Kết quả sớm và trung hạn sau nong bóng phủ thuốc (paclitaxel) trong điều trị tổn thương mạch nhỏ và tái hẹp trong Stent tại Viện Tim mạch - Bệnh viện Bạch Mai

Nguyễn Lân Việt[1], Phạm Mạnh Hùng[1], Nguyễn Minh Hùng[2], Nguyễn Ngọc Quang[1], Nguyễn Quốc Thái[2] Hoàng Việt Anh[2], Lê Thanh Bình[2], Lê Xuân Thận[2], Nguyễn Hữu Tuấn[2], Trần Bá Hiếu[2], Đinh Huỳnh Linh[1]

[1]Bộ môn Tim mạch Đại học Y Hà Nội, [2]Viện Tim mạch Việt Nam – Bệnh viện Bạch Mai

TÓM TẮT

Mục tiêu: Nghiên cứu độ an toàn và hiệu quả sớm và trung hạn của nong bóng phủ thuốc (BPT) trong điều trị một số bệnh lí động mạch vành (BLĐMV) như tổn thương mạch nhỏ và tái hẹp trong stent.

Phương pháp: Có 60 bệnh nhân được đưa vào nghiên cứu can thiệp một nhóm có so sánh trước - sau về bóng phủ thuốc paclitaxel tại Viện Tim mạch Việt Nam - Bệnh viện Bạch Mai, trong đó có 30 bệnh nhân tái hẹp trong stent và 30 bệnh nhân có tổn thương mạch nhỏ, được theo dõi kết quả sớm và trung hạn sau 12 tháng. Đánh giá sau can thiệp ở các thời điểm 3,6,12 tháng. Các bệnh nhân được đo đạc các chỉ số trên chụp mạch vành tiêu chuẩn ở các thời điểm trước, ngay sau can thiệp và từ sau 6 tháng theo dõi. Tiêu chí đánh giá chính là các biến cố tim mạch chủ yếu.

Kết quả: Thành công về thủ thuật đạt 100% các bệnh nhân. Tuổi trung bình là 64,1 ± 9,09 năm, 71,7% có hội chứng vành cấp (HCVc) và 18,3% có bệnh lí 3 thân động mạch vành (ĐMV). Can thiệp bóng phủ thuốc cho các tổn thương mạch nhỏ có 50 % các bệnh nhân và 50% cho nhóm tái hẹp trong stent. Có hai tổn thương sau can thiệp cần đặt thêm stent sau đó chiếm 3,4%. Đường kính bóng phủ thuốc trung bình là 2,76 ± 0,47 mm và chiều dài trung bình là 25,9 ± 4,27 mm. Mức độ hẹp lại của lòng mạch sau can thiệp(LLL) là 0,38±0,7 mm. Có 3 bệnh nhân (chiếm 5%) cần phải tái can thiệp lại tổn thương đích trong quá trình theo dõi, có hai bệnh nhân có chảy máu đường tiêu hóa cao đã được điều trị Nội khoa ổn định, không còn các biến chứng tim mạch chính nào được ghi nhận.

Kết luận: Nong bóng phủ thuốc cho các tổn thương tái hẹp và mạch nhỏ là khả thi, an toàn và có hiệu quả cao qua theo dõi với tỉ lệ tái can thiệp lại tổn thương đích là thấp (5%).

ĐẶT VẤN ĐỀ

Việc áp dụng thủ thuật đặt stent động mạch vành (ĐMV) đã cải thiện đáng kể kỹ thuật can thiệp mạch vành qua da bởi hầu như loại bỏ hiện tượng co lại ngay sau nong mạch vành (recoil)

và giảm có ý nghĩa hiện tượng tái hẹp sau nong bóng thường (BT).[1,2] Tuy nhiên hiệu quả lâu dài sau đặt stent kim loại trần (SKL) bị hạn chế do hiện tượng tái hẹp trong stent (THS) chiếm tỉ lệ khá cao từ 5%-35%.[3] Stent phủ thuốc (SPT) đã làm giảm đáng kể tỉ lệ tái hẹp sau 6 tháng.[4] Tỉ lệ các biến cố tim mạch chính sau 2-3 năm là từ 7%-12%.[5,6]

