

Lékem krytý balon

Ivo Varvařovský

Kardio-Troll, pracoviště invazivní kardiologie, Krajská nemocnice, Pardubice

Lékem krytý balon (drug-coated balloon, drug-eluting balloon, DCB, DEB) se stal účinnou léčebnou možností pro in-stent restenózu a má velký potenciál promlouvat i do dalších indikací koronárních intervencí. Přehledný článek ukazuje historii vývoje lékového balonu, preklinické a klinické studie s jeho využitím. Koncept lékového balonu by mohl mít předpoklady být nejméně stejně účinným a možná bezpečnějším postupem ve srovnání se současnými lékovými stenty. První výsledky klinické studie PEPCAD III však očekávanou expanzi metody poněkud tlumí.

Klíčová slova: koronární angioplastika, lékem krytý balon, restenóza.

Drug-coated balloon

Drug-coated balloon (drug-eluting balloon, DEB) emerged as effective treatment of in-stent restenosis with great potential for the extension of treatment indications for other areas of coronary interventions. Drug-eluting balloon may become a good alternative for drug-eluting stents with comparable effectiveness and better safety profile. However, great expectations are attenuated with the first results of the clinical trial PEPCAD III.

Key words: coronary angioplasty, drug-coated balloon, restenosis.

Interv Akut Kardiol 2011; 10(3): 109–112

Historie vývoje metody

Na konci 20. století byl hlavním omezením koronární angioplastiky (PCI) výskyt opakovaného zúžení tepny několik měsíců po předchozím úspěšném výkonu. Hlavní příčinou této restenózy byl shledán proliferativní proces v cévní stěně, který navazoval na úvodní lokální trombózu. Agresivní protidestičková léčba až na vzácné výjimky (studie EPIC, EPISTENT) nevedla ke snížení výskytu restenózy, a proto se pozornost záhy obrátila k možnosti potlačení vlastního proliferativního procesu. Látky se schopností zasáhnout do průběhu buněčného cyklu a přerušit růst buněk byly nalezeny poměrně rychle, cesty k účinnému dopravení látky do místa koronární intervence byly hledány obtížněji (1). Převládala představa, podle které trvá proliferativní proces několik měsíců, a proto byla logicky hledána možnost dlouhodobého podávání inhibičního působku. Pochopitelným vítězem v soutěži o dopravu účinné inhibiční látky do místa koronární intervence se tak staly koronární stenty, vybavené různými systémy uvolňování léků (2).

Přes poměrně jednoznačný úspěch stentů vylučujících léky (drug-eluting stents, DES) počátkem 21. století, pokračoval i výzkum dalších možných cest dopravy inhibičních léků do místa koronární intervence. Byl učiněn pokus přidat inhibiční (antiproliferativní) látku do kontrastní látky, používané během PCI. Smíchání antiproliferativní látky taxane s kontrastní látkou iopromide překvapivým způsobem zvýšilo rozpustnost lipofilního taxanu a tak umožnilo podání

dostatečného množství této látky. Směs taxane-iopromide tím vedla k významnému potlačení neointimální proliferace po implantaci stentu, přestože doba působení na cévní stěnu byla omezena pouze na několik bolusových podání během prováděné PCI (3). Zajímavý poznatek byl poté ověřen experimentálně in vitro, kdy již působení paclitaxelu na buněčnou kulturu po dobu pouhých 3–10 minut vedlo k významnému omezení proliferace hladkých svalových buněk. Směs iopromide-protaxel, podávaná během implantace stentu, potom v experimentu na prasatech omezila neointimální proliferaci o celou třetinu (4).

