

ТОВ «ЛАКМЕД»

04052, м. Київ, вул. Глибочицька, буд. 13, секція 1, офіс 2, код ЄДРПОУ 39779821

Вих. № 208/2024 від 01.03.2024 р.

Уповноваженій особі
ДП «Медзакупівлі України»

Довідка
про запропонований товар

№ з/п	Найменування товару (медичного виробу) та торгова назва медичного виробу	Додаткові характеристики/вимоги/технічна специфікація		Учасник зазначає відповідність (так/ні) запропонованого товару <u>з обов'язковим зазначенням назви та сторінки документа, що містить підтвердження відповідності</u>
1	Стент-система коронарна з лікувальним покриттям для лікування хворих з складними і кальцинованими ураженнями / <u>Коронарна стент-система Promus Elite із платино-хромового сплаву з покриттям еверолімус</u>	Матеріал стенту	Кобальт-хромовий сплав або нержавіюча медична сталь або аналог	Так, Інструкція «Promus Elite» стор. 2
		Діаметри стенту:	Мінімальний – не більше 2,25 мм; Максимальний – не менше 4,0 мм	Так, Інструкція «Promus Elite» стор. 2
		Довжини стенту:	Мінімальний – не більше 9 мм; Максимальний – не менше 36 мм	Так, Інструкція «Promus Elite» стор. 2
		Покриття стенту	Протизапальна антипроліферативна цитостатична речовина з групи limus	Так, Інструкція «Promus Elite» стор. 2 Так, Буклет «Promus Elite» стор.1
		Товщина балок	Не більше 0,0036’’	Так, Буклет «Promus Elite» стор.1
		Сумісність з провідниковим катетером	Від 5 Fr (0.056’’)	Так, Інструкція «Promus Elite» стор. 3
		Термін ендотелізації стенту	Не більше 30 днів	Так, Експериментальні дослідження EuroIntervention ст.1

		Швидкість вивільнення лікувальної речовини	Не менше 100 днів	Так, Буклет «Promus Elite» стор.1
		Термін призначення подвійної антиагрегантної терапії (ПАТ)	Наявність рекомендацій щодо повного припинення ПАТ через один місяць після встановлення стенту для пацієнтів з високим ризиком кровотечі. Учасник надає копію відповідного спеціалізованого актуального видання (або витяг) Європейського товариства кардіологів (STEMI або NSTEMI або ESC/EACTS) та/або інструкціях, в яких повинно бути виділено кольором дані, які підтверджують таку можливість.	Так, Інструкція «Promus Elite» стор. 12
		Підтвердження безпеки та ефективності стенту	Учасник надає підтвердження наявності рандомізованих клінічних досліджень, які використовуються для підготовки міжнародних рекомендацій з рівнем доказів не нижче рівня B, тобто дані, отримані на основі більш одного рандомізованого клінічного дослідження, опублікованих в спеціалізованих виданнях, або копію відповідного спеціалізованого актуального видання (або витяг) Європейського товариства кардіологів (STEMI або NSTEMI або ESC/EACTS) в якому повинно бути виділено кольором дані, що підтверджують наявність рандомізованих клінічних досліджень.	Так, Інструкція «Promus Elite» стор. 22 Дослідження PLATINUM ст. 1 Дослідження PLATINUM China ст. 1

Директор



Антон ЩИПАКІН

Promus ELITE™

Everolimus-Eluting Platinum Chromium Coronary Stent System

Специфікація

Призначення	Платиновий хромовий коронарний стент Promus ELITE Everolimus-Eluting призначений для покращення діаметра просвіту коронарних артерій у пацієнтів із симптоматичною ішемічною хворобою серця, включаючи пацієнтів із гострим інфарктом міокарда та пацієнтів із супутнім цукровим діабетом через дискретне ураження нативної коронарної артерії. Стент Promus ELITE також показаний для лікування пацієнтів із: ураженнями біфуркації коронарних артерій • ураженнями усті коронарних артерій • незахищеними ураженнями головної лівої коронарної артерії • ураженнями повної оклюзії коронарних артерій • рестенозом у стенті при ураженнях коронарних артерій
Перпарат та покриття	Лікарсько-полімерне покриття складається з полімеру PVDF-HFP та активного фармацевтичного інгредієнта еверолімусу.
матеріал стенту	Сплав платини та хрому (PtCr).
Довжини стенту	8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 38 (мм)
Діаметри стенту	2.25, 2.50, 2.75, 3.00, 3.50, 4.00 (мм)
Середній профіль стента	1.07 мм
Профіль входу в стеноз	0.45 мм
Покриття стенту	Однорідне покриття з полімерного носія, що містить еверолімус у дозі 100 мкг/см ² , наноситься на стент у кількості, що забезпечує максимальний номінальний вміст препарату, що дорівнює 243,0 мкг, у стенті найбільшого розміру (4,00 мм x 38 мм).
Вивільнення лікувальної речовини	100% вивільнення через 120 днів
Ефективна довжина системи доставки	144 см
Порти системи доставки	Єдиний порт доступу до просвіту. Вихідний порт направляючого провіднику розташований приблизно на відстані 26 см від кінця. Призначений для направляючого провідника ≤36 мм (0,014 дюйма)
Балон для доставки стента	Двошаровий балон РЕВАХ™ із двома рентгеноконтрастними маркерними смугами, номінально розміщеними на 0,4 мм (0,016 дюйма) за стентом на кожному кінці.
Внутр.діаметр направляючого катетера	≥1.42 мм (0.056")
Сумісний направляючий катетер	5 F ≥ 1.42 мм (0.056")
Зовнішній діаметр стержня катетера	2.1 F (0.70 мм) проксимально та 2.7 F (≤ 0.95 мм) дистально
Товщина балок стенту	2.25 – 3.50 мм = 0.081 мм (0.0032") 4.00 мм = 0.086 мм (0.0034")
Термін придатності	24 місяці
Стерилізація	Етилен оксидом
Матеріал і довжина стрічки маркера	Платиново-іридієвий; 1 мм
Максимальний тиск роздуття балону	Номінальний тиск накачування: 11 атм – 1117 кПа Номінальний тиск розриву: 18 атм – 1827 кПа (діаметр стента 2,25 – 2,75 мм) 16 ATM – 1620 кПа (діаметр стента 3,00 – 4,00 мм)

ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ

Директор Шипакін А.



Інформація для оформлення замовлення



(mm)	8	12	16	20	24	28	32	38
2.25	H749 394130822 0	H749 394131222 0	H749 394131622 0	H749 394132022 0	H749 394132422 0	H749 394132822 0	H749 394133222 0	n/a
2.5	H749 394130825 0	H749 394131225 0	H749 394131625 0	H749 394132025 0	H749 394132425 0	H749 394132825 0	H749 394133225 0	H749 394133825 0
2.75	H749 394130827 0	H749 394131227 0	H749 394131627 0	H749 394132027 0	H749 394132427 0	H749 394132827 0	H749 394133227 0	H749 394133827 0
3.0	H749 394130830 0	H749 394131230 0	H749 394131630 0	H749 394132030 0	H749 394132430 0	H749 394132830 0	H749 394133230 0	H749 394133830 0
3.5	H749 394130835 0	H749 394131235 0	H749 394131635 0	H749 394132035 0	H749 394132435 0	H749 394132835 0	H749 394133235 0	H749 394133835 0
4.0	H749 394130840 0	H749 394131240 0	H749 394131640 0	H749 394132040 0	H749 394132440 0	H749 394132840 0	H749 394133240 0	H749 394133840 0

ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ
Директор Щипакін А.І.



Interventional Cardiology
300 Boston Scientific Way
Marlborough, MA 01752-1234
www.bostonscientific.com

To order product or for more information
contact customer service at 1.888.272.1001.

© 2018 Boston Scientific Corporation
or its affiliates. All rights reserved.

IC-533403-AA-EU

Caution: The law restricts these devices to sale by or on the order of a physician. Indications, contraindications, warnings, and instructions for use can be found in the product labeling supplied with each device. Information for the use only in countries with applicable health authority product registrations. Information contained herein is for use or distribution outside the US, France, and Japan only.

Коронарна стент-система Promus Elite із платино-хромового сплаву з покриттям еверолімус

Інструкція для застосування

ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ

Директор Щипакін А.



Коронарна стент-система Promus Elite із платино-хромового сплаву з покриттям еверолімус

Відпускається за рецептом

Попередження: Федеральне законодавство (США) обмежує продаж цього пристрою тільки лікарям або за призначенням лікаря.

1.0 ЗАСТЕРЕЖЕННЯ

Вміст поставляється СТЕРИЛЬНИМ. Стерилізація етиленоксидом (ЕО). Забороняється використовувати при ушкодженні стерильного бар'єру. У разі виявлення ушкодження слід звернутися до представника компанії Boston Scientific.

Тільки для одноразового застосування. **ЗАБОРОНЯЄТЬСЯ ПОВТОРНО ВИКОРИСТОВУВАТИ, ПІДДАВАТИ ПОВТОРНИЙ ОБРОБЦІ АБО СТЕРИЛІЗАЦІЇ.** Повторні використання, обробка чи стерилізація можуть порушити структурну цілісність пристрою та/або призвести до виходу пристрою з ладу, що у свою чергу може спричинити травмування, захворювання або смерть пацієнта. Повторні використання, обробка чи стерилізація можуть також створити ризик забруднення пристрою та/або спричинити інфікування або перехресне інфікування пацієнта, включаючи, крім іншого, передачу інфекційних захворювань від одного пацієнта до іншого. Забруднення пристрою може призвести до травмування, захворювання або смерті пацієнта.

Після використання утилізувати виріб та упаковку відповідно до лікарняних, адміністративних та/або місцевих нормативних вимог.

СТЕРИЛЬНО – НЕ СТЕРИЛІЗУВАТИ ПОВТОРНО ТІЛЬКИ ДЛЯ ОДНОКРАТНОГО ВИКОРИСТАННЯ

ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ

2.0 ОПИС ПРИСТРОЮ

Директор Шипакін А.

Коронарна стент-система Promus Elite із платино-хромового сплаву з покриттям еверолімус (надалі іменується стент-система Promus Elite) – це комбінований виріб, що складається з двох компонентів: пристрою (системи коронарного стенту) та лікарського засобу (еверолімус, що міститься у полімерному покритті). Характеристики стент-системи Promus Elite наведені в таблиці 2.1 «Опис стент-система Promus Elite».

