štúdia Klebera et al., 64 pacientov bolo randomizovaných do dvoch skupín – na tých, ktorí boli liečení pomocou DCB, a tých, u ktorých bola realizovaná jednoduchá balóniková angioplastika.



Obrázok 4 Ošetrenie CTO v oblasti *ramus interventricularis anterior* pomocou DCB (archív autora)

Figure 4 Treatment of CTO in the area of left anterior descending artery) using DCB (author's archive)

a) natívna lézia (šípka) (native lesion – arrow)

b) balóniková angioplastika – rekanalizácia cievy (balloon angioplasty – vessel recanalization)

c) insuflovaný DCB (insuflated DCB)

d) finálny výsledok procedúry (final result of the procedure)

Po 9 mesiacoch bola miera restenózy v skupine liečenej pomocou DCB nižšia (6 vs. 26 %) (33).

Osobitne pozitívne výsledky vykazujú DCB pri ošetrovaní SB. Metaanalýza Zhenga et al., zahŕňajúca 10 štúdií na celkovej vzorke 934 pacientov, preukázala lepšie výsledky v prípadoch, ak bol v rámci provisional stentingu aplikovaný do SB aj DCB (34). Napriek tomu, že ďalšie štúdie postupne pribúdajú, súčasná úroveň poznatkov v tejto oblasti je zatiaľ stále nedostatočná.

Chronické totálne oklúzie

Chronické totálne oklúzie (chronic total occlusions, CTO) tvoria približne tretinu všetkých prípadov CAD (obrázok 4a – d). Sú definované dvoma hlavnými kritériami: (1) absenciou antegrádneho prietoku krvi léziou; (2) predpokladanou alebo diagnostikovanou dobou oklúzie ≥ 3 mesiace (35). Pacienti s CTO majú väčšinou vytvorený dostatočný kolaterálny obeh, ktorý ale dokáže udržať adekvátnu systolickú funkciu ľavej komory len v asi 5 % prípadov. Zároveň viac ako 75 % pacientov s CTO má stále prítomné aktívne ischemické oblasti myokardu (36). Vo všeobecnosti sa preto predpokladá, že agresívna revaskularizácia znižuje mieru ischemie myokardu, celkovú mortalitu a mieru nefatálneho infarktu myokardu u pacientov s CTO a je z dlhodobého hľadiska účinnejšia než farmakologická liečba (37).

Podľa aktuálnych Odporúčaní ESC pre revaskularizáciu myokardu z roku 2018 by sa CTO PCI mala zväžiť u pacientov s angínou pectoris rezistentnou na medikáciu alebo s rozsiahlou oblasťou dokumentovanej ischemie v povodí uzatvorenej tepny (trieda IIa, úroveň B) (38). Nevýhodou implantácie DES do tohto typu lézie je vysoká miera ISR, respektíve neskorej IST (asi 13 %) (39). Preto môžu byť DCB vhodnou alternatívou liečby CTO.

Prvá multicentrická štúdia s podobným zameraním z roku 2016 zaznamenala vysokú mieru rekanalizácie ciev pomocou DCB (79,4 %, $n = 27$), len s jediným prípadom restenózy a bez infarktu myokardu alebo úmrtia z kardiovaskulárnej príčiny (40). Iná, kórejská štúdia, preukázala, že LLL u pacientov s CTO liečenými DCB je výrazne nižšie ako u tých, kde bol použitý DES (0,03 vs. 0,15 – 0,20 mm) (41).

Dostupné dáta ukazujú, že vyšší počet, respektíve celková dĺžka DES, ovplyvňuje vazomotorickú aktivitu,

podporuje neoaterosklerózu a je spojený s vyšším výskytom MACE. DCB tak môžu byť cestou ako efektívne znížiť obsah stentov s porovnateľnou efektívnosťou. Túto hypotézu potvrdzuje, napríklad, aj štúdia HYPER, kde DCB, v porovnaní so skupinou liečenou „len“ s DES, nielen znížili celkovú dĺžku implantovaných stentov, ale aj výskyt MACE (20,8 vs. 22,7 %) (42).

