

Zastosowanie paklitakselu w procedurach endowaskularnych – przegląd literatury

Paclitaxel use in endovascular procedures – literature review

Alicja Sementina¹, Marek Spichalski¹, Maria Mindikowska¹,

Łukasz Świątek¹, Hubert Stępak², Zbigniew Krasiński²

¹ Studenckie Koło Naukowe Chirurgii Naczyniowej, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

² Klinika Chirurgii Naczyniowej, Wewnętrzznacyniowej, Angiologii i Flebologii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Streszczenie

Paklitaksel (PTX) to lek z grupy taksonów stosowany od lat w onkologii. Dzięki właściwościom antyproliferacyjnym PTX znalazł również zastosowanie jako lek uwalniany ze stentów (ang. *drug eluting stent*, DES) oraz balonów (ang. *drug coated balloon*, DCB) w leczeniu wewnątrznacyniowej choroby tętnic obwodowych (ang. *peripheral artery disease*, PAD). Podstawowym problemem terapeutycznym w PAD jest zjawisko restenozы, tj. występowanie wtórnych zwężeń światła chorego naczynia na skutek proliferacji błony wewnętrznej i środkowej. Celem niniejszego przeglądu literatury jest podsumowanie zastosowań PTX w procedurach wewnątrznacyniowych oraz ocena profilu bezpieczeństwa leku. Wprowadzenie DES i DCB pokrytych PTX zmniejszyło częstotliwość występowania reokluzji w porównaniu do konwencjonalnych stentów metalowych (ang. *bare metal stent*, BMS). PTX, oddziałując bezpośrednio na ścianę naczynia, hamuje proliferację miofibroblastów i ekspresję czynników wzrostu odpowiedzialnych za jego przebudowę. Aktualnie wciąż kontrowersje budzi bezpieczeństwo PTX w perspektywie długoterminowej, gdyż niektóre badania wskazują na ryzyko zwiększonej śmiertelności na skutek opóźnionej, dawko-zależnej toksyczności leku. (*Farm Współ* 2025; 18: 250-256) doi: 10.53139/FW.20251831

Słowa kluczowe: angioplastyka, choroba tętnic obwodowych, DCB, DES, paklitaksel

Abstract

Paclitaxel (PTX) is a taxane with well-documented efficacy in oncological treatment. Due to its antiproliferative properties PTX was introduced as an active agent in drug eluting stents (DES) and drug coated balloons (DCB), in treatment of peripheral artery disease (PAD). The PTX targets one of the key issues in vascular surgery in PAD – post-operative restenosis of the occluded vessel due to proliferation of the intima and media layer. PTX interferes with myofibroblast activity and growth factor expression at the lesion which are main cause of restenosis. The objective of this paper is to review registered and off-label uses of PTX and revise latest research on safety profile of the drug. Introduction of DCB and DES has significantly improved patient outcomes and vessel patency in surgical PAD treatment. Concerns remain about PTX's long-term safety, as some studies report higher mortality in patients treated with DES.

Keywords: angioplasty, DCB, DES, paclitaxel, peripheral artery disease

Wprowadzenie

Paklitaksel – charakterystyka farmakodynamiczna i farmakokinetyczna. Zastosowania rejestrowe leku

Paklitaksel (PTX) jest naturalnym alkaloidem izolowanym z kory drzewa *Taxus brevifolia*, po raz pierwszy uzyskany w 1967 roku przez dr Mansukh Wani i dr Monroe Walla, którzy zidentyfikowali substancję czynną z kory *T. brevifolia* i nazwali ją taksolem. Początkowo w badaniach przedklinicznych taksol nie wydawał się obiecującym lekiem cytotoksycznym, jednakże w 1978 roku wykazano jego skuteczność na mysich modelach nowotworowych, a do badań klinicznych dopuszczono go w 1984 roku. W 1992 roku firma BMS zarejestrowała nazwę „Taxol” i stworzyła nazwę rodzajową paklitaksel [1].

