

Balony uwalniające lek — nowa broń w leczeniu choroby wieńcowej? Drug eluting balloons — new weapon in the treatment of coronary artery disease?

Przemysław Trzeciak

III Katedra i Oddział Kliniczny Kardiologii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego, Śląskie Centrum Chorób Serca w Zabrzu

STRESZCZENIE

Przezkórna angioplastyka balonowa wiąże się z wysokim ryzykiem nawrotu zwężenia. Zastosowanie stentów metalowych (BMS) oraz stentów uwalniających lek (DES) zmniejszyło częstość restenozy w stencie. Zastosowanie DES wiąże się jednak z koniecznością długotrwałej podwójnej terapii przeciwplatekowej. Balony uwalniające lek (DEB) stanowią interesujące uzupełnienie instrumentarium w inwazyjnym leczeniu choroby wieńcowej. W pracy przedstawiono przegląd dostępnego piśmiennictwa dotyczącego zastosowania DEB w leczeniu między innymi restenozy w stencie, zmian w wąskich tętnicach wieńcowych czy bifurkacji naczyniowych. Balony uwalniające lek wydają się alternatywą w sytuacjach, w których istnieją przeciwwskazania do długotrwałego podwójnego leczenia przeciwplatekowego. Choć opublikowane dotychczas wyniki badań nad zastosowaniem DEB są obiecujące, to trzeba pamiętać, że dotyczą one niewielkich grup chorych. Konieczne jest przeprowadzenie badań w większej populacji pacjentów, co pozwoli określić miejsce DEB w codziennej praktyce klinicznej.

Choroby Serca i Naczyń 2011, 8 (1), 12–16

Słowa kluczowe: balon uwalniający lek, restenoza, stent uwalniający lek

ABSTRACT

Percutaneous balloon angioplasty has a high risk of restenosis. Bare metal stents (BMS) and drug eluting stents (DES) decreased the risk of restenosis. DES requires prolonged double antiplatelet therapy. Drug eluting balloons (DEB) are interesting device in the invasive treatment of coronary artery disease. In available literature DEBs are used in the treatment of in-stent restenosis, small vessel disease, and bifurcations. Drug eluting balloons are interesting alternative in the cases where the prolonged double antiplatelet therapy is contraindicated. The results from studies assessing DEBs are promising. It is worth to emphasise that the studies involved limited number of patients. The studies on the larger number of patients are necessary.

Choroby Serca i Naczyń 2011, 8 (1), 12–16

Key words: balloon eluting drug, restenosis, drug eluting stent

Przezkórna balonowa angioplastyka wieńcowa (POBA, *plain old balloon angioplasty*) wiąże się z wysokim ryzykiem wystąpienia restenozy. Restenoza po zabiegach POBA wynika głównie ze zjawiska elastycznego obkurczania ściany naczynia (*elastic recoil*), niekorzystnego remodelingu naczyniowego i proliferacji neointymy [1].

Zastosowanie stentów wyraźnie zmniejszyło częstość występowania restenozy. W dwóch badaniach z początku lat 90. XX wieku — *Belgium Netherland STENT* (BENE-STENT) [2] oraz *North American Stent Restenosis Study*

Adres do korespondencji:
dr n. med. Przemysław Trzeciak
III Katedra i Oddział Kliniczny Kardiologii ŚUM
Śląskie Centrum Chorób Serca
ul. Szpitalna 2, 41–800 Zabrze
tel.: 32 373 37 00, faks: 32 273 26 79
e-mail: przemyslaw.t@wp.pl

(STRESS) [3], obejmujących odpowiednio 520 i 410 pacjentów — wykazano, że stenty wieńcowe istotnie zmniejszyły częstość występowania angiograficznej restenozy oraz potrzebę ponownej angioplastyki. W 1999 roku stenty wszczepiano już w 84,2% przypadków przezskórnych interwencji wieńcowych (PCI, *percutaneous coronary intervention*) [4].