Podávání antiproliferativní látky spolu s látkou kontrastní je počinem navýsost necíleným. Dalším krokem tedy byl pokus omezit působení antiproliferativní látky pouze na místo vlastní koronární intervence a zde se ideálním „doručitelem“ stal povrch angioplastického balonku. Přístup autorů k hledání optimální technologie je nutno obdivovat, uvědomíme-li si, že doba jejich experimentů spadá do období let 2001–2003. V této době byly publikovány famózní výsledky studií s prvními lékovými stenty a intervenční kardiologie se zdála být na konci svých dějin. Autoři přesto trpělivě hledali optimální složení směsi, která by na povrchu balonu zaručila rychlý a dostatečný přesun antiproliferativní látky do stěny cévy. Důležitou součástí směsi se opět ukázala kontrastní látka iopromide, která zvyšovala rozpustnost paclitaxelu a zvyšovala rychlost jeho přenosu do cévní stěny (5). Přes provedení

řady úspěšných zvířecích experimentů naráželi autoři technologie na nedůvěru, budoucnost byla spatřována v lékových stentech a krátkodobé působení balonkového katétru se obecně považovalo za neúčinné. Podařilo se však přesvědčit menšího výrobce balonkových katétrů ke spolupráci a byla uspořádána první klinická studie u nemocných s restenózou ve stentu (PACCOATH ISR). První pacient byl lékem krytým balonkem (DEB) ošetřen v prosinci 2003. Pozitivní výsledky studie již byly odbornou veřejností přijaty, zvláště když se jejich publikování ujal prestižní časopis (6). Pro DEB se otevřela cesta k dalším studiím, které potvrdily léčebný efekt metody při léčbě in-stent restenóz, periferních tepen i koronárních tepen menšího kalibru. Rozvoji metody nepomohl i rok 2006 a období nejistoty o dlouhodobé bezpečnosti lékových stentů. V té době se již vývoje ujala společnost s větším finančním i technologickým zázemím, umožnila vývoj nové generace DEB a umožnila provedení větších klinických studií v léčbě koronární nemoci. V současnosti je DEB přijatou metodou v některých klinických situacích a o vývoj vlastního produktu se s různou úspěšností snaží další společnosti (7, 8, 20).

Transport antiproliferativních látek do cévní stěny

Základním předpokladem biologické účinnosti každé látky je dosažení její terapeutické hladiny v cílové tkáni. Doba dilatace balonku v koronární tepně je časově výrazně omezena

vznikající ischemií myokardu od několika desítek sekund po nejvýše několik málo minut. Klinické účinnosti lékového balonu tedy může být dosaženo pouze za předpokladu, kdy použítá technologie dovolí velmi rychlý přenos dostatečného množství antiproliferativní látky.

Hydrofilní látky jsou schopné dobře se rozpustit v krvi, rychle proniknout do tkáně a vytvořit rovnováhu koncentrace mezi krví a tkání. Zároveň však po poklesu koncentrace látky v krvi dochází k rychlému poklesu i její tkáňové koncentrace. Zajímavější jsou proto pro lokální léčbu látky lipofilní povahy, protože dokáží svou přítomnost ve tkáni udržet v dlouhodobějším horizontu. Problematická je v jejich případě naopak možnost dopravy léčiva na místo určení.

Rozpustnost lipofilních látek v krvi usnadňuje jejich vazba na krevní bílkoviny. Perfuzní modely však prokázaly, že přítomnost krevních bílkovin zvyšuje sice rozpustnost lipofilních látek, ale snižuje jejich přítomnost ve tkáních. Použití krevních bílkovin je tedy neperspektivní pro přenos látky, naopak jejich přítomnost kompetitivním způsobem snižuje účinnost lokálního podávání lipofilní látky tepennou perfuzí.

Bolusové podání látky do tepny v průběhu několika vteřin vede pouze k zanedbatelným koncentracím látky ve stěně tepny. Pro zajištění dostatečných tkáňových koncentrací je potřeba trvání infuze po dobu několika minut až hodin. Ukázalo se však, že pokud podáváme lék zanedlouho po poškození tepny, tkáňové koncentrace jsou výrazně vyšší. Existuje pravděpodobně určité „okno biologické účinnosti“, které začíná bezprostředně po poškozujícím podnětu a kdy je céva schopna přijímat podávanou látku daleko rychleji (9). Použití dilatačního balonu se tedy nabízí nejen pro dopravu látky k místu určení, ale i pro usnadnění jejího rychlého přestupu do tkáně tepny.