Współcześnie lek ten zarejestrowany jest m.in. w farmakoterapii raka jajnika, drobnokomórkowego raka płuc oraz raka piersi [2] (tabela I). Jego mechanizm działania opiera się na tworzeniu wiązań z dimerami tubuliny, co powoduje ich stabilizację, a tym samym dysfunkcję poprzez zahamowanie depolimeryzacji. Mechanizm ten blokuje podział chromosomów, następuje inhibicja mitozy oraz podziału komórki głównie w fazach G0/G1 i G2/M cyklu komórkowego, co skutkuje jej szybką śmiercią [3-5].

Paklitaksel – zastosowanie pozarejestrowe

Prolifercja jest składową procesu restenozy

naczyniowej po interwencjach wewnątrznaczyniowych, dlatego uwagę klinicystów zwróciła potencjalna efektywność leku w hamowaniu tego procesu. PTX wykazuje zależne od dawki hamowanie proliferacji i migracji komórek mięśni gładkich poprzez mechanizm nieodwracalnej stabilizacji mikrotubul, reguluje również stan zapalny. Dzięki lipofilnemu charakterowi PTX może być wchłaniany przez ściany tętnic i zmniejszać hiperplazję błony wewnętrznej [2]. W badaniach na modelach zwierzęcych i w późniejszych badaniach kohortowych wykazano, że PTX zmniejsza proliferację błony wewnętrznej przy stężeniach we krwi 100 razy mniejszych niż stężenia używane podczas leczenia nowotworów. Stnty uwalniające lek (ang. *drug eluting stent*, DES) składające się z samorozprężalnej platformy Nitinol z powłoką złożoną z układu polimerowego, z PTX uwalnianym przez okres 12 miesięcy, zostały zaprojektowane w sposób umożliwiający rozprowadzenie leku w ścianie naczynia, przy jednoczesnym zachowaniu integralności strukturalnej podczas rozprężania [10]. Istotną wadą DES pierwszej generacji był znaczny odsetek późnych zdarzeń niepożądanych, przypisywanych samej konstrukcji stentu oraz zastosowanym w produkcji polimerom. Wprowadzenie DES drugiej generacji, wykonanych z polimerów cechujących się wyższą biokompatybilnością oraz biodegradowalnością pozwoliło w znacznym stopniu zredukować ww. działania niepożądane. Korzystne

Tabela I. Zarejestrowane wskazania do farmakoterapii z użyciem paklitakselu

Table I. Registered indications for pharmacotherapy with paclitaxel

Wskazanie	Szczegółowe zastosowanie
Rak jajnika [6]	- I rzut u pacjentek w stadium zaawansowanym lub resztkowym nowotworem, po wcześniejszej laparotomii w skojarzeniu z cisplatyną - II rzut w raku z przerzutami, gdy leczenie schematami z platyną okazało się nieskuteczne
Rak piersi [7]	- Leczenie adjuwantowe z przerzutami do węzłów chłonnych po terapii AC* - Początkowe leczenie miejscowe raka zaawansowanego lub z przerzutami w skojarzeniu z antracykliną lub z transtuzumabem** - W monoterapii w raku z przerzutami, kiedy standardowe leczenie schematami zawierającymi antracyklinę okazało się nieskuteczne lub nieodpowiednie
Rak niedrobnokomórkowy płuca [8]	W skojarzeniu z cisplatyną u pacjentów, którzy nie kwalifikują się do zabiegu chirurgicznego dającego potencjalną szansę na wyleczenie i (lub) do radioterapii
Mięsak Kaposi'ego [9]	Zaawansowany mięsak w przebiegu AIDS, u których wcześniejsze leczenie antracykliną liposomalną okazało się nieskuteczne

* AC – antracyklina i cyklofosfamid

** pacjenci ze zwiększoną ekspresją receptora HER-2 na poziomie 3+ oznaczonym metodą immunohistochemiczną u których leczenie antracykliną jest nieodpowiednie

wyniki leczenia z zastosowaniem stentów otworzyły drogę do szerszego zastosowania balonów uwalniających PTX (ang. *drug coated balloon*, DCB). Na chwilę obecną DCB oraz DES powlekane PTX znajdują zastosowanie w leczeniu choroby wieńcowej, a od listopada 2012 roku (zatwierdzone przez FDA – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków) w leczeniu choroby tętnic obwodowych (ang. *peripheral artery disease*, PAD) [11]. W 2014 r. rejestrację uzyskały DCB pokryte PTX, stosowane w angioplastyce balonowej (ang. *balloon angioplasty*, BA). W kolejnych latach obserwowano rekomendację DES/DCB jako preferowanej formy leczenia w wytycznych wielu towarzystw naukowych. PTX używany jest również pozarejestracyjnie w leczeniu raka żołądka i przełyku, endometrium, szyjki macicy, prostaty oraz głowy i szyi, a także mięsaków, chłoniaków i białaczek [2].