Implantacja stentu do tętnicy wieńcowej zapobiega ostremu obkurczeniu naczyń, ale jednocześnie zwiększa ryzyko podostrej zakrzepicy, a — co ważniejsze — powoduje zastąpienie miażdżycy tętnic wieńcowych poważniejszym stanem nowotworzenia neointymy w stencie wynikającej z podziałów komórkowych oraz proliferacji i migracji komórek mięśni gładkich, których konsekwencją jest restenoza w stencie (ISR, *in stent restenosis*) [5]. Zapobieganie podostrej i późnej zakrzepicy stentów metalowych (BMS, *bare metal stent*) dość skutecznie rozwiązano za pomocą skojarzonego leczenia przeciwplatekowego, natomiast zjawisko restenozy stało się punktem wyjścia do opracowania stentów z aktywną powłoką, która hamowałaby proces ISR. Takimi stentami okazały się stenty uwalniające lek (DES, *drug eluting stent*). W DES można wyróżnić platformę (stent), nośnik (zwykle polimer) oraz środek zapobiegający restenozy (lek) [5]. Zastosowanie DES pozwoliło zmniejszyć częstość ISR [6, 7]. Początkowy wielki entuzjizm, wynikający ze zmniejszenia częstości restenoz po zastosowaniu DES, osłabiły doniesienia świadczące o ryzyku późnej zakrzepicy po zastosowaniu stentów uwalniających lek antymitotyczny [8]. Zjawisko to jest spowodowane niecałkowitym nabłonkowaniem stentu, uszkodzeniem funkcji nabłonka oraz zapalną odpowiedzią naczyń na obecność polimeru [9].

Choć z pewnością przez wiele lat DES pozostaną ważnym narzędziem w leczeniu choroby wieńcowej, to nie można zapominać, że ich stosowanie nie jest całkowicie skuteczne i bezpieczne. Poza wspomnianym ryzykiem zakrzepicy nie można pominąć zjawiska restenozy, chociaż występuje w mniejszej skali niż w przypadku stosowania BMS. Chorzy z wszczepionym DES wymagają długotrwałej terapii z użyciem 2 leków przeciwplatekowych. Wiąże się to, z jednej strony, ze zwiększonym ryzykiem powikłań krwotocznych, a — z drugiej strony — z zakrzepicą w stencie w przypadku odstawienia leków.

ZALETY BALONÓW UWALNIAJĄCYCH LEK

Od kilku lat do użytku klinicznego zaczynają wchodzić balony uwalniające lek (DEB, *drug eluting balloon*). Zalety związane z ich stosowaniem wynikają przede wszystkim

z: 1) homogenicznej absorpcji leku do tkanek naczyń; 2) najwyższego stężenia leku w momencie interwencji, a więc na początku proliferacji neointymy; 3) nieobecności polimeru, a w konsekwencji — ograniczenia przewlekłej reakcji zapalnej i obniżenia ryzyka późnej zakrzepicy w stencie; 4) zachowania anatomii naczyń, zwłaszcza w odniesieniu do wąskich naczyń i bifurkacji; 5) skrócenia okresu stosowania podwójnej terapii przeciwplatekowej; 6) użycia leku w sytuacjach, w których chce się uniknąć zastosowania stentu [10, 11].

Warto pamiętać, że w przypadku stosowania DES tylko 15% naczyń pokrytego stentem ma kontakt z substancją antymitotyczną znajdującą się na jego elementach. Balon uwalniający lek umożliwia większą i bardziej równomierną dystrybucję leku.

Do pokrycia balonu stosuje się głównie paklitaksel — z uwagi na jego lipofilne właściwości, krótki czas absorpcji po kontakcie ze ścianą naczyń oraz przedłużone działanie antyproliferacyjne, sięgające kilku dni [12]. Skuteczność paklitakselu w penetracji do naczyń i jego przedłużoną obecność w tkankach potwierdzono w eksperymentalnych badaniach na zwierzętach [10].

Choć DEB weszły do użytku klinicznego kilka lat temu, to najczęściej są stosowane w leczeniu ISR, w zabiegach PCI w obrębie małych naczyń oraz do leczenia zmian w obrębie bifurkacji naczyniowych. W dalszej części pracy przedstawiono doniesienia kliniczne dotyczące zastosowania DEB w tych sytuacjach klinicznych.

BALONY UWALNIAJĄCE LEK W LECZENIU RESTENOZY W STENCIE

Leczenie restenozy w stencie przy użyciu zwykłych cewników balonowych wiąże się z wysokim ryzykiem nawrotu zwężenia, występującym u 30–80% chorych [13–15]. Obecnie za najskuteczniejszy sposób leczenia restenozy w BMS uważa się implantację stentu uwalniającego lek antymitotyczny [13]. Wszczepienie DES do naczyń nie zapewnia jednak równomiernego uwalniania leku w obrębie ściany tętnicy, a ponadto wymaga przedłużonego stosowania podwójnej terapii przeciwplatekowej. Propozycją rozwiązania problemu leczenia ISR, być może, staną się DEB. Jednakże dotychczas publikowane wyniki badań obejmują stosunkowo niewielką grupę chorych.