V intervenčnej kardiológii sú CTO jednou z najväčších výziev a bývajú spojené s mnohými potenciálnymi komplikáciami. Použitie DCB, zdá sa, skracaje samotný čas výkonu (v porovnaní s implantáciou DES) a zlepšuje prognózu pacientov v mnohých ohľadoch.

Akútne koronárne syndrómy

Akútne koronárne syndrómy (AKS) sú vedúcou príčinou celosvetovej mortality a morbidita. V odporúčaní odborných kardiologických spoločností sa DES síce označuje ako hlavný nástroj intervenčného riešenia týchto stavov, a to tak culprit, ako aj non-culprit lézií, no aj vzhľadom na vyššie opísané negatíva spojené s ich používaním môžu DCB predstavovať ich vhodnú alternatívu (43).

Prvé publikované štúdie svojho druhu ako PAPPa alebo DEB-AMI, skúmali koncept kombinácie DCB s BMS pri AKS, ktorý je dnes už prakticky obsoletný (44, 45). Randomizovaná štúdia PEPCAD NSTEMI preukázala non-inferioritu prístupu ošetrovania culprit lézie len s pomocou DCB, v porovnaní so skupinami s implantovanými DES alebo BMS (TLF 3,8 vs. 6,6 % počas 9 mesiacov), pričom medzi použitím BMS a DES sa nezistil štatisticky významný rozdiel. Celková miera MACE bola 6,7 % pri liečbe pomocou DCB vs. 14,2 % pri liečbe stentmi (46).

Aj ďalšia veľká kohortová štúdia realizovaná na 1 139 pacientoch so STEMI rovnako preukázala non-inferioritu v skupine s AKS liečenej pomocou DCB v porovnaní so skupinou liečenou pomocou DES, a to počas trojročného sledovania, pričom sa nezistil štatisticky významný rozdiel v mortalite pacientov medzi oboma skupinami (DCB 10,8 vs. DES 9,0 %) (47). V rámci štúdie REVELATION sa non-inferiorita DCB oproti DES preukázala aj v miere frakčnej prietokovej rezervy u pacientov so STEMI (fraction flow reserve, FFR) (DCB FFR $0,91 \pm 0,06$ vs. DES FFR $0,92 \pm 0,05$) (48).

V prípadoch AKS je viac než v ktorejkoľvek inej situácii žiaduce, aby sa dosiahol optimálny výsledok PCI bez cievu ohrozujúcej disekcie či významnej reziduálnej stenózy. Existuje tiež teoretická možnosť prehĺbenia no-reflow fenoménu súvisiaceho s distálnou embolizáciou počas zavádzania DCB, no toto riziko je rovnako prítomné (dokonca vyššie) pri implantácii DES. Pre intervenčných kardiológov, ktorí majú s DCB menej skúseností, prípadne sa obávajú o dlhodobější efekt procedúry, môžu byť uvedené faktory dôvodom, prečo naďalej uprednostňovať DES pred DCB. Aj preto je ďalší výskum v tomto smere veľmi potrebný.

Skrátenie duálnej antiagregačnej liečby

V odborných kruhoch v ostatných rokoch prevláda hypotéza, že pacienti liečení DCB by mohli pri absencii cudzorodého materiálu v koronárnej artérii nadobudnúť výhodu v skrátenej liečbe DAPT. Optimálna antitrombotická stratégia v tomto smere je však zatiaľ prevažne len predmetom odborných debát a len nedávno sa začala skúmať v randomizovaných štúdiách.