Chiến lược điều trị trong các trường hợp tái hẹp trong stent (THS) vẫn còn gặp nhiều thách thức. Các lựa chọn là nong bóng thường hay đặt thêm stent hoặc là stent kim loại trần (SKL) hay là stent phủ thuốc (SPT). Nong với bóng thường hoặc đặt stent kim loại trần có tỉ lệ tái hẹp rất cao (39% và 38% tương ứng).[7] Trong khi đó việc sử dụng stent phủ thuốc (SPT) trong điều trị tái hẹp sau đặt stent kim loại trần có tỉ lệ tái hẹp thấp hơn như với stent phủ thuốc Sirolimus là 13-20% (stent Cypher, Cordis J& J) và từ 15-22% cho stent phủ thuốc Paclitaxel (stent Taxus, Boston Scientific).[8-10] Điều trị tái hẹp trong stent phủ thuốc bằng một stent khác đã được chứng minh làm tăng tỉ lệ tái hẹp sau can thiệp và các biến chứng tim mạch chính (MACE).[11-14]

Để khắc phục những hạn chế về cấu trúc của stent phủ thuốc, một tiến bộ về công nghệ gần đây đã cho ra đời bóng phủ thuốc (BPT) có khả năng phân bố thuốc lên bề mặt mạch máu đồng đều hơn stent phủ thuốc. Một số các nghiên cứu quy mô nhỏ đã báo cáo kết quả sớm và ngắn hạn rất tốt sau khi sử dụng BPT so với bóng không phủ thuốc trong điều trị các tổn thương mới và tái hẹp sau đặt stent.[15,16] Một nghiên cứu lớn so sánh BPT với stent phủ thuốc (SPT) trong điều trị tái hẹp trong stent là nghiên cứu PEPCAD II-ISR, nghiên cứu báo cáo kết quả sau 1 năm theo dõi cho thấy chỉ có 6,3% số bệnh nhân cần tái can thiệp tổn thương đích (TTĐ) trong nhóm BPT khi so sánh với 16,7 % số bệnh nhân trong nhóm tái can thiệp tổn thương đích với SPT.[17]

Ở Việt Nam, từ năm 2002 đã áp dụng tim mạch can thiệp trong điều trị nhồi máu cơ tim. Đặc biệt trong vài năm trở lại đây, một số trung tâm Tim mạch trong nước đã bước đầu áp dụng bóng phủ thuốc trong điều trị tái hẹp trong stent, một số tổn thương mạch vành khác và bước đầu thu được kết quả đáng khích lệ. Trong bài báo này, chúng tôi báo cáo kết quả sớm và trung hạn trong nghiên cứu áp dụng bóng phủ thuốc tại Viện Tim mạch - Bệnh viện Bạch Mai.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Phương pháp nghiên cứu

Chúng tôi tiến hành nghiên cứu can thiệp một nhóm có so sánh trước – sau cho tất cả các bệnh nhân đã can thiệp động mạch vành qua da được sử dụng bóng phủ thuốc paclitaxel tại Viện Tim mạch Việt Nam - Bệnh viện Bạch Mai.

Đối tượng nghiên cứu

Tổng cộng 60 bệnh nhân tham gia nghiên cứu này. Chỉ có những bệnh nhân được theo dõi lâm sàng sau 12 tháng mới được đưa vào nghiên cứu này. Cỡ mẫu nghiên cứu gồm 30 bệnh nhân được tiến hành nong BPT cho các tổn thương mạch vành nhỏ (< 2,5mm) và được định nghĩa là hẹp 70% hoặc hơn đường kính lòng mạch của động mạch vành và 30 bệnh nhân tái hẹp lại trong stent cũ được định nghĩa là hẹp lại 50% hoặc nhiều hơn đường kính lòng mạch trước đó. Đặc điểm lâm sàng ban đầu được thu thập theo mẫu nghiên cứu. Tất cả các tiến trình can thiệp được thực hiện thông qua cách tiếp cận sử dụng ống thông qua đường động mạch quay hoặc động mạch đùi. Tất cả bệnh nhân nhận được liều tấn công 300mg hoặc 600 mg của Clopidogrel và 300 mg Aspirin trước can thiệp và sau đó duy trì Aspirin 100 mg / ngày vô thời hạn và Clopidogrel 75 mg mỗi ngày trong vòng sáu tháng. Sử dụng heparin không phân đoạn với liều nạp 70-100 đơn vị / kg theo đường tĩnh mạch (TM). Các mô tả chi tiết các tiến trình can thiệp được ghi lại trên các bệnh án nghiên cứu. Bóng phủ thuốc Paclitaxel (Bóng Sequent Please, B-Braun, Malsungen AG Đức