Pierwszym badaniem, w którym porównywano skuteczność balonów uwalniających paklitaksel ze zwykłymi cewnikami balonowymi w leczeniu restenozy, było *In-Stent Restenosis by Paclitaxel-Coated Balloon Catheters* (PACCOCATH ISR I)

[15]. Tym randomizowanym badaniem objęto 52 chorych z potwierdzoną angiograficznie restenozą. Wykonana po 6 miesiącach koronarografia wykazała, że średnie (\pm odchylenie standardowe [SD, *standard deviation*]) zmniejszenie światła naczynia wynosiło $0,74 \pm 0,86$ mm w grupie chorych, u których użyto zwykłych balonów i $0,03 \pm 0,48$ mm u pacjentów leczonych za pomocą balonu pokrytego paklitakselem ($p = 0,002$). Spośród 23 chorych, u których zastosowano niepowlekane balony, u 10 (43%) stwierdzono restenozę; w porównaniu z jednym (5%) spośród 22 chorych leczonych balonem pokrytym paklitakselem ($p = 0,002$). Po 12 miesiącach obserwacji częstość tak zwanych głównych zdarzeń sercowych (MACE, *major adverse coronary event*) w grupie osób, u których zastosowano zwykłe cewniki balonowe, wyniosła 31%, a u pacjentów leczonych z użyciem DEB—4% ($p = 0,01$).

Scheller i wsp. [16], w analizie obejmującej 52 chorych z badania PACCOCATH ISR I oraz 56 pacjentów z badania klinicznego PACCOCATH ISR II, porównywali wyniki terapii u łącznie 108 chorych leczonych przy użyciu zwykłego cewnika balonowego lub balonu pokrytego paklitakselem w 2-letnim okresie obserwacji. Po 24 miesiącach częstość ponownej rewaskularyzacji poszerzanej uprzednio zmiany w grupie leczonej zwykłym cewnikiem balonowym oraz w grupie, w której zastosowany DEB, wynosiła odpowiednio: 20 (37%) *versus* 3 (6%) ($p = 0,001$), a częstość przypadków MACE — odpowiednio: 25 (46%) *versus* 6 (11%) ($p = 0,001$) [16].

Paclitaxel-Eluting PTCA-Balloon Catheter in Coronary Artery Disease (PEPCAD II) było prospektywnym, randomizowanym wieloośrodkowym badaniem klinicznym, w którym porównywano skuteczność i bezpieczeństwo zastosowania DEB (*SeQuent[®] Please*) oraz DES (*Taxus Libert[®]*) w leczeniu restenozy u 131 chorych [17]. Po 6 miesiącach obserwacji zmniejszenie światła naczynia w grupie chorych, u których zastosowano DES oraz DEB, wynosiło odpowiednio $0,38 \pm 0,61$ mm oraz $0,17 \pm 0,42$ mm ($p = 0,03$). Restenozę odnotowano u 20% pacjentów, u których zastosowano DES i u 7% chorych leczonych przy użyciu DEB ($p = 0,06$). Chorzy leczeni przy użyciu DES częściej wymagali ponownej rewaskularyzacji w obrębie leczonego naczynia (15% *v.* 6%), ale różnica ta nie była statystycznie ($p = 0,15$) [17].

ZASTOSOWANIE BALONÓW UWALNIAJĄCYCH LEK W LECZENIU ZMIAN W WĄSKICH NACZYNIACH

Leczenie zmian w obrębie wąskich tętnic bywa problematyczne, co wiąże się niejednokrotnie z trudnościami

w dotarciu stentem do miejsca zwężenia. Mała średnica naczynia w połączeniu z proliferacją neointymy może w konsekwencji spowodować jego zamknięcie.

Użycie DEB *SeQuent[®] Please* w celu leczenia zmian *de novo* w wąskich tętnicach wieńcowych o średnicy mniejszej niż 2,8 mm oceniali Unverdorben i wsp. [18] w nierandomizowanym badaniu PEPCAD I obejmującym 118 chorych. W analizie porównywano wyniki leczenia w 2 grupach pacjentów — w pierwszej zastosowano tylko DEB, zaś w drugiej, oprócz DEB, wszczepiano wieńcowy BMS. Częstość restenozy po 6 miesiącach obserwacji była istotnie mniejsza w grupie 1. niż w grupie 2. i wynosiła odpowiednio: 5,5% *versus* 18,1%; także częstość MACE była mniejsza u chorych, u których zastosowano balon pokryty lekiem antymitotycznym (6,1% *v.* 15,3%).