Uplynulý kongres Euro-PCR priniesol prvotné výsledky prospektívnej, open-label, multicentrickej, randomizovanej štúdie REC-CAGEFREE II, ktorá porovnávala efekt 12-mesačného užívania DAPT [kyselina acetylsalicylová (ASA) + tikagrelor] oproti jej skrátenej liečbe (mesiac DAPT + 5 mesiacov tikagrelor + 6 mesiacov ASA) u celkovo 1 948 pacientov s AKS z vyše 40 čínskych centier liečených pomocou paklitaxelových DCB (49). Incidencia primárnych endpointov (smrť z akejkoľvek príčiny, cievná mozgová príhoda, infarkt myokardu, ďalšia revaskularizácia, závažné krvácanie) bola medzi oboma skupinami pacientov podobná, a teda bola preukázaná non-inferiorita deeskalácie DAPT oproti jej štandardnému trvaniu (9,0 % vs. 8,7 %). Výsledky tejto štúdie je ale potrebné brať s rezervou, pretože reprezentujú len čínsku, respektíve východoázijskú populáciu, a nereprezentujú situáciu v Európe či Amerike. Navyše, v sledovanej populácii prevládala v asi 60 % prípadov diagnóza nestabilnej angíny pectoris, na rozdiel od iných, závažnejších foriem AKS. Napriek tomu ide o krok správnym smerom – po prvýkrát sa randomizovalo použitie DCB pri rôznej dĺžke trvania DAPT a poukázalo na racionalitu skrátiť trvanie DAPT u týchto pacientov vo vyhradených situáciách.

Súčasný dôkaz podporujú širšie využívanie stratégií skrátenej DAPT v klinickej praxi. Viac než kedykoľvek predtým sa zdôrazňuje individuálny prístup, ktorý má poskytnúť optimálnu rovnováhu medzi dĺžkou trvania DAPT a rizikom krvácania, respektíve ischemických príhod. Identifikácia kohorty pacientov, ktorá by z toho mohla profitovať, je absolútne kľúčová a mala by sa vykonávať rutinne.

Záver

DCB nepochybne majú v rámci intervenčnej liečby CAD svoju dôležitú úlohu. Neustále pribúdajú dôkazy o účinnosti a bezpečnosti DCB v liečbe ISR a SVD, no výskum prebieha aj v oblasti liečby bifurkačných lézií, LVD, CTO, AKS atď., čo len zdôrazňuje obrovský potenciál DCB v širokej škále ich možných aplikácií, vrátane „nekardiologických“ diagnóz, akými sú ochorenia periférnych tepien, striktúra uretry, stenóza vertebrálnej artérie či intrakraniálna ateroskleróza (50). Jednoznačnou výhodou DCB je neprítomnosť metalického materiálu v koronárnej artérii, čo znižuje riziko ISR a IST a vedie k obnove vazoreaktivity ošetrovaného segmentu.

Nakoľko však doteraz publikované štúdie boli realizované prevažne na menších vzorkách, v skupine odporcov používania DCB vyvolávajú neustále prinajmenšom určitú dávku skepticizmu. Nedostatok klinických dát v porovnaní s DES je jedným z dôvodov, prečo v odporúčaniach odborných spoločností sú DCB vytesnené na samotný okraj záujmu. Možno predpokladať, že neustále prebiehajúci vývoj nových liečiv do DCB vytvorí nové príležitosti pre začiatok novej éry, ktorá povedie k zmene súčasnej paradigmy.

Autor rukopisu prehlasuje, že nemá konflikt záujmov.

Vysvetlivky

Culprit lézia – významná stenóza alebo uzáver koronárnej artérie priamo vedúci k akútnemu infarktu myokardu

Late lumen loss (LLL) – strata cievneho lúmenu, rozdiel medzi diametrom cievy ihneď po PCI a s odstupom času po procedúre

Main branch (MB) – hlavná vetva, v prípade intervenčnej liečby stenóz v bifurkáciách koronárnych artérií dominantná cieva vyžadujúca primárne ošetrenie

Non-culprit lézia – stenóza alebo uzáver koronárnej artérie, ktorá nevedla k akútnemu infarktu myokardu

Side branch (SB) – vedľajšia vetva, v prípade intervenčnej liečby stenóz v bifurkáciách koronárnych artérií nedominantná cieva vyžadujúca alebo sekundárne ošetrovanie, alebo často býva ponechaná na konzervatívny spôsob liečby