và bóng Dior, Eurocor), với đường kính bóng từ 2,0 mm-4,0 mm và chiều dài bóng từ 10 mm đến 30 mm, được sử dụng với tỷ lệ 1,1:1 đường kính bóng với đường kính mạch can thiệp. Bóng được phủ 3 micrograms / mm^2 Paclitaxel với chất mang có hoạt tính sinh học có thể gắn kết vào thành mạch và phóng thích thuốc. Bóng được bơm lên ít nhất 30 giây theo khuyến cáo của nhà sản xuất. Tổn thương động mạch vành được phân loại theo tiêu chuẩn phân loại của ACC / AHA theo phương pháp chụp động mạch vành (QCA). Chúng tôi định nghĩa các tổn thương chỗ phân nhánh mạch vành theo phân loại của Medina.[18] Các kết quả sớm và ngắn hạn và các biến chứng nhỏ (không cần truyền máu) hoặc lớn (đòi hỏi phải truyền máu) chảy máu, tách thành, tắc nghẽn đột ngột, cần phải đặt thêm stent ...được ghi lại. Bệnh nhân được theo dõi lâm sàng sau 3, 6 và 12 tháng. Kết quả chính đã được xác định là bao gồm các biến cố tim mạch chính (MACE) được định nghĩa như nhồi máu cơ tim (NMCT), tái tưới máu tổn thương đích (TTĐ) và tử vong. Phân tích thống kê được thực hiện bằng cách sử dụng phần mềm SPSS phiên bản 19.0

KẾT QUẢ

Bảng 1. Cho thấy các đặc điểm lâm sàng ban đầu của mẫu nghiên cứu. Tuổi trung bình là 64,1 ± 9,09 năm, nam giới chiếm đa số (85%). Đây là một quần thể có nguy cơ với một tỷ lệ mắc

Bảng 1.

	Số lượng (N)	**(%)**
Cỡ mẫu:60		
Tuổi trung bình	**64,1 ± 9,09**	
Nam giới	51	85,0
Nữ giới	09	15,0
Chiều cao (cm)	161,7 ± 5,37	
Cân nặng (kg)	59,6 ± 6,39	
BMI (kg/m^2)	22,8 ± 1,94	
Đái đường	13	22,0
Tăng huyết áp	44	73,0
Hút thuốc lá	48	80,0
Lipid máu (trung bình) mmol/l: Cholesterol	 4,22 ± 1,18	
Tri-Glycerides High Density Lipoprotein Low Density Lipoprotein	2,27 ± 1,26 1,06 ± 0,27 2,21 ± 0,98	
Chẩn đoán lâm sàng:		
Đau ngực ổn định	17	28,3
Đau ngực không ổn định	33	55,0
NMCT	10	16,7

bệnh tiểu đường và cao huyết áp tương ứng là 21,7% và 73,3%. Hơn hai phần ba số bệnh nhân (70%) có trên hai yếu tố nguy cơ. Tăng LDL không phổ biến trong nhóm nghiên cứu này có thể do các bệnh nhân đang được điều trị tốt với các thuốc kiểm soát lipit máu. Hơn một nửa (71,7%) bệnh nhân nhập viện với hội chứng mạch vành cấp (ACS) bao gồm đau thắt ngực không ổn định (UA),nhồi máu cơ tim (NMCT).