Cortese i wsp. [19] w badaniu PICCOLETO porównywali wyniki leczenia przy użyciu pokrytego paklitakselem balonu *Dior[™]* (28 chorych) ze stentem uwalniającym paklitaksel (29 chorych) w tętnicach wieńcowych o średnicy 2,75 mm lub mniejszej. W grupie chorych, u których użyto DEB, odnotowano większą częstość restenozy (32,1% *v.* 10,3%, $p = 0,043$) i MACE (35,7% *v.* 13,8%; $p = 0,054$) po 9 miesiącach obserwacji [19].

ZASTOSOWANIE BALONÓW UWALNIAJĄCYCH LEK W LECZENIU ZMIAN W OBRĘBIE BIFURKACJI NACZYNIOWYCH

Choć zastosowanie DES zmniejszyło częstość restenoz, to ich skuteczność w leczeniu zmian w obrębie bifurkacji naczyniowych często nie spełnia oczekiwań klinicystów. Obserwuje się dość wysoką częstość restenoz w obrębie gałęzi bocznych (SB, *side branch*) po implantacji DES. Jak wynika z badania *NORDIC Bifurcation Study*, metodą z wyboru powinno być stentowanie naczynia głównego (MB, *main branch*) i tylko dylatacja gałęzi bocznej, gdyż zastosowanie techniki z użyciem 2 stentów nie obniża ryzyka restenozy [20]. Balony uwalniające lek do leczenia zmian w obrębie bifurkacji naczyniowych stosowano w niewielu badaniach. Fanggiday i wsp. [21] w badaniu *Drug-Eluting Balloon in Bifurcation UTrecht* (DEBIUT), obejmującym 20 chorych, oceniali skuteczność zabiegu angioplastyki z użyciem balonu *Dior[™]* uwalniającego lek w obrębie MB i SB z następczą implantacją stentu metalowego w MB. Zabieg wykonano z powodzeniem u wszystkich 20 pacjentów. W okresie jednego i 4 miesięcy obserwacji nie odnotowano żadnego MACE ani reinterwencji [21].

INNE ZASTOSOWANIA BALONÓW UWALNIAJĄCYCH LEK

Zastosowanie DEB w przypadku zmian o typie *de novo* oceniano w badaniu PEPCAD I. Zaprojektowano je do oceny zastosowania DEB w leczeniu zmian w obrębie wąskich tętnic (jego wyniki już wyżej opisano) [18].

Niedawno opublikowano wyniki badania PEPCAD III, którym objęto 637 chorych z 24 ośrodków w Europie [22]. Włączono do niego osoby ze stabilną lub niestabilną postacią choroby wieńcowej, którym implantowano BMS po uprzedniej dylatacji z użyciem DEB lub implantowano stent uwalniający lek antymitotyczny. Pierwotny punkt końcowy obejmował ocenę późnego zmniejszenia światła naczynia w angiografii wykonywanej w 9. miesiącu po zabiegu. Ponadto oceniano występowanie MACE, które obejmowały: zgon, zawał serca i jakąkolwiek rewaskularyzację w okresie 9 miesięcy obserwacji. Późne zmniejszenie światła w stencie było bardziej nasilone w grupie chorych, u których implantowano BMS po uprzedniej dylatacji DEB niż u pacjentów, u których do rewaskularyzacji użyto DES ($0,41 \pm 0,51$ v. $0,16 \pm 0,39$ mm; $p = 0,001$). Całkowita częstość MACE wyniosła 18% w grupie, w której użyto DES i DEB oraz 15,4% w grupie, w której zastosowano DES ($p = 0,16$). W grupie chorych, u których zastosowano stent powlekany lekiem, stwierdzono mniejszą częstość zawałów serca ($3,8$ v. $0,6\%$; $p < 0,01$) i ponownej rewaskularyzacji ($8,1$ v. $3,1\%$; $p < 0,01$), ale również wyższy odsetek zakrzepicy w stencie ($1,3$ v. $0,3\%$; $p = 0,16$) [22].

Toczy się badanie *Paacitaxel-Eluting PTCA-Balloon Catheter in Coronary Artery Disease to Treat Chronic Total Occlusions* (PEPCAD-CTO) służące ocenie bezpieczeństwa i skuteczności balonów pokrytych paklitakselem w kombinacji z BMS w leczeniu przewlekłych okluzji naczyniowych w tętnicach wieńcowych o średnicy 2,5–4,0 mm [23].