Smíchání antiproliferativní látky paclitaxelu s kontrastní látkou není smysluplné pouze proto, že významně (až dvacetinásobně) zvýší rozpustnost paclitaxelu ve vodě. Kontrastní látka má určitou viskozitu a po svém průtoku cévou zanechává na stěně po několik minut přítomnou tenkou vrstvu, ze které se může paclitaxel uvolňovat.

Biologické působení antiproliferativních látek

Klíčovými buňkami, které hrají rozhodující úlohu při hojení cévy po koronární intervenci, jsou endoteliální progenitorové buňky (EPC) a hladké svalové buňky (SMC). Potlačení produkce SMC je základním momentem pro

zabránění vzniku restenózy. Činnost EPC by měla být však narušena co nejméně, aby bylo umožněno úplné zhojení místa koronární intervence. Lékové stenty vylučují antiproliferativní látky ve vysoké lokální koncentraci po relativně dlouhou dobu, a tím narušují činnost obou typů buněk. Nedokonalé zhojení lékových stentů je potom dáváno do souvislosti s pozdními trombotickými komplikacemi. Studium vlivu krátkodobého působení antiproliferativních látek na tkáňové kultury potom přináší některá překvapivá zjištění.

Působení paclitaxelu v terapeutické koncentraci dokonce i po dobu pouze několika minut významně zvyšuje apoptózu SMC, snižuje jejich schopnost migrace a omezuje jejich růst. Ve srovnání s tímto efektem je vliv krátkodobého působení na EPC podstatně menší. Stejně koncentrace paclitaxelu nevedou k vyšší apoptóze a vůbec neovlivní migraci EPC. Přidání kontrastní látky (iopromide) k paclitaxelu potom zvyšuje apoptózu buněk SMC, ale neovlivní opět chování endotelových progenitorových buněk (3).

Zdá se tedy, že velmi krátkodobé působení antiproliferativních látek (DEB) může být z patofyziologického pohledu zásadně výhodnější, než dosud upřednostňované působení dlouhodobé (DES).

Preklinické studie

První preklinické studie hledaly optimální technologický postup výroby lékového balonu. Použitým rozpouštědlem byly zvoleny etylacetát (koncentrace paclitaxelu $2 \mu\text{g}/\text{mm}^2$) a aceton (nízká koncentrace paclitaxelu $1,3 \mu\text{g}/\text{mm}^2$ a vysoká koncentrace paclitaxelu $2,5 \mu\text{g}/\text{mm}^2$). V dalším průběhu se použití etylacetátu ukázalo jako klinicky neúčinné a tento postup byl opuštěn. Příprava balonu před jeho zavedením do cévy vedla ke ztrátě 1 % účinné látky, jeho ponechání v cévě po dobu 5 minut a opětovné vytažení vedly ke ztrátě 6 % účinné látky. Samotná dilatace v cévě vedla ke ztrátě 92–94 % paclitaxelu z povrchu balonu. Za 40–60 minut po výkonu bylo ve stěně cévy nalezeno 8,7–17,3 % z celkové dávky, původně přítomné na balonu. V experimentu na praseti potom bylo prokázáno za 5 týdnů po implantaci stentu omezení tvorby neointimy o 42–72 % v závislosti na dávce paclitaxelu (10).

Vyvinutý lékový balon byl tedy považován za systém stabilní a zároveň účinný a v dalším kroku byl opět při pokusu na praseti srovnán s účinností lékového stentu (sirolimem krytý stent Cypher, Cordis). Implantace konvenční

ho kovového stentu pomocí lékového balonu vedla k významně menší tvorbě neointimy ve srovnání s lékovým stentem samotným ($2,37 \pm 0,31 \text{ mm}^2$ vs. $3,83 \pm 0,32 \text{ mm}^2$ $p < 0,01$); oba postupy však omezovaly tvorbu neointimy výrazně lépe než prostá implantace kovového stentu ($5,17 \pm 0,31 \text{ mm}^2$, $p < 0,0001$). Podstatným zjištěním bylo, že přes vysokou účinnost v potlačení tvorby neointimy jsou všechny části kovového stentu po dilataci lékovým balonem překryty vrstvou endotelu (11).