Target lesion failure (TLF) – zlyhanie cieľovej lézie, endpoint zahŕňajúci niekoľko nežiaducich udalostí, ktoré vznikajú po PCI v priamej súvislosti s ošetrovaním danej lézie (úmrtie, infarkt myokardu, nevyhnutnosť ďalšej revaskularizácie)

Literatúra

- Lawton JS, Tamis-Holland JE, Bangalore S, Bates ER, Beckie TM, Bischoff JM, et al. 2021 ACC/AHA/SCAI Guideline for Coronary Artery Revascularization: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2022;145:e4-e17.
- Venkitachalam L, Kip KE, Selzer F, Wilensky RL, Slater J, Mulukutla SR, et al. Twenty-year evolution of percutaneous coronary intervention and its impact on clinical outcomes: a report from the National Heart, Lung, and Blood Institute-sponsored, multicenter 1985-1986 PTCA and 1997-2006 Dynamic Registries. *Circ Cardiovasc Interv*. 2009;2:6-13.
- Stefanini GG, Byrne RA, Windecker S, Kastrati A. State of the art: coronary artery stents – past, present and future. *EuroIntervention*. 2017;13:706-716.
- Byrne RA, Joner M, Alfonso F, Kastrati A. Drug-coated balloon therapy in coronary and peripheral artery disease. *Nat Rev Cardiol*. 2014;11:13-23.
- Jeger RV, Eccleshall S, Wan Ahmad WA, Ge J, Poerner TC, Shin ES, et al. Drug-Coated Balloons for Coronary Artery Disease: Third Report of the International DCB Consensus Group. *JACC Cardiovasc Interv*. 2020;13:1391-1402.
- 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;36:3320-3331.
- Scheller B, Hehrlein C, Bocks 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;355:2113-2124.
- Scheller B, Hehrlein C, Bocks 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;97:773-781.
- Byrne RA, Neumann FJ, Mehilli J, Pinić 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;381:461-467.
- Rittger H, Waliszewski M, Brachmann J, Hohenforst-Schmidt W, Ohlow M, Brugger A, et al. Long-Term Outcomes After Treatment With a Paclitaxel-Coated Balloon Versus Balloon Angioplasty: Insights From the PEPCAD-DES Study (Treatment of Drug-eluting Stent [DES] In-Stent Restenosis With SeQuent Please Paclitaxel-Coated Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty [PTCA] Catheter). *JACC Cardiovasc Interv*. 2015;8:1695-1700.
- Xu B, Gao R, Wang J, Yang Y, Chen S, Liu B, et al. 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;7:204-211.
- Chin K. In-stent restenosis: the gold standard has changed. *EuroIntervention*. 2011;7(Suppl K):K43-K46.
- Siontis GC, Stefanini GG, Mavridis D, Siontis KC, Alfonso F, Pérez-Vizcayno M, et al. Percutaneous coronary interventional strategies for treatment of in-stent restenosis: a network meta-analysis. *Lancet*. 2015;386:655-664.
- Giacoppo D, Alfonso F, Xu B, Claessen BEMP, Adriaenssens T, Jensen C, et al. Drug-Coated Balloon Angioplasty Versus Drug-Eluting Stent Implantation in Patients With Coronary Stent Restenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75:2664-2678.
- Vrints C, Andreotti F, Koskinas KC, Rossello X, Adamo M, Ainslie J, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2024;45:3415-3537.
- Alfonso F, Coughlan JJ, Giacoppo D, Kastrati A, Byrne RA. Management of in-stent restenosis. *EuroIntervention*. 2022;18:e103-e123.
- Scheller B, Rissanen TT, Farah A, Ohlow MA, Mangner N, Wöhrle J, et al. Drug-Coated Balloon for Small Coronary Artery Disease in Patients With and Without High-Bleeding Risk in the BASKET-SMALL 2 Trial. *Circ Cardiovasc Interv*. 2022;15:e011569.
- Lazar FL, Onea HL, Olinic DM, Cortese B. A 2024 scientific update on the clinical performance of drug-coated balloons. *Asian Intervention*. 2024;10:15-25.
- Wybraniec MT, Bańka P, Bochenek T, Roleder T, Mizia-Stec K. Small vessel coronary artery disease: How small can we go with myocardial revascularization? *Cardiol J*. 2021;28:767-778.
- 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. *Clin Res Cardiol*. 2010;99:165-174.
- Jeger RV, Farah A, Ohlow MA, Shroff A, Wong Y, Ho MY, et al. Drug-coated balloons for small coronary artery disease (BASKET-SMALL 2): an open-label randomised non-inferiority trial. *Lancet*. 2018;392:849-856.
- Latib A, Colombo A, Castriota F, De Marco F, Meliga E, De Carlo M, 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;60:2473-2480.
- Tian J, Tang YD, Qiao S, Su X, Chen Y, Jin Z, et al. Two-year follow-up of a randomized multicenter study comparing a drug-coated balloon with a drug-eluting stent in native small coronary vessels: The RESTORE Small Vessel Disease China trial. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2020;95(Suppl. 1):587-597.