PRAKTYCZNE ASPEKTY UŻYCIA BALONÓW UWALNIAJĄCYCH LEK

Balony uwalniające lek to nowe instrumentarium w leczeniu zwężeń tętnic wieńcowych. Ich użycie ma też pewną specyfikę. Organizatorzy symposium, które odbyło się w styczniu 2011 roku w Berlinie, dotyczącego zastosowania DEB, zwracali uwagę na pewne aspekty praktyczne o istotnym znaczeniu przy ich stosowaniu [24].

Przed użyciem DEB zmianę należy wcześniej poszerzyć zwykłym cewnikiem balonowym o średnicy o 0,5 mm mniejszej od średnicy zaplanowanego do użycia DEB. Należy pamiętać, aby był on proksymalnie i dystalnie

o 2–3 mm dłuższy od długości BMS, który ma być implantowany do naczynia wieńcowego. Takie postępowanie pozwoli uniknąć zjawiska określanego jako *geographic mismatch*, a które może być przyczyną restenozy punktowej w miejscu, gdzie nie zastosowano DEB. W leczeniu zmian w wąskich tętnicach DEB nie powinno się stosować w przypadku naczynia węższego niż 2 mm oraz zmiany dłuższej niż 25 mm. W badaniu PEPCAD II głównym kryterium zastosowania DEB były zwężenie przekraczające 70%, długość naczynia mniejsza lub równa 22 mm oraz średnica tętnicy wynosząca 2,5–3,5 mm [17].

Niezmiernie istotny jest czas rozprężenia balonu, który powinien wynosić 30–60 s. Pozwala to na pełniejszą penetrację leku do ściany tętnicy wieńcowej. W badaniu DEBIUT [21] zalecany czas inflacji balonu w trakcie angioplastyki wynosił 45–60 s, w których 30–45% leku było uwalniane do ściany naczynia [21].

W badaniu tym predylatację balonową za pomocą zwykłych balonów wykonywano z użyciem niskich ciśnień (6–8 atm), po czym następowała inflacja za pomocą DEB z wykorzystaniem ciśnienia 8 atm przez 60 s [21].

Balony uwalniające lek najlepiej stosować w niezwapniałych i niekrętych tętnicach wieńcowych. Należy pamiętać, że w przypadku wprowadzania DEB przez kręte i zwapniałe naczynie duża ilość leku, którym jest pokryty balon, może zostać usunięta.

Okres stosowania klopidogrelu po zabiegach z użyciem DEB wciąż nie jest jednoznacznie ustalony. Według organizatorów spotkania w Berlinie po zabiegu angioplastyki z użyciem wyłącznie DEB klopidogrel należy stosować przez 4 tygodnie. Po zastosowaniu DEB w leczeniu restenozy w BMS klopidogrel również należy podawać 4 tygodnie, a po użyciu DES w leczeniu restenozy — tyle miesięcy, ile po implantacji danego stentu antymitotycznego nakazują producent i wytyczne [24].

PODSUMOWANIE

Balony uwalniające lek to interesujące uzupełnienie instrumentarium stosowanego w leczeniu choroby wieńcowej. Choć wyniki ich zastosowania, zwłaszcza w odniesieniu do leczenia ISR, wydają się obiecujące, to należy podkreślić, że badania, w których oceniano DEB, były przeprowadzane w dość nielicznej grupie chorych. Trzeba mieć nadzieję, że analizy w większej grupie pacjentów potwierdzą celowość i bezpieczeństwo ich zastosowania w codziennej praktyce klinicznej.

Pesymiści uważają, że wszystko, co piękne, rodzi się w bólach. Z kolei optymiści dodają, że to, co się rodzi w bólach, najbardziej się kocha. Miejmy nadzieję, że my — lekarze oraz nasi pacjenci będziemy mieli powody, by DEB, jeśli nie pokochać, to przynajmniej... polubić.

