

Đánh giá hiệu quả trong can thiệp động mạch vành của stent phủ thuốc không polymer

Nguyễn Mạnh Quân*, Nguyễn Quốc Thái*, Nguyễn Quang Tuấn**

Viện Tim mạch Việt Nam – Bệnh viện Bạch Mai*

Bộ môn Tim mạch – Trường Đại học Y Hà Nội**

TÓM TẮT

Stent phủ thuốc không polymer giảm thiểu thời gian dùng kháng ngưng tập tiểu cầu kép mà vẫn có khả năng chống tái hẹp cao trong can thiệp bệnh động mạch vành.

Phương pháp nghiên cứu: phỏng thực nghiệm trên 72 bệnh nhân được đặt stent phủ thuốc không polymer BioFreedom tại Viện Tim mạch Việt Nam từ tháng 9/2015 đến 9/2017.

Kết quả: Có tổng số 101 stent được đặt, tỷ lệ stent/bệnh nhân là 1.4/1. Tỷ lệ đau thắt ngực ổn định/đau ngực không ổn định/nhồi máu cơ tim là 30.6%/33.3%/36.1%. Phần trăm hẹp động mạch vành trung bình là $82.56 \pm 9.04\%$. Tỷ lệ thành công về mặt kỹ thuật là 97.2%, về thủ thuật là 100%. Có 4 bệnh nhân (5,6%) gặp biến cố tim mạch chính trong thời gian theo dõi trung bình là 550.5 ± 89.3 ngày, 21 bệnh nhân (29.2%) được chụp lại động mạch vành sau tối thiểu 12 tháng thì có 1 trường hợp (4.8%) tái hẹp có ý nghĩa trong stent.

Kết luận: Stent phủ thuốc không polymer BioFreedom an toàn và hiệu quả trong can thiệp động mạch vành.

Từ khóa: Stent phủ thuốc không polymer, động mạch vành, can thiệp qua da.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Phương pháp can thiệp động mạch vành qua da đang là biện pháp điều trị có hiệu quả bệnh lý động mạch vành. Từ nong bóng đơn thuần, stent kim loại trần cho đến stent phủ thuốc có polymer là những cuộc cách mạng mạnh mẽ trong can thiệp ĐMV [1]. Tuy nhiên, việc dùng kháng tập tiểu cầu kép đến 12 tháng theo Khuyến cáo của Hội Tim mạch châu Âu và trường môn Tim mạch Hoa Kỳ vì biến chứng huyết khối muện trong stent thường gặp ở stent phủ thuốc có polymer, là một nguyên nhân chính gây những biến cố chảy máu nặng, làm tăng tỷ lệ tử vong và tái nhập viện sau can thiệp [2],[3]. Cũng có bằng chứng cho rằng chính lớp polymer cũng là một nguyên nhân gây ra huyết khối muện [4]. Chính vì vậy stent phủ thuốc không polymer ra đời vừa mang đặc tính chống tái hẹp của stent phủ thuốc có polymer vừa mang đặc tính của một stent kim loại trần, giảm thiểu thời gian dùng kháng tập tiểu cầu kép. Trong thế hệ stent mới này thì BioFreedom với những đặc điểm nổi bật của stent phủ thuốc không polymer đã đem lại hiệu quả trong điều trị bệnh động mạch vành thông qua một loạt nghiên cứu quốc tế như FIM đã có kết quả 5 năm theo dõi, LEADERS FREE tại các nước ngoài

Hoa Kỳ có kết quả 2 năm theo dõi, nghiên cứu LEADER FREE II được tiến hành tại Hoa Kỳ, Canada và các nước khác đã có kết quả sau 1 năm theo dõi với hiệu quả và an toàn tốt hơn so với stent kim loại trần [5],[6]. Tại Việt Nam, stent BioFreedom cũng đã được sử dụng tại Viện Tim mạch Việt Nam và một số bệnh viện khác. Tuy nhiên chưa có nghiên cứu nào về stent này. Vì vậy chúng tôi tiến hành nghiên cứu nhằm mục tiêu: Đánh giá tính an toàn, hiệu quả sớm và trung hạn của stent phủ thuốc không polymer Biofreedom trong can thiệp động mạch vành qua da.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu được tiến hành từ tháng 9/2015 đến tháng 9/2017 tại Viện Tim mạch Việt Nam – Bệnh viện Bạch Mai.