Bảng 2. Cho thấy hơn một phần ba số bệnh nhân (38,3%) có bệnh lí 2 hoặc 3 thân động mạch vành (ĐMV). ĐMLTTr (LAD) và ĐMV phải (RCA) là các vị trí hay gặp tổn thương nhất (tương ứng 50,0% và 30,0%). Mức độ hẹp trung bình của ĐM mũ (LCX) là 77,5%; ĐMLTTr (LAD) là 79,6% và ĐMV phải (RCA) có tỉ lệ hẹp trung bình cao nhất là 79,9%. Mức độ (%) lòng mạch hẹp được mở rộng sau nong bóng phủ thuốc trung bình là 54,8% (95%CI từ 51,1- 58,6) với p< 0,001. Kích thước (mm) lòng mạch tối thiểu tăng lên sau can thiệp là 1,43mm (95%CI từ 1,31-1,55) với p<0,001. Ba mươi bệnh nhân (50,0%) có nong bóng phủ thuốc cho các tổn thương mạch nhỏ và có 30 bệnh nhân có tái hẹp trong stent (50,0%). Đối với các vị trí tổn thương, có 14 bệnh nhân (23,3%) là tổn thương chỗ phân nhánh được nong bóng phủ thuốc, trong đó có tới 71,4% tổn thương phân nhánh có tổn thương phức tạp. Nong trước với bóng thường được tiến hành ở 54 bệnh nhân (90%). Nhóm bệnh nhân có tổn thương mạch nhỏ được điều trị với bóng phủ thuốc, tuy nhiên có 2 trường hợp phải đặt thêm stent sau đó do còn hẹp nhiều sau nong bóng. Trong 30 bệnh nhân có tái hẹp trong stent được nong bóng phủ thuốc, có 12 bệnh nhân tái hẹp trong stent thường và 18 bệnh nhân tái hẹp trong stent phủ thuốc, nhưng tất cả các bệnh nhân này không cần đặt thêm stent sau nong bóng phủ thuốc. Trong quá trình theo dõi có 1 bệnh nhân có biến chứng xuất huyết tiêu hoa cao nhưng kiểm soát được bằng điều trị Nội khoa tích cực. Không có bệnh nhân có các biến chứng nặng khác như tắc mạch cấp hoặc "dò" động mạch vành cần phải phẫu thuật cấp cứu.

Bảng 2. Đặc điểm trên chụp mạch vành.

Bệnh động mạch vành (n = 60)	**Số lượng (N)**	**Phần trăm (%)**
Bệnh 1 thân	37	61,7
Bệnh 2 thân	12	20,0
Bệnh 3 thân	11	18,3
Tổn thương mạch nhỏ	30	50,0
Tái hẹp trong stent	30	50,0
Huyết khối	0	-
Vị trí		
LAD	30	50,0
LCX	12	20,0
RCA	18	30,0
Đoạn mạch can thiệp		
Đoạn gần	13	21,7
Đoạn giữa	14	23,3
Đoạn xa	17	28,3
Nhánh Dig1	12	20,0

(Tiếp bảng 2)

Nhánh OM1	3	5,0
Nhánh PDA	1	1,7
Tổn thương chỗ phân nhánh	14	**23,3**
Kiểu tổn thương phân nhánh		
0.0.1	2	3,3
1.0.1	1	1,7
1.1.0	1	1,7
1.1.1	10	16,7
Kiểu tổn thương tái hẹp		
IC	11	18,4
II	19	31,7
Tổng số Bóng phủ thuốc (n = 64)		
Đường kính trung bình (mm)	**2,76±0,47**	
Chiều dài trung bình (mm)	**25,9±4,27**	
Áp lực trung bình (atm)	**9,62±2,95**	
DS,% (trước-sau)	**54,8[51,1-58,6]**	
MLD,mm (trước-sau)	**-1,43[-1,55-1,31]**	
LLL,mm	**0,38±0,7**	
Tỉ lệ thành công về thủ thuật	60	100
Tỉ lệ thành công về kỹ thuật	58	96,7
Tái can thiệp tổn thương đích	3	5
XHTH cao	2	3,3

LAD: ĐMLTTr, LCX: ĐM mũ, RCA: ĐM vành phải; Dig1: nhánh chéo 1; OM1: nhánh bờ 1; PDA: nhánh liên thất sau; DS(%): mức độ hẹp(%);MLD(mm): đường kính lòng mạch nhỏ nhất(mm); LLL(mm): mức hẹp lại lòng mạch theo thời gian(mm).

Trong 3 tháng theo dõi sau can thiệp, có 2 bệnh nhân trong nhóm tổn thương mạch nhỏ cần đặt stent sau 3 tháng. Và có thêm 1 bệnh nhân cần đặt thêm stent sau 12 tháng.