Таблиця 2.1. Опис стент-система Promus Elite

	Стент-система доставки Promus Elite
Доступні варіанти довжини стенту (мм)	8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 38*
Доступні варіанти діаметрів стенту (мм)	2,25*; 2,50; 2,75; 3,00; 3,50; 4,00.
Матеріал стенту	Сплав платини та хрому (PtCr).
Лікарський засіб	Однорідне покриття з полімерного носія, що містить еверолімус у дозі 100 мкг/см ² , наноситься на стент у кількості, що забезпечує максимальний номінальний вміст препарату, що дорівнює 243,0 мкг, у стенті найбільшого розміру (4,00 мм x 38 мм).
Робоча довжина системи доставки	144 см

Порти системи доставки	Порт для єдиного доступу, що веде до просвіту, призначеному для роздування балону. Вихідний порт провідника знаходиться на відстані близько 26 см від кінчика. Призначений для провідника діаметром $\leq 0,014$ дюйма (0,36 мм).
Зміна середньої довжини стенту при номінальному діаметрі	2,25 мм – 4,00 мм; 0,1 мм – 1,5 мм.
Балон для доставки стенту	Балон із двома рентгеноконтрастними маркерами, розташованими на відстані 0,4 мм (0,016 дюйма) від кожного кінця.
Тиск роздування балону	Номінальний тиск роздування балону: 11 атм – 1117 кПа. Розрахунковий тиск розриву: 18 атм – 1827 кПа для стентів діаметром від 2,25 мм до 2,75 мм і 16 атм – 1620 кПа для стентів діаметром від 3,00 мм до 4,00 мм.
Внутрішній діаметр направляючого катетера	$\geq 0,056$ дюйма (1,42 мм).
Зовнішній діаметр стержня катетера	2,1 F (0,70 мм) на проксимальному кінці та 2,7 F ($\leq 0,95$ мм) на дистальному кінці.
Товщина балки стенту (включаючи покриття)	2,25 мм – 3,50 мм: 0,093 мм; 4,00 мм: 0,098 мм.

* При діаметрі 2,25 мм довжина не може становити 38 мм.

2.1 Інформація для користувача

Імплантацію стенту можуть проводити тільки лікарі, які пройшли належне навчання.

2.2 Опис компонентів пристрою

Стент-система Promus Elite виготовлена зі сплаву платини та хрому, встановленого на Monorail систему доставки. Стент-система Promus Elite представлена 4 моделями, призначеними для встановлення в судинах наступних розмірів:

- Small Vessel (SV) для дрібних судин: 2,25 мм;
- Small Workhorse (SWH) для малих судин стандартного розміру: 2,50 мм, 2,75 мм;
- Workhorse (WH) для судин стандартного розміру: 3,00 мм, 3,50 мм;
- Large Vessel (LV) для великих судин: 4,00 мм.

Склад

Кількість	Матеріал
Одна (1)	Стент-система Promus Elite
Одна (1)	Голка для промивання з роз'ємом Люера

2.3 Опис покриття, що виділяє лікарський засіб

Стент-система Promus Elite – це стент, покритий полімером, що містить лікарський засіб. Покриття складається з двох шарів: внутрішнього шару із закривового полімеру, що поліпшує адгезію зовнішнього шару, та зовнішнього шару полімерної матриці, що містить активний фармацевтичний інгредієнт.

Опис лікарського засобу та полімерів див. у розділах 2.3.1 та 2.3.2 відповідно.



2.3.1 Еверолімус

В якості активного фармацевтичного інгредієнту в стент-системі Promus Elite використовується еверолімус. Хімічна назва еверолімусу – 40-O-(2-гідроксиетил)–рапаміцин, його хімічна структура зображена на рисунку 2.1. Це той самий активний фармацевтичний інгредієнт, що і в системах PROMUS (Xience V), PROMUS Element, PROMUS Element Plus та Promus Premier.

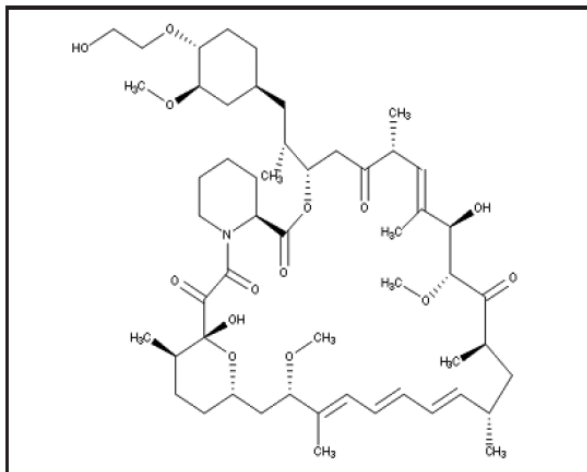


Рисунок 2.1. Хімічна структура еверолімусу

2.3.2 Затравковий полімер і сополімерний носій, що виконує роль матриці для лікарського засобу

Стент-система Promus Elite містить шар затравкового полімеру з PBMA (полі-n-бутилметакрилат), що підсилює адгезію між стентом із чистого металу та шаром матриці для лікарського засобу. Хімічна структура PBMA представлена на рисунку 2.2.