Zastosowanie paklitakselu w procedurach endowaskularnych

Procedury endowaskularne z użyciem DES oraz DCB uwalniających PTX

Zabiegi endowaskularne stały się podstawową metodą rewaskularyzacji u pacjentów z objawową PAD, zastępując metody klasyczne z wszczepieniem pomostu udowo-podgoleniowego. PAD może występować bezobjawowo oraz objawowo pod postacią chromania przestankowego lub przewlekłego niedokrwienia zagrażającego kończynie (ang. *chronic limb threatening ischemia*, CLTI). Decyzje terapeutyczne podejmuje się na podstawie klasyfikacji przewlekłego niedokrwienia kończyn wg. Rutherforda (tabela II) lub Fontaine'a [12].

Tabela II. Skala wg. Rutherforda

Table II. Rutherford scale

Klasa wg. Rutherforda	Objawy kliniczne
0	bezobjawowy
1	chromanie łagodne
2	chromanie umiarkowane
3	chromanie ciężkie
4	ból spoczynkowy
5	małe uszkodzenie tkanek
6	duże uszkodzenie tkanek

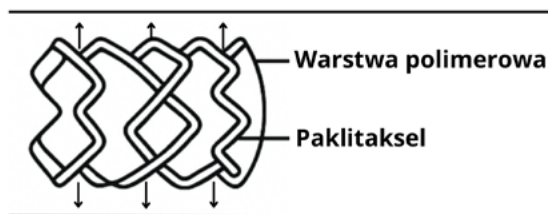
Oprócz leczenia zachowawczego polegającego na treningu marszowym, zaprzestaniu palenia oraz farmakoterapii redukującej poziom cholesterolu

oraz leków przeciwplatek, podstawą leczenia są procedury wewnątrznacyniowe takie jak BA oraz wszczepienie stentu. Obie metody w sposób mechaniczny przywracają przepływ krwi w zmienionym patologicznie (zwężonym lub niedrożnym) odcinku naczynia. Procedura przezskórnej BA polega na wprowadzeniu w miejsce zwężenia cewnika balonowego i rozprężenia go, uzyskując prawidłowy przepływ krwi. Natomiast w zabiegu z umieszczeniem stentu w naczyniu analogicznie wprowadza się cewnik oraz balon z umieszczonym na nim stentem (stent rozprężany na balonie) lub stent samorozprężalny [13].

Podstawowym problemem w zabiegowym leczeniu PDA jest ograniczony czas przywróconej drożności naczynia z uwagi na występowanie wtórnych zwężeń w operowanym wcześniej odcinku. Proces restenozы tętnicy podzielić można na trzy fazy: fazę pierwotnego skurczu, występującą bezpośrednio po interwencji wewnątrznacyniowej, fazę proliferacyjną obejmującą niekorzystny remodeling naczynia wskutek proliferacji miofibroblastów i śródbłonna, i fazę aktywacji i migracji komórek mięśni gładkich oraz fibroblastów do miejsca uszkodzenia. Restenoza, dotycząc w największym stopniu małych tętnic o budowie mięśniowej (tt. udowa powierzchowna, tt. podkolanowa, tt. piszczelowa) jest wysoce niekorzystnym zjawiskiem u chorych na PDA, powodując konieczność ponownego leczenia rewaskularyzacyjnego, a w skrajnych przypadkach uniemożliwiając trwałe uzyskanie prawidłowego ukrwienia w dorzeczu zmienionej chorobowo tętnicy, co prowadzi do utraty kończyny [14]. Do czasu wprowadzenia stentów i balonów pokrytych lekiem przeciwnowotworowym, ilość pacjentów z restenozą po zabiegach z użyciem BA lub umieszczania stentów metalowych bez użycia leku wynosiła 40-60% w okresie 12 miesięcy po zabiegu [15,16]. W obu opisanych metodach poprawę skuteczności leczenia chirurgicznego przyniósł PTX, który wykorzystywany jest w leczeniu endowaskularnym PAD dzięki swej zdolności do hamowania drugiej fazy restenozы, tj. proliferacji i migracji komórek poprzez nieodwracalną stabilizację mikrotubul wewnątrzkomórkowych. Z uwagi na fakt, że komórki mięśni gładkich są bardziej wrażliwe na PTX niż śródbłonek postawiono tezę, że może on zapobiegać ponownemu zwężeniu naczyń, co znalazło potwierdzenie w dłuższym czasie wolnym u restenozы u pacjentów z PAD leczonych z zastosowaniem PTX [17].