BÀN LUẬN

Hai thập kỷ qua đã có những tiến bộ quan trọng trong điều trị bệnh lí động mạch vành. Tuy nhiên, tái hẹp trong stent vẫn luôn là một thách thức. Khi BPT được áp dụng, chúng đã giảm đáng kể tỉ lệ tái hẹp đối với các tổn thương mới, những chưa rõ ràng trong trường hợp tái hẹp lại trong stent, đặc biệt trong nhóm stent phủ thuốc. Tái hẹp trong stent phủ thuốc là một thách thức trong tim mạch can thiệp. Kết quả ban đầu với việc sử dụng bóng thường hoặc khoan phá mảng xơ vữa có kết quả rất hạn chế với tỉ lệ tái hẹp sau 6 tháng rất cao (51% tới 65% tương ứng).[19,20] Kỹ thuật xạ trị trong mạch vành có kết quả ban đầu rất tốt, những lại có quá nhiều biến chứng như gây hẹp hai đầu stent do hiệu ứng góc 'edge effect'.[21] Trong tái hẹp trong stent thường được điều trị với kết quả tốt khi sử dụng stent phủ thuốc, tái hẹp

trong stent phủ thuốc, thậm chí nếu được điều trị với một stent phủ thuốc loại khác, tỉ lệ tái hẹp vẫn rất cao.[12] Việc tồn tại nhiều lớp stent chồng lên nhau cũng như thành phần polyme - nơi cất trữ và phóng thích thuốc chống phân bào càng làm tăng nguy cơ biến chứng huyết khối muộn và tái hẹp, cũng như làm tăng nhu cầu điều trị lâu dài với nghiệm pháp tiểu cầu kép (DAPT).

Trên cơ sở những bằng chứng này, sẽ củng cố sự phát triển các thế hệ bóng phủ thuốc mới trong điều trị tái hẹp trong stent. Công nghệ bóng phủ thuốc cho những lợi thế về khả năng phủ thuốc đồng đều trên thành mạch khi so sánh với stent phủ thuốc, mà với cấu trúc của stent mà thuốc chỉ tập trung tại các thanh chống stent để lại khoảng trống không có thuốc chống phân bào và gây ra hiện tượng tái hẹp trong stent. Ngoài ra, bóng phủ thuốc lại có thêm lợi điểm khi không cần thêm một lớp kim loại và lớp polyme. Từ những kết quả đầy hứa hẹn trên mô hình nghiên cứu ở động vật, BPT đã được sử dụng trong một vài thử nghiệm lâm sàng với kết quả rất tốt sau sáu tháng với tỉ lệ tái hẹp là 5,5% trong các tổn thương mạch nhỏ và 6,3% ở các tổn thương tái hẹp trong stent.[17] Nghiên cứu này cũng cho thấy tỉ lệ huyết khối muộn là 0%, mà đây vẫn là mối nguy cơ quan trọng ở bệnh nhân đặt stent phủ thuốc do tái hẹp trong stent thường và stent phủ thuốc. Việc sử dụng BPT cũng đã loại bỏ nhu cầu cần dùng liệu pháp kép tiểu cầu kéo dài hơn một năm và giảm thiểu nguy cơ biến chứng chảy máu.

Đây là lần đầu tiên tại Việt nam, chúng tôi báo cáo kết quả sớm và ngắn hạn trong nghiên cứu can thiệp tiến cứu về BPT. Như trong phần báo cáo kết quả, mẫu nghiên cứu này thuộc nhóm nguy cơ cao, cả trên lâm sàng cũng như tổn thương giải phẫu. Chỉ số mất lòng mạch muộn (LLL,mm) tức là mức độ hẹp lại của lòng mạch theo thời gian trong nghiên cứu này là 0,38± 0,7 mm, tức là gần tương đương với bề dày của một lớp stent. Các kết quả này cho thấy tiềm năng tích cực cho việc sử dụng BPT cho cả tổn thương mới cũng như tổn thương tái hẹp trong stent , mặc dù số ca bệnh nghiên cứu còn nhỏ. Stent phủ thuốc được sử dụng tại Việt nam từ năm 2002, và như vậy có khả năng chúng ta sẽ gặp rất nhiều ca tái hẹp trong những năm tới. Công nghệ BPT cung cấp thêm một lựa chọn khả thi khi so sánh với phẫu thuật cầu nối chủ vành (CABG) cho những tổn thương phức tạp. Một vài chi tiết kĩ thuật cần lưu ý khi sử dụng BPT. Nong trước với bóng sẽ giúp làm mở rộng lòng mạch theo chu vi nhờ lực ép, tách lớp nội mạc và dãn ra của stent trước đó, tạo thuận cho thuốc chống phân bào phân bố đều hơn lên thành mạch. Một trong những lưu ý quan trọng nữa là chiều dài của BPT phải phù hợp với chiều dài của tổn thương mới. Việc sử dụng thêm một stent thường dài hơn BPT được sử dụng trước đó có nguy cơ lớn để lại một vùng mạch máu không được phủ thuốc chống phân bào, làm hạn chế hiệu quả điều trị của BPT. Chúng tôi có kế hoạch tiếp tục đưa các bệnh nhân này vào một quá trình theo dõi lâu dài hơn. Hơn nữa, cần thêm các nghiên cứu quy mô lớn để có thể đánh giá tốt hơn ý nghĩa và hiệu quả của BPT so sánh với stent phủ thuốc.