Prokázaná úspěšnost systému PACCOATH byla pro praktické použití omezena manuálním způsobem přípravy balonu. Druhá generace (SeQuent® Please, B. Braun) má potom již obvyklé charakteristiky balonů, používaných pro běžnou koronární angioplastiku. Balon má úzký profil, je rovnoměrně svinutý bez nepravidelností a rovnoměrná distribuce lékové matrice na povrchu nenarušuje jeho profil. Koncentrace paclitaxelu na povrchu balonu je $3 \mu\text{g}/\text{mm}^2$, matrice obsahuje kontrastní látku iopromide pro usnadnění přenosu léčiva. Nový systém prošel rovněž preklinickými zkouškami. Účinnost balonu v potlačení tvorby neointimy byla prokázána v dávkách $2\text{--}10 \mu\text{g}/\text{mm}^2$, zhojení všech částí kovového stentu je potom dosaženo v závislosti na dávce za 1–4 týdny (12, 13).

Optimálním množstvím paclitaxelu v popsaném uspořádání se ukazuje koncentrace $3 \mu\text{g}/\text{mm}^2$. Nižší dávky vedou k nižší účinnosti, do trojnásobku této dávky není pozorována klinicky významná toxicita. Tato skutečnost tak umožňuje využít maximální účinnosti DEB bez obavy z případné opakované dilatace v ošetřovaném místě. Dilatace DEB po dobu 10 sekund je v experimentu stejně účinná, jako dilatace po dobu 60 sekund. Dilatace kovového stentu lékovým balonem s následnou postdilatací dalším DEB má stejný histologický výsledek po 4 týdnech jako prostá implantace kovového stentu pomocí DEB. Překrývání dilatovaných oblastí, a tedy zvýšená lokální dávka paclitaxelu, nevede v experimentu ke zhoršenému hojení a všechny zkoumané oblasti stentů byly opět dobře překryty vrstvou neointimy (5, 12).

Klinické studie

První klinická studie s využitím DEB byla zaměřena na nemocné s první restenózou ve stentu (studie PACCOATH ISR I, II). Studie jsou formálně děleny na dvě, avšak randomizační protokol je stejný a druhá část byla vynucena snahou o reprodukování výborných výsledků první části spolu s hledáním případných nežádoucích účinků DEB. Randomizováno v této dvojité

zaslepené studii bylo celkem 108 nemocných. Po provedení PCI byli pacienti léčeni duální protidestičkovou léčbou pouze 1 měsíc a dále pouze samotným aspirinem. Kontrolní koronarografie po 6 měsících byla provedena u 91 % pacientů. Primárním cílem studie bylo hodnocení pozdní ztráty průměru koronární tepny (late lumen loss, LLL) a angiografické restenózy. Výsledky jsou shrnuty v tabulce 1.

Ve srovnání s pravděpodobností rekurence restenózy ve stentu při použití ostatních léčebných technik (POBA 39–67 %, brachyterapie 16–23 %, Cypher stent 13–20 %, Taxus stent 15–22 %) nabízí lékový balon velmi elegantní a účinné řešení. Další výhodou je potřeba pouze krátkodobé duální protidestičkové léčby. Během dvouletého sledování nebyl pozorován výskyt vážných pozdních kardiovaskulárních příhod u nemocných ošetřených DEB (14, 15).

Série studií PEPCAD byla již zaměřena na klinicky definované situace. Primárním ukazatelem studií byla opět pozdní ztráta průměru cévy (LLL), sekundárním potom klinický průběh po dobu 3 let. PEPCAD I SVD byla registrem, zaměřeným na léčbu tepen malého průměru (2,25–2,8 mm, délka léze do 22 mm). Ze 120 nemocných bylo 68 % ošetřeno samotnou angioplastikou pomocí DEB, 27 % pacientů potřebovalo následnou implantaci stentu a u 3,3 % pacientů nebyl DEB schopen projít stenózou. Jednoznačně lepším postupem se ukázala samotná angioplastika pomocí DEB. Pokud nemocný potřeboval implantaci kovového stentu, byl následný angiografický i klinický průběh výrazně horší. Hlavním rizikovým faktorem horšího dlouhodobého průběhu byl nesoulad v lokalitě původní dilatace DEB a následné implantace stentu („geographic mismatch“) (16).