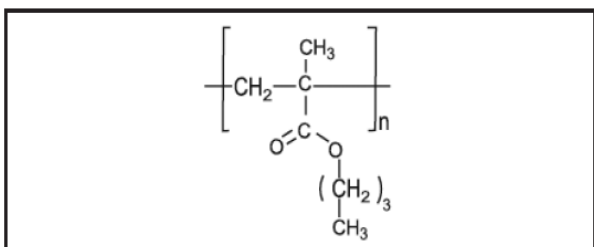


Рисунок 2.2. Хімічна структура PBMA

Шар лікарської матриці складається з напівкристалічного випадкового сополімеру PVDF-HFP (сополімеру полівініліденфториду-гексафторпропілену), змішаного з еверолімусом. Хімічна структура PVDF-HFP представлена на рисунку 2.3.

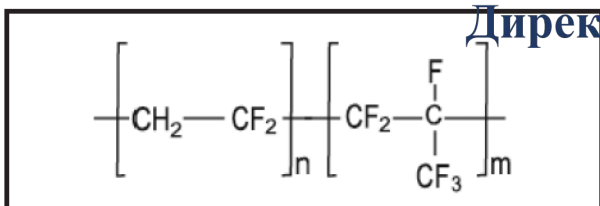


Рисунок 2.3. Хімічна структура PVDF-HFP

Таблиця 2.2. Вміст еверолімусу в матриці стент-системи Promus Elite

Код виробу, сумісного з МРТ	Номінальний внутрішній діаметр розкритого стенту(мм)	Номінальна довжина нерозкритого стенту (мм)	Номінальний вміст єверолімуму (мкг)
H7493941308220	2,25	8	38,2
H7493941308250	2,50	8	39,3
H7493941308270	2,75	8	39,3
H7493941308300	3,00	8	42,6
H7493941308350	3,50	8	42,6
H7493941308400	4,00	8	57,3
H7493941312220	2,25	12	57,3
H7493941312250	2,50	12	61,1
H7493941312270	2,75	12	61,1
H7493941312300	3,00	12	60,7
H7493941312350	3,50	12	60,7
H7493941312400	4,00	12	81,5
H7493941316220	2,25	16	72,7
H7493941316250	2,50	16	78,5
H7493941316270	2,75	16	78,5
H7493941316300	3,00	16	84,8
H7493941316350	3,50	16	84,8
H7493941316400	4,00	16	105,7
H7493941320220	2,25	20	91,8
H7493941320250	2,50	20	95,8
H7493941320270	2,75	20	95,8
H7493941320300	3,00	20	102,9
H7493941320350	3,50	20	102,9
H7493941320400	4,00	20	129,9
H7493941324220	2,25	24	107,2
H7493941324250	2,50	24	113,2
H7493941324270	2,75	24	113,2
H7493941324300	3,00	24	121,1
H7493941324350	3,50	24	121,1
H7493941324400	4,00	24	154,1
H7493941328220	2,25	28	126,3
H7493941328250	2,50	28	130,6
H7493941328270	2,75	28	130,6
H7493941328300	3,00	28	139,2
H7493941328350	3,50	28	139,2
H7493941328400	4,00	28	178,4
H7493941332220	2,25	32	145,5
H7493941332250	2,50	32	152,3
H7493941332270	2,75	32	152,3
H7493941332300	3,00	32	163,1
H7493941332350	3,50	32	202,9
H7493941332400	4,00	32	178,4
H7493941338250	2,50	38	178,4
H7493941338270	2,75	38	178,4
H7493941338300	3,00	38	193,5
H7493941338350	3,50	38	193,5
H7493941338400	4,00	38	243,0

ЗІДНО З ОРИГІНАЛОМ

Директор Шипакін А.



3.0 ПРИЗНАЧЕННЯ / ПОКАЗАННЯ ДЛЯ ЗАСТОСУВАННЯ

Коронарна стент-система Promus Elite із платино-хромового сплаву з покриття еверолімус призначена для збільшення діаметру просвіту коронарних артерій у пацієнтів із симптоматичною ішемічною хворобою серця, включаючи пацієнтів із гострим інфарктом міокарда та пацієнтів із супутнім цукровим діабетом, за рахунок відновлення прохідності уражених ділянок нативних коронарних артерій. Система коронарного стенту з платиною та хромом, що виділяє еверолімус, Promus Elite також показана для лікування наступних уражень судин:

- Патологічних вогнищ в області біфуркацій коронарних артерій;
- Патологічних вогнищ в області гирла коронарної артерії;
- Патологічних вогнищ в області незахищеного стовбура лівої коронарної артерії;
- Патологічних вогнищ, що призводять до повної оклюзії коронарної артерії;
- Вогнищ рестенозу стентованих коронарних артерій.

Довжина патологічного вогнища, що підлягає лікуванню, повинна бути менше номінальної довжини стенту (8 мм, 12 мм, 16 мм, 20 мм, 24 мм, 28 мм, 32 мм і 38 мм) при діаметрі відповідної судини 2,25 мм – 4,00 мм.