KẾT LUẬN

Can thiệp ĐMV bằng bóng phủ thuốc Paclitaxel trong điều trị tái hẹp lại trong stent và tổn thương mạch nhỏ là phương pháp điều trị rất hứa hẹn có tỷ lệ thành công cao, an toàn và hiệu quả phòng chống tái hẹp trong stent tốt.

ABSTRACT

Objectives: To study the safety and efficacy of paclitaxel-eluting balloon (PEB) in the treatment of small de-novo and in-stent restenotic coronary artery disease (CAD).

Methods:

This was one - group intervented pre and post study. There were 60 patients using a Paclitaxel- eluting balloon(PEB) at Vietnam Heart Institute. All patients with symptomatic coronary artery disease including 30 small vessel diseases and 30 in-stent restenosis (ISR) requiring percutaneous intervention (PCI) with a PEB were studied for short and intermediate term. Clinical follow-up was conducted at 3, 6 and 12 months. Serial angiographic measurement was performed before and after the procedure, as well as at 6-month follow-up. Primary outcome was a composite of major adverse cardiac events (MACE).

Results: Procedural success was achieved in all (100%) patients. Mean age was 64,1 ± 9,09 years, 71,7 % presented with acute coronary syndrome (ACS) and 18,3 % had triple vessel CAD. PEB intervention for small CAD was done in 50 % patients and 50 % for ISR. However, bailout stent occurred in 2 PEB patients (3,4%). Mean PEB diameter was 2,76 ± 0,47 mm and mean length was 25,9 ± 4,27 mm. Late lumen loss was 0,38±0,7mm. Target lesion revascularization (TLR) occurred in 3 patients(5%) which were successfully treated with additional stents; upper gastrointestinal bleeding in presented 2 patient which was successfully treated with medical therapy, no MACE was observed in other patient.

Conclusion: The PEB intervention for ISR and small CAD is feasibility, safety, impressive results with 5 % target lesion revascularization (TLR) for both small and ISR lesions.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Serruys PW, de Jaegere P, Kiemeneij F, Macaya C, Rutsch W, Heyndrickx G, et al. A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. Benestent Study Group. N Engl J Med 1994; 331: 489-95.
2. Fischman DL, Leon MB, Baim DS, Schatz RA, Savage MP, Penn I, et al. A randomized comparison of coronary-stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. Stent Restensin Study Inestigators. N Engl J Med 1994; 331: 496-501.
3. Stone GW, Ellis SG, Cannon L, Mann JT, Greenberg JD, Spriggs D, et al.

   Comparison of a polymer-based pacli-taxel-eluting stent with a bare metal stent in patients with complex coronary artery disease: a randomized controlled trial. JAMA 2005; 294: 1215-23.
4. Morice MC, Serruys PW, Sousa JE, Fajadet J, BanHayashi E, Perin M, et al. A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. N Engl J Med 2002; 346: 1773-80.
5. Tu JV, Bowen J, Chiu M, Ko DT, Austin PC, He Y, et al. Effectiveness and safety of drug-eluting stents in Ontario. N Eng J Med 2007; 357: 1393-402.
6. Kelbæk H, Kløvgaard L, Helqvist S, Lassen JF, Krusell LR, Engstrøm T, et al. Long-term outcome in patients treated with sirolimus-eluting stents in complex coronary artery lesions: 3-year results of the SCANDSTENT (Stenting Coronary Arteries in Non-Stress/Benestent Disease) trial. J Am Coll Cardiol 2008; 51: 2011-6.
7. Alfonso F, Zueco J, Cequier A, Mantilla R, Bethencourt A, Lopez-Minguez JR, et al. A randomized comparison of repeat stenting with balloon angioplasty in patients with in-stent restenosis. J Am Coll Cardiol 2003; 42: 796-805.