Spośród dostępnych na rynku produktów uwal-

niających PTX wyróżnić można stenty oraz stosowane w angioplastyce balony. Stenty i balony z PTX są pokryte stałą, krystaliczną postacią leku w połączeniu z substancją pomocniczą ułatwiającą jego transport do ściany tętnicy w miejscu implantacji. Substancjami pomocniczymi stosowanymi we wspomnianych instrumentach są związki takie jak mocznik oraz jodopromid [18,19]. W odróżnieniu od wysokich dawek stosowanych w terapii przeciwnowotworowej (175 mg/m^2), w profilaktyce restenozy na tle zabiegów endowaskularnych średnie dawki dostarczane przez urządzenia powlekane lekiem w badaniach klinicznych wahają się głównie od 1 do 20 mg/m^2 [20–22] w zabiegu BA z wykorzystaniem DCB zostaje zdeponowany w ścianie naczynia, gdzie może utrzymywać się do 180 dni [23]. Natomiast DES jest pokryty lekiem, który zostaje stopniowo uwalniany do ściany naczynia poprzez dyfuzję z warstwy polimeru pokrywającego stent [24]. DES oraz DCB są obecnie powszechnie używane w chirurgii naczyniowej. Badania kliniczne wykazały, że zastosowanie DES wpływa istotnie na zmniejszenie występowania najczęstszego powikłania zabiegów wewnątrznaczyniowych, jakim jest restenoza, co pozwala zredukować prawdopodobieństwo kolejnej interwencji chirurgicznej u tego samego pacjenta [19,25,26]. Rycina 1 pokazuje strukturę stentu typu DES.



Rycina 1 Grafika przedstawiająca mechanizm działania DES wprowadzonego do naczynia

Figure 1 The image presenting the mechanism of action of DES inserted to vessel

Paklitaksel – DES oraz DCB na tle urządzeń konwencjonalnych. Wyniki badań klinicznych

Dane z trzech lat badań wykazały wyższy wskaźnik drożności naczynia i dłuższy czas do rewaskularyzacji u pacjentów poddanych leczeniu balonem pokrytym PTX w porównaniu ze standardowym

balonem. Wyniki badania prezentowały 69,5% drożności u pierwszej grupy w stosunku do 45,1% u drugiej grupy ($P < 0,001$) oraz analogicznie 84,8% w stosunku do 68,9% konieczności ponownej rewaskularyzacji z powodu restenozy naczynia [27]. W badaniu ZILVERPASS porównywano efekty leczenia stentem uwalniającym PTX (ZILVER PTX) w zestawieniu z leczeniem pomostowym (grupa BYPASS). Do badania zostali włączeni pacjenci z bólem spoczynkowym lub z niewielką utratą tkanki (kategorie Rutherforda 2 do 5) z długą ($\geq 15 \text{ cm}$) zmianą zwężającą w tętnicach udowo-podkolanowych [27]. W badaniu wykazano, że metoda z użyciem DES daje większy odsetek drożności pierwotnej, który w punktach kontrolnych w okresach: 1, 3 i 5 lat wyniósł odpowiednio 74,4%, 53,3% i 49,30% (95% CI 53,60% do 45,00%) w grupie ZILVER PTX w porównaniu z 72,4%, 57,3% i 40,70% (95% CI 46,50% do 34,90%) dla grupy BYPASS ($P = 0,6915$) [28]. Wyniki te pokazują, że leczenie DES może być alternatywą dla leczenia bypassami nawet w zaawansowanych zmianach naczyniowych. Mniej jednoznaczne są wyniki badań porównujące częstotliwość oraz czas do restenozy przy zastosowaniu DES w porównaniu z DCB z wykorzystaniem PTX. DCB wydaje się być preferencyjnym urządzeniem w interwencjach w obrębie zwężeń w tętnicy podkolanowej, gdyż w tej lokalizacji może dochodzić do przemieszczenia się lub mechanicznego uszkodzenia stentu z uwagi na małą średnicę naczynia [29].