Studie PEPCAD II ISR porovnávala léčbu restenózy ve stentu pomocí DEB a pomocí lékového stentu Taxus. Studie byla multicentrická, randomizovaná a zařadila celkem 131 nemocných. Ve 4 případech nebylo možné implantovat Taxus stent a tito nemocní byli potom léčeni pomocí DEB; analýza je provedena podle použité léčby. Výsledky jsou shrnuty v tabulce 2.

Studie PEPCAD III porovnává účinnost chromkobaltového stentu na lékovém balonu (Coroflex DEBlue®) proti účinnosti lékového stentu se sirolimem (Cypher®, Cordis) v léčbě stenóz nativních koronárních tepen. Studie je multicentrická, randomizovaná a bylo zařazeno 637 nemocných. Menšími studiemi jsou potom studie PEPCAD IV DM (84 nemocných s diabetem mellitem), PEPCAD V BIF (28 pacientů s bifurkačními stenózami), PEPCAD CTO

Tabulka 1. Výsledky studie PACCOCATH ISR I, II

	DEB (n = 54)	POBA (n = 54)	p
Late lumen loss (mm)	0,11 ± 0,44	0,81 ± 0,79	0,001
Restenóza	3 (6%)	25 (51%)	0,001
TLR	2 (4%)	20 (37%)	0,001
MACE	5 (9%)	25 (46%)	0,001

TLR – opakovaná revaskularizace v místě původní intervence; MACE – závažné kardiovaskulární příhody; POBA – prostá balónková angioplastika

Tabulka 2. Výsledky studie PEPCAD II ISR

	DEB (n = 66)	DES (n = 65)	p
Late lumen loss (mm)	0,11 ± 0,29	0,30 ± 0,53	0,03
Restenóza	4 (7,0%)	12 (20,3%)	0,06
TLR	4 (6,3%)	10 (15,4%)	0,15
MACE	6 (9,1%)	14 (21,5%)	0,08

TLR – opakovaná revaskularizace v místě původní intervence; MACE – závažné kardiovaskulární příhody; DES – lékový stent

Tabulka 3. Střednědobé výsledky studie PEPCAD III (9 měsíců)

	DCB + BMS (n = 232)	Cypher® (n = 245)	p
Late lumen loss (mm)	0,41 ± 0,51	0,16 ± 0,39	> 0,001
Restenóza	23 (9,9%)	7 (2,9%)	> 0,01
Infarkt myokardu	12 (3,8%)	2 (0,6%)	> 0,01
TVR	38 (12,2%)	22 (6,9%)	> 0,05
MACE	43 (18,5%)	33 (15,4%)	0,16

Late lumen loss – pozdní ztráta vnitřního průměru cévy; TVR – opakovaná revaskularizace ošetřované cévy; MACE – závažné kardiovaskulární příhody (úmrtí, infarkt myokardu, opakovaná revaskularizace); DCB + BMS – lékem krytý balon a chromkobaltový stent

(neurčený počet nemocných s uzávěry, léčenými kovovým stentem). Dlouhodobé výsledky studií budou v písemné podobě teprve publikovány (17, 18).

První výsledky studie PEPCAD III, která je na tomto poli jistě klinicky nejzajímavější, však již byly publikovány v ústní podobě a jsou bezesporu překvapivé. Ve srovnání se sirolimovým stentem se ukázala kombinace lékového balonu a chromkobaltového stentu nejenom méně účinná v prevenci restenózy, ale překvapivě i významně méně bezpečná. Obě skupiny nemocných byly přitom duální protidestičkovou léčbou (aspirin + clopidogrel) léčeny 6 měsíců. Nepříznivý klinický výsledek pro lékový balon je vysvětlován nerovnoměrnou distribucí závažných klinických (a s hodnocenou metodou nesouvisejících) příhod mezi oběma skupinami. Výsledky shrnuje tabulka 3.