4.0 ПРОТИПОКАЗАННЯ

Використання стент-системи Promus Elite протипоказане пацієнтам із наступних груп:

- пацієнти з гіперчутливістю до платини або сплаву платини та хрому (а також аналогічних сплавів, наприклад нержавіюча сталь);
- пацієнти з гіперчутливістю до еверолімусу або з'єднань із подібною структурою, а також при наявності протипоказань до призначення еверолімусу;
- пацієнти з гіперчутливістю до полімеру та його окремих компонентів (подробіці див. у розділі 2.3.2 «Затравковий полімер і сополімерний носій, що виконує роль матриці для лікарського засобу»);
- пацієнти з тяжкою реакцією на контрастні речовини, яким не можна провести належну премедикацію перед процедурою встановлення стент-системи Promus Elite.

Стентування коронарних артерій протипоказано в наступних випадках:

- у пацієнтів, які не можуть отримувати рекомендовану антиагрегантну та/або антикоагулянтну терапію;
- якщо вирішено, що особливості патологічного вогнища перешкоджають повному роздуванню балона для ангіопластики або правильному встановленню стенту та системи доставки.

5.0 ЗАСТЕРЕЖЕННЯ

- Даний виріб заборонено використовувати у пацієнтів, які можуть відмовитися отримувати рекомендовану антиагрегантну терапію.
- Для забезпечення стерильності виріб забороняється використовувати, якщо перед процедурою внутрішня упаковка була відкрита або пошкоджена.
- Використання даного виробу пов'язане з ризиками, характерними для процедури стентування коронарних артерій, включаючи ризик тромбозу стенту, ускладнень з боку судин та/або кровотеч.
- У пацієнтів із гіперчутливістю до нержавіючої сталі, платини, хрому, заліза, нікелю або молібдену може розвинутися алергічна реакція на даний імплантат.

ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ

Директор Шипакін А.



6.0 ЗАПОБІЖНІ ЗАХОДИ

6.1 Запобіжні заходи загального характеру

- Імплантацію стенту можуть проводити тільки лікарі, які пройшли відповідне навчання.
- Процедуру встановлення стенту слід виконувати тільки в лікарнях, в яких можливе проведення невідкладного аорто-коронарного шунтування (АКШ).
- Команда лікарів-кардіологів, яка може складатися з фахівців в області клінічної або неінвазивної кардіології, кардіохірургів та інтервенційних кардіологів, може бути залучена для прийняття зважених рішень на основі мультидисциплінарного підходу з метою надання оптимальної допомоги пацієнту при комплексній патології згідно з поточними рекомендаціями Європейського товариства кардіологів та/або іншим місцевим керівництвом.
- При закупорці стенту може знадобитися повторна дилатація сегменту артерії із встановленим стентом. На даний час недостатньо відомостей про довгострокові результати повторної дилатації імплантованих раніше стентів.
- Слід брати до уваги співвідношення користі та ризиків для пацієнтів, у яких в анамнезі є тяжкі реакції на введення контрастних речовин.
- Не піддавайте систему доставки стенту впливу органічних розчинників, таких як спирт або миючі засоби.
- Під час доставки, встановлення стенту та видалення балону слід уважно стежити за положенням направляючого катетера. Перед видаленням системи доставки стенту переконайтеся, що балон повністю здутий. Для здуття більших та довших балонів потрібно більше часу, ніж для менших та коротших балонів. Час здування становить ≤ 30 секунд. Перед видаленням системи доставки стенту слід візуально проконтролювати повне здуття балону за допомогою рентгеноскопії. Недотримання цієї вимоги може призвести до прикладання надмірної сили при видаленні системи доставки стенту, що може стати причиною зміщення направляючого катетера в судині та подальшого ушкодження артерії.
- Одночасний пероральний прийом еверолімусу та циклоспорину пов'язаний із підвищенням рівнів холестерину та тригліцеридів у сироватці крові.

6.2 Правила поводження стент-системою Promus Elite (також див. Розділ 10.0 «Інструкції з експлуатації»)

- Тільки для одноразового використання. Цей виріб заборонено стерилізувати або використовувати повторно. Зверніть увагу на термін придатності виробу (див. розділ 1.0 «Застереження»)
- Стент-системи Promus Elite, попередньо змонтований на системі доставки, призначений для використання в якості єдиного цілого із системою доставки. Стент-систему Promus Elite не можна видаляти з балону для доставки. Стент-система Promus Elite не призначена для встановлення в інший балон. Видалення стент-системи з його балону може призвести до пошкодження стент-системи та покриття та/або стати причиною емболізації стент-системи.
- Перед проведенням процедури ангіопластики стент-систему Promus Elite слід перевірити та буде використовуватися під час процедури, включаючи дилатаційний катетер, переконавшись, що воно функціонує належним чином.
- Під час роботи слід уважно стежити за тим, щоб не змістити стент відносно балону, для доставки. Це особливо важливо при видаленні катетеру з упаковки, встановленні у провідник і просуванні через адаптер гемостатичного клапану та роз'єм направляючого катетера.

ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ

Директор Щипакін А.С.



- Занадто різкі рухи при використанні або обробці можуть призвести до пошкодження покриття, забруднення або зміщення стент-системи відносно балону для доставки.
- Використовуйте тільки відповідну речовину для роздування балону (див. розділ 10.3.3 «Підготовка балону»). Забороняється роздування балону повітрям або будь-яким газом.
- У разі якщо стент-системи Promus Elite не розкривається, не використовуйте виріб і зверніться до місцевого представника компанії Boston Scientific з приводу повернення.