Đối tượng nghiên cứu

Bao gồm 72 bệnh nhân được đặt Stent BioFreedom.

Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân

- Các bệnh nhân trên 18 tuổi có tổn thương mới động mạch vành.
- Đường kính tham chiếu động mạch vành theo QCA (lượng giá động mạch vành trên hình ảnh chụp mạch) là 2.25 mm đến 4.0 mm.
- Tỷ lệ hẹp là $\geq 70\%$ đường kính tham chiếu động mạch vành.
- Đồng ý cam kết can thiệp động mạch vành qua da.

Tiêu chuẩn loại trừ

- Chống chỉ định với heparin, aspirin, clopidogrel.
- Không có cam kết đồng ý thủ thuật.
- Không đồng ý chụp lại động mạch vành trong thời gian theo dõi.
- Tình trạng bệnh nhân quá nặng không thể can thiệp được.

Phương pháp nghiên cứu

Nghiên cứu phỏng thực nghiệm.

Các bệnh nhân nằm điều trị nội trú tại Viện Tim mạch Việt Nam đủ tiêu chuẩn được lựa chọn

ngẫu nhiên theo trình tự thời gian, được đặt stent BioFreedom nếu tổn thương động mạch vành trên chụp mạch phù hợp với các kích cỡ stent hiện có.

Các bước tiến hành nong bóng và đặt stent theo quy trình của Hội Tim mạch can thiệp Hoa Kỳ có sửa đổi để phù hợp với điều kiện thực tế ở Việt Nam [7].

Thủ thuật kết thúc nếu mức độ hẹp tồn lưu trên phim chụp $< 20\%$, dòng chảy trong ĐMV trở lại bình thường, không bị bóc tách thành mạch hay có huyết khối, thì tất cả các dụng cụ được rút ra ngoài.

Đánh giá mức độ hẹp động mạch vành theo QCA, đánh giá dòng chảy theo thang điểm TIMI, đánh giá tưới máu mô cơ tim theo thang điểm TMP trước và sau can thiệp.

Đánh giá lâm sàng, điện tâm đồ, siêu âm tim, xét nghiệm máu sau mỗi 1-3-6-12 tháng và mỗi khi có biến cố xảy ra (tái can thiệp, tử vong...).

Chụp động mạch vành qua da sau tối thiểu 12 tháng hoặc khi có biến cố (đau ngực, nhồi máu cơ tim...), đánh giá mức độ tái hẹp...

Phương pháp xử lý số liệu và đạo đức nghiên cứu

Các số liệu thu thập được của nghiên cứu được xử lý theo các thuật toán thống kê y học trên máy vi tính bằng chương trình phần mềm SPSS 20.0 để tính toán các thông số thực nghiệm: trung bình thực nghiệm, phương sai, độ lệch chuẩn.

Nghiên cứu đã được Hội đồng Đạo đức trong nghiên cứu Y sinh học của Trường Đại học Y Hà Nội chấp thuận qua quyết định số 187/HĐĐĐHYHN ngày 20 tháng 2 năm 2016.