Działania niepożądane paklitakselu

Spośród najczęstszych działań niepożądanych związanych z terapią PTX wyróżnia się reakcje związane z infuzją wysokich dawek leku, najczęściej stosowanych w leczeniu onkologicznym, takie jak: reakcje alergiczne, hipotensja, skurcz oskrzeli, somatyczne dolegliwości bólowe, jak również manifestujące się w dłuższym okresie symptomy wskazujące na działanie neurotoksyczne i mielotoksyczne leku. Efekt neurotoksyczny PTX manifestuje się polineuropatią obwodową, u podłoża której leży aktywacja kaskady czynników prozapalnych, takich jak TNF- α (ang. *Tumor Necrosis Factor alpha*), interleukina 1 β (IL-1 β) oraz interleukina-6 (IL-6). PTX powoduje zwiększenie ekspresji metaloproteiny macierzy MMP-3 (ang. *Matrix Metalloproteinase-3*), która odgrywa kluczową rolę w procesach zapalnych i degeneracyjnych nerwu. TNF- α jest cytokiną prozapalną i potencjalnym mediatorem w rozwoju polineuropatii obwodowej [30].

Proarytmiczne działanie PTX należy do rzadkości ze sporadycznymi incydentami bloków serca i bradykardii opisywanymi w literaturze [31].

U 5-15% pacjentów onkologicznych leczonych w schematach z PTX stwierdzono zastoinową niewydolność serca; kardiotoksyczne działanie PTX wykazano również u 9% chorych na raka piersi przyjmujących lek [32,33]. PTX indukować może wyłącznie subkliniczną kardiotoksyczność lub też objawowe obniżenie frakcji wyrzutowej [34]. Dostępne opracowania poddają ocenie potencjalną szkodliwość określonych schematów lekowych, a nie PTX stosowanego w monoterapii, co nakazuje brać pod uwagę potencjalne interakcje lekowe mogące nasilać bądź wręcz indukować działania niepożądane PTX w obrębie układu sercowo-naczyniowego. Stosowane w przeszłości w interwencjach w obrębie naczyń wieńcowych DES uwalniające duże dawki PTX istotnie zwiększały trombogenność w obrębie stentu, a w konsekwencji ryzyko niedokrwienia mięśnia sercowego. Jednakże bezpieczeństwo PTX w dawkach obecnie stosowanych w DES i DCB, wielokrotnie niższych, zdaje się nie budzić obecnie kontrowersji [31]. W odniesieniu do DES uwalniających PTX, istnieją sporadyczne doniesienia o zaburzeniach przepływu w obrębie DES, tożsame zmiany zaobserwowano jednakże w przebiegu *vasculitis* w następstwie implantacji stentów metalowych oraz u pacjentów z nadwrażliwością na materiał stentu (nitynol), co sugeruje nieswoisty charakter reakcji zapalnej, niezwiązany z działaniem leku [35].

Kontrowersje

Przeprowadzona analiza w 2018r. wzbudziła kontrowersje co do długoterminowego bezpieczeństwa DES. Ww. opracowanie, zestawiając dane z 28 randomizowanych badań kontrolnych, obejmujących łączną populację 4664 pacjentów, wykazało istotnie wyższe ryzyko śmiertelności ogółem (7,8%) w grupie leczonej z zastosowaniem DES vs. 3,5% w grupie kontrolnej, oraz 14,7% vs. 8,1% w, odpowiednio w 2 i w 5 roku po przebytej operacji. Wskaźnik śmiertelności pozostawał tożsamy we wszystkich badanych grupach w 1 roku od zabiegu [36]. W odróżnieniu od rozpuszczalnej, krótkotrwalej formuły leku ($t_{1/2} = 6$ godzin) stosowanej w chemioterapii, PTX występuje w DES w postaci skryształizowanej, z biologicznym okresem półtrwania mierzonym w tygodniach i miesiącach.