6.3 Встановлення стент-системи Promus Elite

6.3.1 Підготовка

- При підготовці не відступайте від інструкцій і не роздувайте балон заздалегідь до розкриття стент-системи. Використовуйте методику здування балону, описану в розділі 10.3.3 «Підготовка балону».
- Якщо в будь-який момент до імплантації стенту при проходженні патологічного вогнища відчувається незвичний опір, див. інструкції в «Видалення стент-системи Promus Elite – до розкриття».
- Нерозкритий стент слід вводити в коронарну артерію тільки один раз. Після цього нерозкритий стент не можна зміщувати відносно дистального кінця направляючого катетера, оскільки може пошкодитися стент або його покриття, а також може відбутися зміщення стенту відносно балону.

6.3.2 Встановлення

- Судину необхідно попередньо розширити за допомогою балону відповідного розміру. Недотримання цієї вимоги може підвищити ризик появи труднощів при встановленні та ускладнень процедури.
- Не розкривайте стент, якщо він не розташований у судині належним чином (див. «Запобіжні заходи», розділ 6.4 «Видалення стент-системи Promus Elite – до розкриття»).
- Під час роздування необхідно стежити за тиском у балоні. Не перевищуйте розрахунковий тиск розриву, вказаний на етикетці виробу (див. таблиці 11.1 та 11.2 «Стандартна піддатливість стент-системи Promus Elite»). Використання тиску, що перевищує вказаний на етикетці виробу, може призвести до розриву балону або стержня. Це може призвести до пошкодження інтими, а також до розсічення або розриву судини.
- Внутрішній діаметр стенту повинен перевищувати приблизно в 1,1 раза діаметр дистальної частини відповідної судини.
- Встановлення стенту може проводитися поруч з бічним відгалуженням, якщо стентування проводиться поруч з бічним відгалуженням.
- Імплантація стенту може призвести до розширення стінки судини дистальніше та/або проксимальніше стентованої ділянки або до гострого закриття просвіту судини, у результаті чого буде потрібне додаткове втручання (наприклад АКШ, подальша дилатація, встановлення додаткових стентів та ін.).
- При перекритті декількох патологічних вогнищ дистальну ділянку слід стентувати в першу чергу, після чого проводиться стентування ділянки(-ок), яка(-і) розташована(-і) проксимальніше. Даний порядок встановлення стентів дозволяє уникнути необхідності проведення дистального стенту через проксимальний, тим самим знижуючи ймовірність зміщення проксимального стенту.
- При лікуванні патологічних вогнищ в області біфуркації коронарних артерій слід дотримуватися обережності при доступі до відгалужень; для цього необхідно повторно

перевірити положення, доки стент знаходиться в головній судині.

6.4 Видалення стент-системи Promus Elite – до розкриття

- Якщо в будь-який момент до імплантації стенту при проходженні патологічного вогнища відчувається незвичний опір, стент-систему та направляючий катетер необхідно видалити як єдине ціле (див. примітку нижче для інструкцій щодо цього методу видалення).
- Не намагайтеся втягнути нерозкритий стент назад у направляючий катетер, оскільки це може призвести до пошкодження стенту або покриття, а також до зміщення стенту відносно балону. У разі виникнення потреби втягнути нерозкритий стент у направляючий катетер, слід переконатися, що направляючий катетер розташований по осі із системою стенту та обережно втягнути систему стенту в направляючий катетер під прямим рентгеноскопічним контролем.
- Методи видалення стенту (використання додаткових провідників та/або щипців) можуть призвести до додаткової травми в місці доступу до судини. Ускладнення можуть включати кровотечу, гематому та псевдоаневризму.

Примітка. Під час видалення стент-системи та направляючого катетера як єдиного цілого, необхідно виконати наступні кроки в зазначеному порядку під прямим рентгеноскопічним контролем.

- Якщо при видаленні системи доставки відчувається більший опір, ніж зазвичай, зверніть особливу увагу на положення направляючого катетера. У деяких випадках систему доставки необхідно трохи втягнути назад у направляючий катетер, щоб уникнути глибокого занурення (ненавмисного просування) направляючого катетера з наступним пошкодженням судини. У разі якщо відбулося ненавмисне зміщення направляючого катетера, необхідно провести ангіографічне дослідження коронарного дерева, щоб переконатися, що коронарні судини не пошкоджені.
- Утримуйте провідник нерухомо в області патологічного вогнища під час всієї процедури видалення. Обережно тягніть систему стенту назад, доки проксимальний маркер балону на системі стенту не опиниться відразу за дистальним кінчиком направляючого катетера.
- Стент-систему та направляючий катетер слід витягувати як єдине ціле доки кінчик направляючого катетера не опиниться дистальніше артеріальної гільзи, що дозволить випрямити направляючий катетер. Обережно втягніть нерозкритий стент у наконечник направляючого катетера та видаліть систему стенту з направляючим катетером із тіла пацієнта як єдине ціле, залишивши провідник в області патологічного вогнища.

Невиконання цих кроків та/або прикладання надмірної сили до системи стенту може призвести до пошкодження стенту або його покриття, зміщення стенту відносно балону та/або пошкодження системи доставки.

Згідно з оригіналом
Директор Щипакін А.