KẾT QUẢ

Các thông số cơ bản

Trong thời gian từ 9/2015 đến 9/2017 tại Viện Tim mạch Bạch Mai, chúng tôi thực hiện can thiệp 72 bệnh nhân với tổng số 101 stent BioFreedom. Tỷ lệ stent/bệnh nhân là 1.4/1. Tỷ lệ nam/nữ là 1.2/1. Yếu tố nguy cơ hay gặp là tăng huyết áp (69.4%) và

hút thuốc lá (45.4%). Có 22 bệnh nhân (30.6%) đau thắt ngực ổn định, 24 bệnh nhân đau thắt ngực không ổn định (33.3%) và 26 bệnh nhân nhồi máu cơ tim (36.1%).

Đặc điểm tổn thương động mạch vành trên chụp mạch

Phần lớn bệnh nhân (84.7%) được thực hiện can thiệp theo đường động mạch quay và không có biến chứng hay khó khăn trong việc đưa các dụng cụ và stent vào vị trí can thiệp. Tổn thương chủ yếu là 1 thân động mạch vành (63.9%). Các trường hợp can thiệp có đường kính tham chiếu động mạch vành trung bình là 2.67 ± 0.58 (mm) với chiều dài trung bình của tổn thương là 23.04 ± 7.42 (mm).

Bảng 1. Đặc điểm tổn thương động mạch vành

Thông số	N
Số lượng động mạch vành tổn thương (%) :	
Một động mạch vành	46 (63.9%)
Hai động mạch vành	18 (25.0%)
Ba động mạch vành	8 (11.1%)
Phân loại tổn thương theo AHA/ACC 1988(%) :	
Típ A	11 (10.9%)
Típ B1	36 (35.6%)
Típ B2	39 (38.6%)
Típ C	15 (14.9%)
Dòng chảy động mạch vành (TIMI)	2.04 ± 0.69
Tưới máu động mạch vành (TMP)	2.08 ± 0.63
Tổn thương động mạch vành thủ phạm được can thiệp:	
Đường kính lòng mạch tham chiếu (mm)	2.67 ± 0.58
Đường kính lòng mạch tối thiểu (mm)	0.41 ± 0.31
Phần trăm hẹp (%)	82.56 ± 9.04
Chiều dài tổn thương (mm)	23.04 ± 7.42

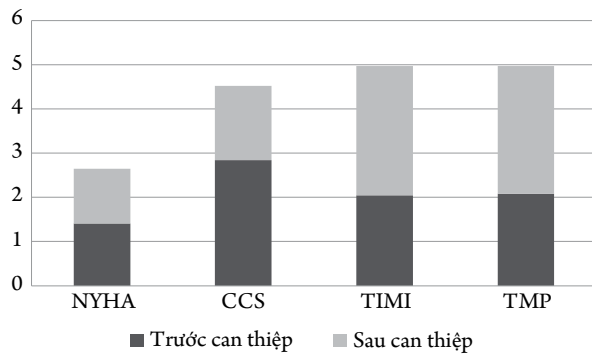
Đặc điểm can thiệp tổn thương động mạch vành

Có 101 tổn thương được đặt 101 stent BioFreedom, trong đó có 90 tổn thương được nong bóng trước khi đặt stent (pre-dilated) (89.1%), những tổn thương mức độ hẹp không khít, không vôi hoá sẽ được đặt stent trực tiếp (10.9%). Sau khi đặt stent, có 95 tổn thương (94.1%) được nong bóng lại (post-dilated) để đảm bảo stent nở đều, áp sát vào thành mạch. Về mặt kỹ thuật, sau khi đặt stent có 2 bệnh nhân bị mất nhánh bên Diagonal 1 của động mạch liên thất trước (2.8%), đây là 2 trường hợp tổn thương chỗ chia đôi, vôi hoá, typ B2, typ C đã có hẹp lỗ vào Diagonal 1 từ trước, sau can thiệp bệnh nhân có đau ngực tăng lên nhưng không có triệu chứng nhồi máu cơ tim mới, theo dõi sau 2 ngày bệnh nhân ổn định ra viện. Còn về mặt thủ thuật đều thành công.