24. Cortese B, Di Palma G, Guimaraes MG, Stefanini GG, Siontis KC, Agostoni P, et al. Drug-Coated Balloon Versus Drug-Eluting Stent for Small Coronary Vessel Disease: PICCOLETO II Randomized Clinical Trial. *JACC Cardiovasc Interv.* 2020;13:2840-2849.
25. Cortese B. The PICCOLETO study and beyond. *EuroIntervention.* 2011;7(Suppl K):K53-K56.
26. Yu X, Ji F, Xu F, Liu Z, Zhong W, Lu J, et al. Treatment of large de novo coronary lesions with paclitaxel-coated balloon only: results from a Chinese institute. *Clin Res Cardiol.* 2019;108:234-243.
27. Shin ES, Ann SH, Balbir Singh G, Lim KH, Kleber FX, Koo BK. Fractional flow reserve-guided paclitaxel-coated balloon treatment for de novo coronary lesions. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2016;88:193-200.
28. Lu W, Zhu Y, Han Z, Sun Y, Zhang S, Zhao Q, et al. Short-term outcomes from drug-coated balloon for coronary de novo lesions in large vessels. *J Cardiol.* 2019;73:151-155.
29. Uskela S, Kärkkäinen JM, Eränen J, Rissanen T, Knuuti J, Heikkilä M, 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;93:893-900.
30. Cortese B, Silva Orrego P, Agostoni P, Siontis KC, Stefanini GG, Di Palma G, et al. Effect of Drug-Coated Balloons in Native Coronary Artery Disease Left With a Dissection. *JACC Cardiovasc Interv.* 2015;8:2003-2009.
31. Kumsars I, Holm NR, Niemelä M, Adlam D, Hildick-Smith D, Rasouli M, et al. Randomised comparison of provisional side branch stenting versus a two-stent strategy for treatment of true coronary bifurcation lesions involving a large side branch: the Nordic-Baltic Bifurcation Study IV. *Open Heart.* 2020;7:e000947.
32. Mathey DG, Wendig I, Boxberger M, Bonaventura K, Kleber FX, Scheller B. Treatment of bifurcation lesions with a drug-eluting balloon: the PEPCAD V (Paclitaxel Eluting PTCA Balloon in Coronary Artery Disease) trial. *EuroIntervention.* 2011;7(Suppl K):K61-K65.
33. Kleber FX, Rittger H, Ludwig J, Wolny M, Dietz U, Scheller B. Drug-eluting balloons as stand alone procedure for coronary bifurcational lesions: results of the randomized multicenter PEPCAD-BIF trial. *Clin Res Cardiol.* 2016;105:613-621.
34. Zheng Y, Li J, Wang L, et al. Effect of Drug-Coated Balloon in Side Branch Protection for de novo Coronary Bifurcation Lesions: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Cardiovasc Med.* 2021;8:758560.
35. Ybarra LF, Rinfret S, Brilakis ES, Karpalotis D, Azzalini L, Grantham JA, et al. Definitions and Clinical Trial Design Principles for Coronary Artery Chronic Total Occlusion Therapies: CTO-ARC Consensus Recommendations. *Circulation.* 2021;143:479-500.
36. Werner GS, Martin-Yuste V, Hildick-Smith D, Agostoni P, Collet JP, Siontis GC, et al. A randomized multicentre trial to compare revascularization with optimal medical therapy for the treatment of chronic total coronary occlusions. *Eur Heart J.* 2018;39:2484-2493.