Další možnosti
lokálního podání paclitaxelu

Zdá se, že oblast použití lékového balonu se velmi nadějně otevírá a bude jistě lákat k vývoji dalších podobných produktů. Jen v současné době je ve vývoji nejméně 18 různých

produktů založených na principu lékem krytého balonu (19). Znalost historie obtížného hledání ideální dávky léčiva a ideálního pokrytí povrchu lékového balonu nás nutí k opatrnosti při zavádění dalších technologií do klinické praxe. Stejně jako čekáme na klinické výsledky prvního systému DEB v dalších klinických indikacích, měli bychom vyžadovat průkazné klinické výsledky i od ostatních výrobců.

Lékový balon DIOR® používá stejné množství paclitaxelu jako balon SeQuent® Please, pouze k jeho zachycení na povrchu užívá přímý kontakt s hrubým povrchem bez fixační matrix. V přímém porovnání obou systémů se tento malý technologický rozdíl promítne do výrazně menší schopnosti potlačit tvorbu neointimy (4,05 ± 1,65 mm vs. 2,48 ± 0,78 mm, p < 0,001). Rozdíl proti kontrolnímu balonu bez paclitaxelu potom pro systém DIOR® již nebyl statisticky prokazatelný. V randomizované klinické studii se potom systém DIOR® ukázal jednoznačně méně klinicky i angiograficky účinný v léčbě koronárních tepen malého kalibru ve srovnání s lékovým stentem Taxus (7, 20).

K vytvoření nosné matrix na povrchu DEB byla použita místo kontrastní látky iopromide

urea. Tento systém byl při prvním použití u člověka dobře účinný v léčbě in-stent restenózy (late lumen loss $0,07 \pm 0,23$ mm) a lze očekávat jeho přímé porovnání s původním „zlatým standardem“ DEB (21). Pro lokální podání paclitaxelu lze použít i speciální infuzní balonkový katétr, kterým se paclitaxel dopravuje v tekutém stavu do místa intervence (Genie®, Acrostek). Klinický efekt je v léčbě in-stent restenózy srovnatelný se stentem Taxus, tvorba neointimy je však větší než je popisováno ve studiích s DEB (22).

Závěr

Lékem krytý balon je technologie, zaměřená na potlačení vzniku restenózy po koronární angioplastice. Výsledkem experimentálního vývoje je produkt, který je prokazatelně stabilní a jeho použití je jednoduché, účinné a bezpečné. V experimentu byla prokázána jeho efektivita při izolovaném použití i při použití spolu s implantací kovového stentu. V klinické medicíně je prokazatelná účinnost při léčbě restenózy ve stentu. Předpokládaný přínos může mít jeho užití při koronárních intervencích s vysokým rizikem restenózy (tepny malého kalibru, dlouhé stenózy, chronické uzávěry a řada dalších klinických situací). Teoretické výhody proti lékovému stentu (rovnoměrnější distribuce léčiva, lepší endotelizace implantovaného stentu) se mohou v blízké budoucnosti promítnout i do hlavního proudu indikací koronární angioplastiky. Optimismus vzešlý z výsledků experimentálních studií poněkud brzdí prozatímní výsledky velké klinické studie PEPCAD III. Definitivní místo

lékového balonu v intervenční kardiologii určí blízká budoucnost.