Zgodnie z hipotezą Katsanos i wsp., dawka leku, na którą narażony jest pacjent wzrasta w sposób ciągły i liniowy w miarę akumulacji farmaceutyku w tkankach. Aktualne modele przedkliniczne wskazują jednak na malejące w czasie uwalnianie leku z DES, które zmniejsza się do poziomów niewykrywalnych w 3 i 6 miesiącu, co przeczy wnioskowi Katsanos i wsp. [5,36]. Badaniu zarzucano także błąd I typu (ang. *selection bias*) oraz niedoskonały follow-up w większości prac objętych analizą. Tylko 3 z 28 badań oceniały wyniki leczenia pacjentów 5 lat po implantacji DES; nie uwzględniono również okoliczności, że część chorych z grup kontrolnych przeszła implantację DES już po wystąpieniu restenozy. Istotne parametry kliniczne takie jak: wydłużenie czasu przeżycia bez amputacji, wydłużenie mobilności (dystansu chodu), poprawa parametrów hemodynamicznych, czy też czas gojenia rany operacyjnej nie były brane pod uwagę przy ocenie skuteczności leczenia DES. Badanie Katsanos i wsp. nie wykazało związku między niższym odsetkiem przeżyć w 2 i 5 roku od zabiegu a zastosowaniem PTX, a sugerowany patomechanizm związany z akumulacją leku w tkankach nie znalazł potwierdzenia w dalszych badaniach klinicznych [36–39]. Biorąc pod uwagę, że stenty pokryte PTX stosowane są od wielu lat z powodzeniem w leczeniu choroby wieńcowej bez wpływu na wzrost śmiertelności w tej grupie chorych, bezpieczeństwo DES z podobną dawką leku w terapii PAD wydaje się być trudne do zakwestionowania [40]. Na tle istniejących kontrowersji, dalsze wielośrodkowe analizy są konieczne, aby jednoznacznie potwierdzić bezpieczeństwo urządzeń uwalniających PTX w perspektywie długoterminowej.