6.5 Видалення стент-системи Promus Elite – після розкриття

- Після встановлення стенту проконтролюйте повне здуття балону. Перш ніж видаляти стент-систему переконайтеся, що балон повністю здутий. Для здуття більших та довших балонів потрібно більше часу, ніж для менших та коротших балонів. Час здування становить ≤ 30 секунд. Перед видаленням стент-системи Promus Elite слід візуально проконтролювати повне здуття балону за допомогою рентгеноскопії.
- Якщо при видаленні системи доставки відчувається більший опір, ніж зазвичай, зверніть особливу увагу на положення направляючого катетера. У деяких випадках систему доставки необхідно трохи втягнути назад у направляючий катетер, щоб уникнути глибокого занурення (ненавмисного просування) направляючого катетера з наступним пошкодженням судини. У разі якщо відбулося ненавмисне зміщення направляючого

катетера, слід провести ангіографічне дослідження коронарного дерева, щоб переконатися, що коронарні судини не пошкоджені.

- Якщо при втягуванні системи доставки у направляючий катетер відчувається більший опір, ніж зазвичай, – див. інструкції, наведені у «Видалення стент-системи Promus Elite – після розкриття».

6.6 Дії після процедури

Слід дотримуватися обережності при проведенні будь-якого провідника, катетера або допоміжного пристрою через щойно встановлений стент, щоб уникнути зміщення, порушення прилягання, деформації та/або пошкодження покриття стенту.

6.7 Контактна променева терапія

Безпека та ефективність використання стент-системи Promus Elite у пацієнтів, які пройшли контактну променеву терапію патологічного вогнища, не встановлені. Безпека та ефективність проведення контактної променевої терапії для лікування рестенозу стент-системи Promus Elite не встановлені. Контактна променева терапія судин і встановлення стент-системи Promus Elite впливають на ремоделювання артеріальної стінки. Взаємодія між цими видами лікування не вивчалася.

6.8 Магнітно-резонансна томографія (МРТ)

Під час доклінічних досліджень було показано, що стент-система Promus Elite є МРТ-сумісним пристроєм (не представляє небезпеки в певних умовах). Необхідні умови:

- напруженість поля 3 Тесла (Тл) або менше;
- градієнт статичного магнітного поля становить < 14 Тл/м (екстрапольоване значення);
- утворення напруженості статичного магнітного поля та градієнта статичного магнітного поля становить < 25 Т²/м (екстрапольоване значення);
- розрахована швидкість зміни напруженості магнітного поля (dB/dt) 60 Тл/сек або менше;
- максимальний питомий коефіцієнт поглинання (SAR) для всього тіла нижче 2,0 Вт/кг для тривалості повного активного МРТ-сканування (із впливом радіочастотного (РЧ) випромінювання) 15 хвилин або менше.

Стент-система Promus Elite не зміщується при проведенні МРТ у подібних умовах. МРТ-сканування за даних умов може проводитися безпосередньо після імплантації стенту. МРТ-сумісність цього стенту при скануванні в інших умовах не досліджувалася.

Інформація про нагрівання при напруженості поля 3,0 Тл

Доклінічне дослідження нагрівання при РЧ впливі було проведено при частоті 123 МГц у МРТ-томографі Magnetom Trio компанії Siemens Medical Solutions із напруженістю магнітного поля 3,0 Тл, версія програмного забезпечення V33i, Magnetis 4 змго MR A30A. Стенти були розташовані та орієнтовані всередині фантому таким чином, щоб нагрівання від РЧ опромінення було найбільшим. Потужність РЧ випромінювання додавалася протягом 15 хвилин до фантому з визначеною провідністю близько 0,50 Сименс (См)/м. Середній питомий коефіцієнт поглинання (SAR), розрахований для фантому методом калориметрії, становив 2,3 Вт/кг. Розраховане максимальне підвищення температури *in vitro* становило 2,6 °С, коли локальний SAR був збільшений до 2,0 Вт/кг для стенту довжиною 74 мм. Для стентів іншої довжини було отримано менше підвищення температури. На підставі доклінічних досліджень і комп'ютерного моделювання впливу на пацієнта електромагнітних полів під час МРТ передбачуване нагрівання в умовах *in vivo* досягало таких максимальних значень *in vivo*: для анатомічних орієнтирів на рівні грудей розрахункове підвищення

температури становило 2,6 °C із неточною верхньою межею підвищення температури на 4,7 °C при значенні SAR для всього тіла 2,0 Вт/кг і безперервному скануванні протягом 15 хвилин.

Фактичне підвищення температури *in vivo* повинно бути менше цих значень, оскільки в розрахунках не враховувалась охолоджуюча дія крові, що протікає через просвіт стенту, та кровопостачання тканин, що оточують стент зовні.

Інформація про нагрівання при напруженості поля 1,5 Тл

Доклінічне дослідження нагрівання при РЧ впливі було проведено при частоті 64 МГц у томографі з котушкою для сканування всього тіла Intera компанії Philips Medical Systems із напруженістю магнітного поля 1,5 Тл, версія ПЗ: 12.6.1.3 від 2010-12-02 р. Стенти були розташовані та орієнтовані всередині фантому таким чином, щоб нагрівання від РЧ опромінення було найбільшим. Потужність РЧ-випромінювання додавалася протягом 15 хвилин до фантому з провідністю близько 0,51 См/м. Середній SAR, розрахований для фантому методом калориметрії, становив 2,1 Вт/кг. Розраховане максимальне підвищення температури *in vitro* становило 2,6 °C, коли локальний SAR був збільшений до 2,0 Вт/кг для стенту довжиною 39 мм. Для стентів іншої довжини було отримано менше підвищення температури. На підставі доклінічних досліджень і комп'ютерного моделювання впливу на пацієнта електромагнітних полів під час МРТ передбачуване нагрівання в умовах *in vivo* досягало таких максимальних значень *in vivo*: для анатомічних орієнтирів на рівні грудей розрахункове підвищення температури склало 2,6 °C із неточною верхньою межею підвищення температури на 4,8 °C при значенні SAR для всього тіла 2,0 Вт/кг і безперервному скануванні протягом 15 хвилин.