Literatura

1. Axel DJ, Kuvert W, Goggelmann C. Paclitaxel inhibits arterial smooth muscle cell proliferation and migration in vitro and in vivo using local drug delivery. *Circulation* 1997; 96: 636–645.
2. Moses JW, Kipshidze N, Leon MB. Perspectives of drug-eluting stents: the next revolution. *Am J Cardiovasc Drugs* 2002; 2: 163–172.
3. Scheller B, Speck U, Schmitt A. Acute cardiac tolerance of current contrast media and the new taxane protaxel using iopromide as carrier during porcine coronary angioplasty and stenting. *Invest Radiol* 2002; 37: 29–34.
4. Scheller B, Speck U, Romeike B. Contrast media as carriers for local drug delivery. *Eur Heart J* 2003; 24: 1462–1467.
5. Scheller B, Speck U, Abramjuk C. Paclitaxel balloon coating – a novel method for prevention and therapy of restenosis. *Circulation* 2004; 110: 810–814.
6. Scheller B, Hehrlein C, Bocksch W. Treatment of in-stent restenosis with a paclitaxel-coated balloon catheter. *New Engl J Med* 2006; 355: 2113–2124.
7. Cremers B, Biedermann M, Mahnkopf D. Comparison of paclitaxel coated PACCOATH® and DIOR® drug eluting balloon catheters in the porcine coronary restenosis model. *Clin Res Cardiol* 2009; 98: 325–330.
8. De Labriolle A, Pakala R, Bonello L. Paclitaxel-eluting balloon: from bench to bed. *Catheter Cardiovasc Interv* 2009; 73: 643–652.
9. Balakrishnan B, Dooley JF, Kopia G. Intravascular drug release kinetics dictate arterial drug deposition, retention, and distribution. *J Control Release* 2007; 123: 100–108.
10. Scheller B, Speck U, Abramjuk C. Paclitaxel balloon coating – a novel method for prevention and therapy of restenosis. *Circulation* 2004; 110: 810–814.
11. Scheller B, Speck U, Abramjuk C. Restenosis inhibition by non-stent-based local drug delivery: comparison of efficacy to a drug eluting stent in the porcine coronary overstretch model. *Radiology* 2006; 240: 411–418.
12. Cremers B, Speck U, Kaufels N. Drug-eluting balloon: very short-term exposure and overlapping. *Thromb Haemost* 2009; 101: 201–206.

13. Schnorr B, Kelsch B, Cremers B. Paclitaxel-coated balloons – survey of preclinical data. *Minerva Cardioangiol* 2010; 58: 567–582.

14. Scheller B, Hehrlein C, Bocksch W. Treatment of coronary in-stent restenosis with a paclitaxel-coated balloon catheter. *N Engl J Med* 2006; 355: 2113–2124.

15. Scheller B, Hehrlein C, Bocksch W. Two year follow-up after treatment of coronary in-stent restenosis with a paclitaxel-coated balloon catheter. *Clin Res Cardiol* 2008; 97: 773–781.

16. Rosenkranz S, Maier LS, Maack C. Hotline update of clinical trials and registries presented at the German Cardiac Society Meeting 2007. *Clin Res Cardiol* 2007; 96: 457–468.

17. Maier LS, Maack C, Ritter O. Hotline update of clinical trials and registries presented at the German Cardiac Society Meeting 2008. *Clin Res Cardiol* 2008; 97: 356–363.

18. Poss J, Jacobschagen C, Ukena C. Hotlines and clinical trial updates presented at the German Cardiac Society Meeting 2010. *Clin Res Cardiol* 2010; 99: 411–417.

19. Banning AP, Lim CS. Drug eluting balloons: what is their place on the interventionalist's shelf? *Heart* 2010; 96: 1257–1258.

20. Cortese B, Micheli A, Picchi A. Paclitaxel-coated balloon versus drug-eluting stent during PCI of small coronary vessels: a prospective randomised clinical trial. The PICCOLETO study. *Heart* 2010; 96: 1291–1296.

21. Cremers B, Clever Y, Schaffner S. Treatment of coronary in-stent restenosis with a novel paclitaxel coated balloon. *Minerva Cardioangiol* 2010; 58: 583–588.

22. Herdeg C, Gohring-Frischholz K, Haase KK. Catheter-based delivery of fluid paclitaxel for prevention of restenosis in native coronary lesions after stent implantation. *Circ Cardiovasc Interv* 2009; 2: 294–301.

Článek přijat redakcí: 3. 1. 2011

Článek přijat k publikaci: 15. 2. 2011

MUDr. Ivo Varvařovský, Ph.D.

Kardio-Troll, s. r. o., Nemocnice v Pardubicích
Kyjevská 44, 532 03 Pardubice
ivovarvarovsky@kardio-troll.cz