Bảng 2. Đặc điểm can thiệp tổn thương động mạch vành

Thông số	N
Nong bóng trước đặt stent (pre-dilated)	90 (89.1%)
Đường kính bóng (mm)	2.45 ± 0.27
Chiều dài bóng (mm)	18.71 ± 1.96
Áp lực lên bóng (atm)	9.12 ± 2.38
Đặt stent BioFreedom	
Đường kính stent (mm)	2.98 ± 0.47
Chiều dài stent (mm)	30.43 ± 6.07
Áp lực lên stent (atm)	8.78 ± 2.94
Nong bóng sau đặt stent (post-dilated)	95 (94.1%)
Đường kính bóng (mm)	3.06 ± 0.42
Chiều dài bóng (mm)	17.87 ± 2.94
Áp lực bóng (atm)	16.25 ± 3.45
Đưa stent đến đúng vị trí	100%
TIMI	2.93 ± 0.31
TMP	2.89 ± 0.32
Tỷ lệ hẹp sau đặt stent	3.45 ± 2.92
Thành công của kỹ thuật	97.2%
Thành công của thủ thuật	100%
Biến chứng ngay sau can thiệp	
Mất nhánh bên Diag1 của LAD	2 (2.8%)

Kết quả lâm sàng, các biến cố cộng dồn (MACE) sau can thiệp



Biểu đồ 1. Kết quả lâm sàng, chụp mạch trước và sau can thiệp ĐMV

Biến cố chính sau can thiệp trong thời gian nằm viện có 2 bệnh nhân đau ngực tăng lên do mất nhánh bên Diagonal 1 của động mạch liên thất trước (2.8%).

Biến cố chính trong thời gian theo dõi sau khi xuất viện bao gồm: 1 bệnh nhân tái nhập viện do suy tim NYHA III sau 4 tháng, Sal 8 tháng có 1 bệnh nhân tái nhập viện do nhồi máu cơ tim, có tái hẹp trong stent. Cũng sau 8 tháng có 1 bệnh nhân nhập viện vì đau ngực, chụp lại ĐMV stent cũ thông tốt, không có tổn thương mạch vành có ý nghĩa ở các nhánh khác. Có 1 bệnh nhân tử vong ở thời điểm sau 11 tháng, nguyên nhân chính là rung thất do NMCT cấp, trong bệnh cảnh tổn thương 3 thân ĐMV mới đặt stent được 1 nhánh, suy thận mạn đang chạy thận nhân tạo chu kỳ 3 lần/tuần.

Dấu hiệu lâm sàng chính được cải thiện sau can thiệp là cơn đau thắt ngực theo CCS và mức độ khó thở theo NYHA. Trước can thiệp, CCS trung bình là 2.84 ± 0.8 , NYHA trung bình là 1.41 ± 0.62 , và sau can thiệp, CCS trung bình là 1.68 ± 0.52 , NYHA trung bình là 1.23 ± 0.46 . Kết quả can thiệp động mạch vành được đánh giá dựa trên tỷ lệ phần trăm hẹp sau đặt stent là 3.45 ± 2.92 (%) so với trước đặt stent là 82.56 ± 9.04 (%). Dòng chảy TIMI sau can thiệp là 2.93 ± 0.31 so với trước can thiệp là $2.04 \pm$

0.69 , và tưới máu TMP sau can thiệp là 2.89 ± 0.32 so với trước can thiệp là 2.08 ± 0.63 . Các chỉ số này so sánh trước và sau can thiệp đều có ý nghĩa thống kê với $p < 0.05$.