8. Kastrati A, Mehilli J, von Beckerath N, Dibra A, Hausleiter J, Pache J, et al.
Sirolimus-eluting stent or paclitaxel-eluting stent vs. balloon angioplasty for prevention of recurrences in patients with coronary in-stent restenosis: a randomized controlled trial. JAMA 2005; 293: 165-71.
9. Iofina E, Haager PK, Radke PW, Langenberg R, Blindt R, Ortlepp J, et al.
Sirolimus- and paclitaxel-eluting stents in comparison with balloon angioplasty for treatment of in-stent restenosis. Catheter Cardiovasc Interv 2005; 64: 28-34.
10. Alfonso F, Pérez-Vizcayno MJ, Hernández R, Bethencourt A, Martí V, López- Mínguez JR, et al. Long-Term clinical benefit of sirolimus-eluting stents in patients with in-stent restenosis: results of the RIBS-II (Restenosis Intra-stent: Balloon angioplasty vs. elective sirolimus-eluting Stenting) Study. J Am Coll Cardiol 2008; 52: 1621-7.
11. Mishkel JG, Moore AL, Markwell S, Shelton MC, Shelton ME. Long-term outcomes after management of restenosis or thrombosis of drug-eluting stents. J Am Coll Cardiol 2007; 49: 181-4.
12. Steinberg DH, Gaglia MA Jr, Pinto Slottow TL, Roy P, Bonello L, De Labriolle A, et al. Outcome differences with the use of drug-eluting stents for the treatment of in-stent restenosis of bare-metal stents versus drug-eluting stents. Am J Cardiol 2009; 103: 491-5.
13. Garg S, Smith K, Torguson R, Okabe T, Slottow TL, Steinberg DH, et al.
Treatment of drug-eluting stent restenosis with the same versus different drug- eluting stent. Catheter Cardiovasc Interv 2007; 70: 9-14.
14. Lemos PA, Hoye A, Goedhart D, Arampatzis CA, Saia F, van der Giessen WJ, et al. Clinical, angiographic, and procedural predictors of angiographic restenosis after sirolimus-eluting stent implantation in complex patients: an evaluation from the Rapamycin-Eluting Stent Evaluated At Rotterdam Cardiology Hospital (RESEARCH) study. Circulation 2004; 109: 1366-70.
15. Fanggiday JC, Stella PR, Guyomi SH, Doevendans PA. Safety and efficacy of drug-eluting balloons in percutaneous treatment of bifurcation lesions: the DEBIUT (drug-eluting balloon in bifurcaton utrecht) registry. Catheter Cardiovasc Interv 2008; 71: 629-35.
16. Scheller B, Hehrlein C, Bocksch W, Rutsch W, Haghi D, Dietz U, et al. Treatment of coronary in-stent restenosis with a paclitaxel-coated balloon catheter. N Eng J Med 2006; 355: 2113-24.
17. Unverdorben M, Vallbracht C, Cremers B, Heuer H, Hengstenberg C, Maikowski C, Werner G, Antoni D., Kleber F, Bocksch W, Leschke M, Ackermann H, Boxberger M, Speck U, Degenhardt R, Scheller B., Paclitaxel-Coated Balloon Catheter Versus Paclitaxel-Coated Stent for the Treatment of Coronary In-Stent Restenosis. *Circulation. 2009; 119: 2986-2994.*
18. Colantonio R, Romagnoli E, Sangiorgi E., Coronary Bifurcation Disease and Bifucation stenting: A practical approach. EMJ Int Cardiol. 2014;1:62-72
19. Eltchaninoff H, Koning R, Tron C, Gupta V, Cribier A. Balloon angioplasty for the treatment of coronary in-stent restenosis: immediate results and 6-month angiographic recurrent restenosis rate. J Am Coll Cardiol 1998; 32: 980-4.
20. vom Dahl J, Dietz U, Haager PK, Silber S, Niccoli L, Buettner HJ, Rotational atherectomy does not reduce recurrent in-stent restenosis: results of the angioplasty versus rotational atherectomy for treatment of diffuse in-stent restenosis trial (ARTIST). Circulation 2002; 105: 583-8.
21. Waksman R, Cheneau E, Ajani AE, White RL, Pinnow E, Torguson R, Intracoronary radiation therapy improves the clinical and angiographic outcomes of diffuse in-stent restenotic lesions: results of the Washington Radiation for In- Stent Restenosis Trial for Long Lesions (Long WRIST) Studies. Circulation 2003; 107: 1744-9.