PIŚMIENNICTWO

- Glagov S. Intimal hyperplasia, vascular modeling, and the restenosis problem. *Circulation* 1994; 89: 2888–2891.
- Serruys P.W., de Jaegere P., Kiemeneij F. i wsp. A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. *N. Engl. J. Med.* 1994; 331: 489–495.
- Fishman D.L., Leon M.B., Baim D.S. i wsp. A randomized comparison of coronary-stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. *N. Engl. J. Med.* 1994; 331: 496–501.
- Holmes D.R. Jr, Savage M., La Blanche J.M. i wsp. Results of Prevention of RE-Stenosis with Tranilast and its Outcomes (PRESTO) trial. *Circulation* 2002; 106: 1243–1250.
- Serruys P.W., Kutryk M.J.B., Ong A.T.L. Coronary stents. *N. Engl. J. Med.* 2006; 354: 483–495.
- Stone G.W., Ellis S.G., Cox D.A. i wsp. A polymer-based, paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease. *N. Engl. J. Med.* 2004; 350: 221–231.
- Sousa J.E., Costa M.A., Abizaid A. i wsp. Four-year angiographic and intravascular ultrasound follow-up of patients treated with sirolimus-eluting stents. *Circulation* 2005; 111: 2326–2329.
- Mauri L., Hsieh W.H., Massaro J.M. i wsp. Stent thrombosis in randomized clinical trials of drug-eluting-stents. *N. Engl. J. Med.* 2007; 356: 1010–1029.
- Finn A.V., Kolodgie F.D., Harek J. i wsp. Differential response of delayed healing and persistent inflammation at sites of overlapping sirolimus- or paclitaxel-eluting stents. *Circulation* 2005; 112: 270–278.
- Joost A., Kurowski V., Radke P.W. Drug eluting balloons for the treatment of coronary artery disease: what can we expect? *World J. Cardiol.* 2010; 2: 257–261.
- De Labriole A., Pakala R., Bonello L. i wsp. Paclitaxel-eluting balloon: from bench to bed. *Catheter. Cardiovasc. Interv.* 2009; 73: 643–652.
- Axel D.I., Kunert W., Goggelmann C. i wsp. Paclitaxel inhibits arterial smooth muscle cell proliferation and migration in vitro and in vivo using local drug delivery. *Circulation* 1997; 96: 636–645.
- Zimarino M., De Caterina R. Drug-eluting balloons for percutaneous coronary interventions. *Thromb. Haemost.* 2009; 101: 9–11.
- Banning A.P., Lim C.C.S. Drug-eluting balloons: what is their place on the interventionalist's shelf? *Heart* 2010; 96: 1257–1258.
- Scheller B., Hehrlein C., Bocksch W. i wsp. Treatment of coronary in-stent restenosis with a paclitaxel-coated balloon catheter. *N. Engl. J. Med.* 2006; 355: 2113–2124.
- Scheller B., Hehrlein C., Bocksch W. i wsp. Two year follow-up after treatment of coronary in-stent restenosis with paclitaxel-coated balloon catheter. *Clin. Res. Cardiol.* 2008; 97: 773–781.
- Unverdorben M., Vallbracht C., Cremers B. i wsp. Paclitaxel-coated balloon catheter versus paclitaxel-coated stent for the treatment of coronary in-stent restenosis. *Circulation* 2009; 119: 2986–2994.
- Unverdorben M., Kleber F.X., Heuer H. i wsp. Treatment of small coronary arteries with paclitaxel-coated balloon catheter. *Clin. Res. Cardiol.* 2010; 99: 165–174.
- Cortese B., Micheli A., Picchi A. i wsp. Paclitaxel-coated balloon versus drug-eluting stent during PCI of small coronary vessels, a prospective randomised clinical trial. Piccoletto study. *Heart* 2010; 96: 1257–1258.
- Steigen T.K., Maeng M., Wiseth R. i wsp. Randomized study on simple versus complex stenting of coronary artery bifurcation lesions: the Nordic bifurcation study. *Circulation* 2006; 114: 1955–1961.
- Fanggiday J.C., Stella P.R., Guyomi S.H. i wsp. Safety and Efficacy of Drug-Eluting Balloons in Percutaneous Treatment of Bifurcation Lesions: (Drug-Eluting Balloon in Bifurcation UTrecht) Registry. *Catheter. Cardiovasc. Interv.* 2008; 71: 629–635.
- Poss J., Jacobshagen C., Ukena C. i wsp. Hotlines and clinical updates presented at the German Cardiac Society Meeting 2010: FAIR-HF, CIPAMI, LIPSIA-NSTEMI, Handheld-BNP, PEPCAD III, remote ischemic conditioning, CERTIFY, PreSCD-II, German Myocardial infarction Registry, DiaRegis. *Clin. Res. Cardiol.* 2010; 99: 411–417.
- <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00670436>.
- The B. Braun Melsungen AG and the "German Consensus Group". Therapy of in-stent-restenoses, bifurcational lesions and small vessel disease with the Drug Eluting Balloon technology. Berlin, 21 stycznia 2010 r.