Konflikt interesów / Conflict of interest
Brak/None

Adres do korespondencji / Correspondence address

✉ Łukasz Świątek

Klinika Chirurgii Naczyniowej,

Wewnętrznych Naczyniowej, Angiologii i Flebologii

Uniwersytetu Medycznego im. Karola

Marcinkowskiego w Poznaniu

ul. Długa 1/2; 61-848 Poznań

☎ (+48 61) 854 66 46

✉ luk.swi@outlook.com

Piśmiennictwo/References

1. Weaver BA. How Taxol/paclitaxel kills cancer cells. *Mol Biol Cell*. 2014;25:2677-81. <https://doi.org/10.1091/mbc.e14-04-0916>.
2. Rodríguez-Antona C. Pharmacogenomics of Paclitaxel. *Pharmacogenomics*. 2010;11:621-3. <https://doi.org/10.2217/pgs.10.32>.
3. Axel DI, Kunert W, Göggelmann C, et al. Paclitaxel Inhibits Arterial Smooth Muscle Cell Proliferation and Migration In Vitro and In Vivo Using Local Drug Delivery. *Circulation*. 1997;96:636-45. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.96.2.636>.
4. Stage TB, Bergmann TK, Kroetz DL. Clinical Pharmacokinetics of Paclitaxel Monotherapy: An Updated Literature Review. *Clin Pharmacokinet*. 2018;57:7-19. <https://doi.org/10.1007/s40262-017-0563-z>.
5. Sanders KM, Schneider PA, Conte MS, et al. Endovascular treatment of high-risk peripheral vascular occlusive lesions: a review of current evidence and emerging applications of intravascular lithotripsy, atherectomy, and paclitaxel-coated devices. *Semin Vasc Surg*. 2021;34:172-87. <https://doi.org/10.1053/j.semvascsurg.2021.10.009>.
6. Kampan NC, Madondo MT, McNally OM, et al. Paclitaxel and Its Evolving Role in the Management of Ovarian Cancer. *Biomed Res Int*. 2015;2015:1-21. <https://doi.org/10.1155/2015/413076>.
7. Abu Samaan TM, Samec M, Liskova A, et al. Paclitaxel's Mechanistic and Clinical Effects on Breast Cancer. *Biomolecules*. 2019;9:789. <https://doi.org/10.3390/biom9120789>.
8. Alexander M, Kim SY, Cheng H. Update 2020: Management of Non-Small Cell Lung Cancer. *Lung*. 2020;198:897-907. <https://doi.org/10.1007/s00408-020-00407-5>.
9. Cesarman E, Damania B, Krown SE, et al. Kaposi sarcoma. *Nat Rev Dis Primers*. 2019;5:9. <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0060-9>.
10. Cortese B, Fouladvant F. Is Paclitaxel-Eluting Stent Use Justified by an Adequate Risk Profile? *JACC Cardiovasc Interv*. 2021;14:702-3. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2021.02.015>.
11. Phillips J. Drug-eluting stents for PAD: what does (all) the data tell us? *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 2019;60. <https://doi.org/10.23736/S0021-9509.19.10965-2>.
12. Hardman R, Jazaeri O, Yi J, Smith M, et al. Overview of Classification Systems in Peripheral Artery Disease. *Semin Intervent Radiol*. 2014;31:378-88. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1393976>.
13. Medical Advisory Secretariat. Stenting for peripheral artery disease of the lower extremities: an evidence-based analysis. *Ont Health Technol Assess Ser*. 2010;10:1-88.
14. Jakubiak GK, Pawlas N, Cieślak G, et al. Pathogenesis and Clinical Significance of In-Stent Restenosis in Patients with Diabetes. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18:11970. <https://doi.org/10.3390/ijerph182211970>.
15. Johnston KW. Femoral and popliteal arteries: reanalysis of results of balloon angioplasty. *Radiology*. 1992;183:767-71. <https://doi.org/10.1148/radiology.183.3.1294068>.
16. Rocha-Singh KJ, Jaff MR, Crabtree TR, et al. Performance goals and endpoint assessments for clinical trials of femoropopliteal bare nitinol stents in patients with symptomatic peripheral arterial disease. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*. 2007;69:910-9. <https://doi.org/10.1002/ccd.21104>.
17. Tzafiri AR, Edelman ER. Endovascular Drug Delivery and Drug Elution Systems. *Interv Cardiol Clin*. 2016;5:307-20. <https://doi.org/10.1016/j.iccl.2016.02.007>.
18. Schneider PA, Laird JR, Tepe G, et al. Treatment Effect of Drug-Coated Balloons Is Durable to 3 Years in the Femoropopliteal Arteries. *Circ Cardiovasc Interv*. 2018;11. <https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.117.005891>.
19. Woolford S, Tran M, Yoda C, et al. Studying the effect of drug-to-excipient ratio on drug release profile for drug coated balloons. *Int J Pharm*. 2022;620:121749. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2022.121749>.
20. Schneider PA, Laird JR, Doros G, et al. Mortality Not Correlated With Paclitaxel Exposure. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73:2550-63. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.01.013>.
21. Dong Z, Zhang D, Yang R, et al. Paclitaxel: new uses for an old drug. *Drug Des Devel Ther*. 2014;279. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S56801>.
22. Tsavaris N, Kosmas C, Vadiaka M. A simplified premedication schedule for 1-hour paclitaxel administration. *J Support Oncol*. 2005;3:77-81.
23. Speck U, Cremers B, Kelsch B, et al. Do Pharmacokinetics Explain Persistent Restenosis Inhibition by a Single Dose of Paclitaxel? *Circ Cardiovasc Interv*. 2012;5:392-400. <https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.111.967794>.
24. Anantha-Narayanan M, Shah SM, Jelani Q, et al. Drug-coated balloon versus plain old balloon angioplasty in femoropopliteal disease: An updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2019;94:139-48. <https://doi.org/10.1002/ccd.28176>.
25. Baerlocher MO, Kennedy SA, Rajebi MR, et al. Meta-Analysis of Drug-Eluting Balloon Angioplasty and Drug-Eluting Stent Placement for Infringuinal Peripheral Arterial Disease. *J Vasc Interv Radiol*. 2015;26:459-473.e4. <https://doi.org/10.1016/j.jvir.2014.12.013>.
26. Jongsma H, Bekken JA, de Vries J-PPM, et al. Drug-eluting balloon angioplasty versus uncoated balloon angioplasty in patients with femoropopliteal arterial occlusive disease. *J Vasc Surg*. 2016;64:1503-14. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2016.05.084>.
27. Dake MD, Ansel GM, Jaff MR, et al. Durable Clinical Effectiveness With Paclitaxel-Eluting Stents in the Femoropopliteal Artery. *Circulation*. 2016;133:1472-83. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.016900>.
28. Zeller T, Rastan A, Macharzina R, et al. Drug-Coated Balloons vs. Drug-Eluting Stents for Treatment of Long Femoropopliteal Lesions. *J Endovasc Ther*. 2014;21:359-68. <https://doi.org/10.1583/13-4630MR.1>.