37. Schumacher SP, Stuijzand WJ, de Winter RW, Hooijman J, Berent P, Van Gaal WJ, et al. Ischemic Burden Reduction and Long-Term Clinical Outcomes After Chronic Total Occlusion Percutaneous Coronary Intervention. *JACC Cardiovasc Interv.* 2021;14:1407-1418.
38. 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;40:87-165.
39. Yang SS, Tang L, Ge GG, Liu Y, Guo J, Xu J, et al. Efficacy of drug-eluting stent for chronic total coronary occlusions at different follow-up duration: a systematic review and meta-analysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2015;19:1101-1116.
40. Köln PJ, Scheller B, Liew HB, Wüstner J, Demir I, Hoebel M, et al. Treatment of chronic total occlusions in native coronary arteries by drug-coated balloons without stenting – A feasibility and safety study. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2017;90:936-943.
41. Jun EJ, Shin ES, Teoh EV, Fajardo M, Kim HS, Egan A, et al. Acute and long-term outcomes of drug-coated balloon treatment of coronary bifurcation lesions. *Circ Cardiovasc Interv.* 2016;9:e004079.
42. Costopoulos C, Latib A, Naganuma T, Kim YH, Waalewijn R, Farah A, et al. One-year outcomes of paclitaxel-coated balloon versus drug-eluting stent for in-stent restenosis: results from the PEPCAD-BIF study. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71:29-39.
43. Byrne RA, Rossello X, Coughlan JJ, Wittenberg R, Kienlen S, Tilsed P, et al. Coronary revascularization in stable coronary artery disease: a randomized controlled trial. *Lancet.* 2021;397:1161-1172.
44. 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;10:584-590.
45. Belkacemi A, Agostoni P, Nathoe HM, Windecker S, Mattheeuw S, Hermans F, et al. Comparative effectiveness of paclitaxel-eluting stents in patients with coronary artery disease: A meta-analysis. *JACC Cardiovasc Interv.* 2017;10:1019-1030.
46. Scheller B, Ohlow MA, Ewen S, Buechner G, Weidinger F, Di Napoli F, et al. Drug-coated balloon angioplasty for coronary artery disease: current status and future perspectives. *EuroIntervention.* 2018;14:40-49.
47. Merinopoulos I, Gunawardena T, Corballis N, Bhalraam U, Gilbert T, Maart C, et al. Paclitaxel drug-coated balloon-only angioplasty for de novo coronary artery disease in elective clinical practice. *Clin Res Cardiol.* 2023;112:1186-1193.
48. Vos NS, Fagel ND, Amoroso G, Langhans L, Veenstra C, Moll F, et al. Bifurcation lesions: treatment strategy using drug-coated balloons. *Heart.* 2018;104:1314-1319.
49. Tao L. Stepwise dual antiplatelet therapy de-escalation in patients after drug-coated balloon angioplasty (REC-CAGEFREE II trial). Prezentované na EuroPCR 2024. 15. máj 2024. Paríž, Francúzsko.
50. Ouriel K, Adelman MA, Rosenfield K, McManus D, Stoica M, Soni H, et al. Revascularization of chronic total occlusion in patients with severe coronary artery disease. *J Vasc Interv Radiol.* 2021;32:957-963.