Chúng tôi cũng đã tiến hành chụp ĐMV kiểm tra theo chương trình sau tối thiểu 12 tháng cho 20 bệnh nhân, kết quả có 1 bệnh nhân tái hẹp 90% trong stent cũ LAD ở thời điểm sau can thiệp 20 tháng, chiếm tỷ lệ 5%, còn lại stent BioFreedom thông tốt, mức độ tái hẹp trong stent trung bình là 8.66 ± 3.73 %

Bảng 3. Các biến cố cộng dồn sau can thiệp trong thời gian theo dõi

Thông số	N
Trong bệnh viện:	
Thời gian nằm viện sau can thiệp (ngày)	3.8 ± 2.5
Đau ngực tăng lên do mất nhánh bên Diagonal 1 của liên thất trước	2 (2.8%)
Sau thời gian theo dõi	
Thời gian theo dõi trung bình (ngày)	550.5 ± 89.3
Tổng số biến cố tim mạch chính (MACE)	4 (5.6%)
Tử vong (do tim mạch)	1 (1.4%)
Tái nhập viện do Đau ngực / Nhồi máu cơ tim	2 (2.8%)
Tái can thiệp do hẹp trong stent	1 (1.4%)
Tái nhập viện do suy tim	1 (1.4%)

BÀN LUẬN

Về các thông số cơ bản trước can thiệp, nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự các nghiên cứu của các tác giả khác về can thiệp động mạch vành qua da, có tỷ lệ nam 54.2%, đặc biệt tuổi trung bình bệnh nhân nghiên cứu là 63.8 ± 14.2 (năm), có nhiều bệnh nhân cao tuổi hơn và điểm CRUSADE (thang điểm đánh giá nguy cơ xuất huyết ở bệnh nhân mạch vành) trung bình khá cao 42.6 ± 14.5 vì các

bệnh nhân cao tuổi, nguy cơ xuất huyết cao thường được cân nhắc đặt stent BioFreedom để giảm thời gian sử dụng kháng tập tiểu cầu kép. Tăng huyết áp, hút thuốc lá và đái tháo đường vẫn là những yếu tố nguy cơ chính của các bệnh nhân trong nghiên cứu với tỷ lệ lần lượt là 69.4%, 45.4% và 33.3%. Các bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi bao gồm cả bệnh nhân đau thắt ngực ổn định, đau ngực không ổn định và nhồi máu cơ tim, có chỉ định chụp và can thiệp động mạch vành qua da theo khuyến cáo của Hội Tim mạch Việt Nam.

Các bệnh nhân được chọn vào nghiên cứu theo trình tự thời gian, có tổn thương phù hợp kích cỡ stent Biofreedom sẵn có tại Viện Tim mạch Việt Nam, nên tổn thương mạch vành trên chụp mạch có cả tổn thương 1, 2 hoặc 3 thân động mạch vành, có cả tổn thương đơn giản đến phức tạp (Typ A, B1, B2, C theo phân loại của AHA/ACC 1988). Các tổn thương động mạch vành được nong bóng trước (pre-dilated) trong 89.1% trường hợp. Nong bóng sau đặt stent (post-dilated) được thực hiện trong 94.1% các trường hợp mà stent chưa nở tối ưu hay nghi ngờ stent chưa áp sát thành mạch.

Tổng số 101 stent BioFreedom được đặt trên 72 bệnh nhân. Tỷ lệ stent/bệnh nhân là 1.4/1. Đường kính stent trung bình là 2.98 ± 0.47 (mm) và chiều dài trung bình là 25.7 ± 4.3 (mm). Tỷ lệ thành công đưa stent đến vị trí tổn thương là 100% chủ yếu do các tổn thương típ A, B1, B2 thuận lợi cho can thiệp, có 15 trường hợp tổn thương típ C phức tạp nhưng nhờ nong bóng trước tạo thuận kỹ càng và stent BioFreedom là một stent thế hệ mới, ngoài việc là một stent phủ thuốc không polymer, thì kỹ thuật chế tạo stent, chất liệu tiên tiến cũng giúp cho việc đưa stent đến chỗ tổn thương thuận lợi. Có 2 trường hợp bị mất nhánh bên Diagonal 1 của liên thất trước sau đặt stent vì tổn thương phức tạp típ C tại chỗ chia nhánh (bifurcation) và vôi hoá nhiều, bản thân nhánh Diag1 đã có hẹp khít lỗ vào nhưng