29. Armstrong EJ, Waldo SW. Drug-Coated Balloons for Long Superficial Femoral Artery Disease. *JACC Cardiovasc Interv.* 2016;9:957-8. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2016.03.006>.
30. Werida RH, Elshafiey RA, Ghoneim A, et al. Role of alpha-lipoic acid in counteracting paclitaxel- and doxorubicin-induced toxicities: a randomized controlled trial in breast cancer patients. *Support Care Cancer.* 2022;30:7281-92. <https://doi.org/10.1007/s00520-022-07124-0>.
31. Beckman JA, White CJ. Paclitaxel-Coated Balloons and Eluting Stents: Is There a Mortality Risk in Patients With Peripheral Artery Disease? *Circulation.* 2019;140:1342-51. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.041099>.
32. Curigliano G, Mayer EL, Burstein HJ, et al. Cardiac Toxicity From Systemic Cancer Therapy: A Comprehensive Review. *Prog Cardiovasc Dis.* 2010;53:94-104. <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2010.05.006>.
33. Osman M, Elkady M. A Prospective Study to Evaluate the Effect of Paclitaxel on Cardiac Ejection Fraction. *Breast Care.* 2017;12:255-9. <https://doi.org/10.1159/000471759>.
34. Kanar BG, Ozturk A, Kepez A, et al. The effect of paclitaxel plus carboplatin chemotherapy on subclinical cardiotoxicity in patients with non-small cell lung cancer: A speckle tracking echocardiography-based study. *Rev Port Cardiol.* 2022;41:931-8. <https://doi.org/10.1016/j.repc.2021.07.016>.
35. Müller-Hülsbeck S, Benko A, Soga Y, et al. Two-Year Efficacy and Safety Results from the IMPERIAL Randomized Study of the Eluvia Polymer-Coated Drug-Eluting Stent and the Zilver PTX Polymer-free Drug-Coated Stent. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2021;44:368-75. <https://doi.org/10.1007/s00270-020-02693-1>.
36. Katsanos K, Spiliopoulos S, Kitrou P, et al. Risk of Death Following Application of Paclitaxel-Coated Balloons and Stents in the Femoropopliteal Artery of the Leg: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Am Heart Assoc.* 2018;7. <https://doi.org/10.1161/JAHA.118.011245>.
37. Li J, Lu W, Lin L, et al. Comparison of clinical outcomes of drug-coated balloons angioplasty vs. plain old balloons angioplasty for peripheral arterial disease: an umbrella meta-analysis. *Front Cardiovasc Med.* 2024;11. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2024.1511268>.
38. Jain H, Odat RM, Pervez N, et al. Efficacy and Outcomes of Stenting Versus Balloon Angioplasty for Chronic Limb-Threatening Ischemia in Infrapopliteal Peripheral Arterial Disease: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Cardiol Rev.* 2024. <https://doi.org/10.1097/CRD.0000000000000770>.
39. Creeden T, Jones DW. "Evolution of Drug-Coated Devices for the Treatment of Chronic Limb Threatening Ischemia." *Ann Vasc Surg.* 2024;107:76-83. <https://doi.org/10.1016/j.avsg.2023.11.061>.
40. Arslani K, Jeger R. Drug-coated Balloons for Small Coronary Disease—A Literature Review. *Curr Cardiol Rep.* 2021;23:173. <https://doi.org/10.1007/s11886-021-01586-0>.