vì nhánh Diag1 là nhánh nhỏ, đường kính mạch < 2 mm nên không có chỉ định can thiệp nhánh Diagonal 1, mà tập trung giải quyết chỗ hẹp tắc nhánh chính liên thất trước, bệnh nhân ổn định, không có triệu chứng nhồi máu cơ tim mới và đã được xuất viện sau 2 ngày. Như vậy, tỷ lệ thành công về mặt kỹ thuật là 97.2%. Sau can thiệp chụp kiểm tra lại thấy dòng chảy và tưới máu động mạch vành (TIMI và TMP) đều cải thiện rõ rệt so với trước can thiệp, tỷ lệ hẹp sau can thiệp là 3.45 ± 2.92 %, không có biến chứng bóc tách, vỡ mạch vành nên tỷ lệ thành công về mặt thủ thuật là 100%.

Về lâm sàng, triệu chứng đau ngực và khó thở tính theo CCS và NYHA được cải thiện rõ rệt so với trước can thiệp với $p < 0,05$. Sau thời gian theo dõi trung bình là 550.5 ± 89.3 (ngày) có 4 ca gặp biến cố tim mạch chính bao gồm 1 ca NMCT sau 8 tháng, chụp lại có tắc lại stent BioFreedom, đã tái can thiệp lại, bệnh nhân ổn định. Đây là trường hợp bệnh nhân tổn thương 3 thân ĐMV, ĐTD típ 2, mạch vành tổn thương típ C nên khả năng tái hẹp cao. Có 1 bệnh nhân đau thắt ngực, cũng được chụp lại ĐMV ở thời điểm 8 tháng theo dõi, kết quả stent BioFreedom thông tốt, bệnh nhân được điều trị nội khoa cũng ổn định, xuất viện sau 2 ngày. Một ca bệnh khác tái nhập viện do suy tim sau 4 tháng theo dõi, được điều trị nội khoa cũng ổn định xuất viện sau 7 ngày. Một trường hợp tử vong tại thời điểm 11 tháng theo dõi do NMCT cấp, trên nền bệnh nhân bệnh 3 thân ĐMV – suy thận mạn – chạy thận nhân tạo chu kỳ 3 lần/tuần, mới can thiệp đặt stent được 2 nhánh ĐMV, còn 1 nhánh tổn thương nặng nhưng điều kiện sức khỏe, kinh tế chưa cho phép can thiệp. Như vậy sau khoảng 12 tháng, biến cố tim mạch chính (MACE) cộng dồn là 5.6%, cũng tương tự như nghiên cứu về stent phủ thuốc có polymer thế hệ thứ hai đang được sử dụng rộng rãi trên thế giới [8]. Chúng tôi cũng tiến hành chụp lại ĐMV qua da theo chương trình được cho 21 bệnh nhân sau tối

thiếu 12 tháng, kết quả có 1 bệnh nhân (4.8%) có tái hẹp trong stent BioFreedom cần tái can thiệp. Tỷ lệ tái hẹp sau can thiệp 1 năm đối với DES trên thế giới cũng vào khoảng 5-10% [9]. Hiện tại chúng tôi vẫn tiếp tục gọi lại chụp kiểm tra ĐMV cho những bệnh nhân khác trong nghiên cứu, tuy nhiên cũng còn gặp nhiều khó khăn trong quá trình này.

KẾT LUẬN

Stent phủ thuốc không polymer BioFreedom an toàn và hiệu quả trong điều trị các bệnh nhân hẹp

động mạch vành:

- Tỷ lệ thành công của kỹ thuật là 97.2%, của thủ thuật là 100%.

- Lâm sàng sau can thiệp (NYHA, CCS) được cải thiện rõ rệt ($p < 0.05$).

- Tỷ lệ biến cố tim mạch chính cộng dồn sau thời gian theo dõi trung bình 550 ± 89.3 ngày là 5.6%, trong đó có 1 ca tử vong do NMCT (1.4%).

- Chụp lại ĐMV cho 21 bệnh nhân sau tối thiểu 12 tháng có 1 bệnh nhân (4.8%) tái hẹp trong stent cần can thiệp đặt lại stent khác.

SUMMARY

EVALUATE THE EFFECTIVENESS OF PERCUTANEOUS CORONARY INTERVENTION BY NON-POLYMER DRUG-COATED STENT

Non-polymer drug-coated stent reduce the time of using dual antiplatelet therapy while remaining the high ability to prevent restenosis after a coronary artery disease intervention.

Methods: This non-experimental research is done on 72 patients with BioFreedom non-polymer DCS at Vietnam National Heart Institute from 9-2015 to 9-2017.

Results: Among the 101 installed stent, the ratio of stents to patients is 1.4/1. The respective percentage of stable angina/unstable angina/myocardial infarction is 30.6%/33.3%/36.1%. The average stenosis-percentage is $82.56 \pm 9.04\%$. In relation to the lesion locations, there are 51 lesions (50.4%) at left anterior descending artery, 22 lesions (21.2%) at left circumflex coronary artery and 38 lesions (28.4%) at right coronary artery. The success rate on the technical side is 97.2%, and the success rate of the procedure as a whole is 100%. There are 4 patients (5.6%) get major adverse cardiac events (MACE) after follow time 550.5 ± 89.3 days. 21 patients get coronary angiography after at least 12 months and 1 patient (4.8%) get restenosis.

Conclusion: The intermediate results show that Biofreedom (non-polymer drug-coated stent) is safe and effective in percutaneous coronary intervention.

Keywords: non-polymer drug-coated stent, coronary artery, percutaneous coronary intervention.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Colombo A, Drzewiecki J, Banning A, et al. (2003), Randomized study to assess the effectiveness of slow and moderate-release polymer-based paclitaxel-eluting stents for coronary artery lesions. *Circulation*, **108**, 788-794.

2. **Steg PG, Huber K, Andreotti F, et al (2011)**. Bleeding in acute coronary syndromes and percutaneous coronary interventions: position paper by the Working Group on Thrombosis of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*, **32**, 1854-64.
3. **Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, et al. (2011)**. ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. *Circulation*, **124**, 574-651.
4. **Wenaweser P, Daemen J, Zwahlen M, et al (2008)**. Incidence and correlates of drug-eluting stent thrombosis in routine clinical practice. 4-year results from a large 2-institutional cohort study. *J Am Coll Cardiol*, **52**, 1134-40
5. **Philip Urban, Alex Abizaid, et al (2013)**. Rationale and design of the LEADERS FREE trial: A randomized double-blind comparison of the BioFreedom drug-coated stent vs the Gazelle bare metal stent in patients at high bleeding risk using a short (1 month) course of dual antiplatelet therapy. *Am Heart J*, **165**, 704-9.
6. **Urban P, Meredith IT, et al (2015)**. Polymer-free Drug-Coated Coronary Stents in Patients at High Bleeding Risk. *N Engl J Med*, **373(21)**:2038.
7. **Wijns W, Kolh P, Danchin N, et al (2010)**. Guidelines on myocardial revascularization. The Task Force on Myocardial revascularization of the European Society of Cardiology (ESC and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*, **31**, 2501-55.
8. **Moohammad A, Vahideh S, et al (2016)**. A One-Year Outcome of Everolimus-Eluting Stents Versus Biolimus-Eluting Stents in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. *J Tehran Heart Cent*, **11(2)**: 62-67.
9. **Robert A, Micheal J, et al (2016)**. Stent thrombosis and restenosis: what have we learned and where are we going? *Eur Heart J*, **36 (47)**: 3320-3331.