Фактичне підвищення температури *in vivo* повинно бути менше цих значень, оскільки в розрахунках не враховувалась охолоджуюча дія крові, що протікає через просвіт стенту, та кровопостачання тканин, що оточують стент зовні.

В умовах *in vivo* локальний SAR залежав від напруженості поля при МРТ і міг відрізнятися від розрахованого питомого SAR всього тіла залежно від складу тканин тіла, положення стенту в межах поля візуалізації та використаного сканера, що у свою чергу впливає на фактичне підвищення температури. Не проводилися дослідження можливої стимуляції нервів або інших тканин, які могли активуватися магнітними полями із сильним градієнтом через наведені потенціали.

Інформація про артефакти на зображенні

Підраховані артефакти на зображенні простираються приблизно на 8 мм від периметра діаметру пристрою та на 5 мм від кожного кінця стенту при скануванні в рамках доклінічного дослідження з використанням послідовності spin-echo (Spin Echo). При послідовності градієнт-ехо (Gradient Echo) розраховані артефакти на зображенні простираються на відстані 7 мм від периметра діаметру та на 5 мм від кожного кінця стенту, при цьому при обох послідовностях виникає часткове екранування пристрою при скануванні на МРТ-системі Intera (нова версія системи Achieva) компанії Philips Medical Solutions із напруженістю магнітного поля 3,0 Тл і приймально-передавальною котушкою для голови, версія ПЗ: 2.6.3.5 від 2009-10-12 р. Це дослідження виконувалося з використанням тестового методу ASTM F2119-07.

6.9 Індивідуальний підхід до лікування пацієнтів

Пристрій несе в собі супутній ризик розвитку гострого, підгострого або відтермінованого тромбозу, ускладнень із боку судин та/або кровотеч. Тому пацієнтів слід ретельно відбирати, а для зниження ризику тромбозу стенту після процедури необхідно призначати інгібітор P2Y₁₂ (наприклад клопідогрель, тиклопідин, прасургел або тікагрелор). Аспірин повинен

прийматися одночасно з інгібітором P2Y₁₂, після чого його прийом продовжується на невизначений час для додаткового зниження ризику тромбозу.

Антиагрегантні препарати слід використовувати в комбінації зі стентами, що виділяють лікарський засіб (Promus Elite). Лікарі повинні керуватися інформацією, отриманою на підставі великої кількості клінічних даних про стенти, що виділяють еверолімус, а також сучасними літературними джерелами, які присвячені стентам, що виділяють лікарські засоби, поточними рекомендаціями Європейського товариства кардіологів (або іншими застосовними національними керівництвами) та потребами конкретного пацієнта при виборі схеми антиагрегантної/антикоагулянтної терапії, яка буде застосовуватися пацієнтам у повсякденній лікувальній практиці.

Дуже важливо, щоб пацієнт дотримувався рекомендацій лікаря щодо антиагрегантної терапії після проведення процедури. Для деяких пацієнтів із групи високого ризику, в разі яких лікар вирішив, що ризики перевищують користь від продовження подвійної антитромбоцитарної терапії (ПАТ), слід розглянути можливість переривання або відміни терапії через 1 місяць ПАТ з урахуванням низької частоти тромбозів стенту та відсутності підвищеного ризику тромбозів стенту, продемонстрованого у сучасній літературі. Пацієнти, які потребують передчасної відміни антиагрегантної терапії, повинні залишатися під ретельним наглядом і відновити отримання антиагрегантної терапії якомога раніше (на розсуд лікуючого лікаря).

6.10 Взаємодії лікарських засобів

Нижче описані відомі взаємодії еверолімусу при пероральному прийомі в дозах, які значно перевищують дози, що виділяються стент-системи Promus Elite. Взаємодії, що спостерігалися при прийомі високих доз, можуть не мати відношення до коронарної стент-системи системи коронарного стенту, що виділяє еверолімус, стент-системи Promus Elite.

При пероральному прийомі еверолімус активно метаболізується цитохромом P4503A4 (CYP3A4) у стінках кишечника та у печінці, і є субстратом транспортера Р-глікопротеїну. Таким чином, всмоктування та подальше виведення еверолімусу можуть залежати від лікарських засобів, які впливають на ці метаболічні шляхи. Не рекомендується одночасне призначення потужних інгібіторів та індукторів цитохрому 3A4, якщо користь не переважає ризики. Інгібітори Р-глікопротеїну можуть знижувати виведення еверолімусу з клітин кишечника та підвищувати концентрацію еверолімусу у крові. В умовах *in vitro* еверолімус є конкурентним інгібітором цитохромів CYP3A4 та CYP2D6 та потенційно може призводити до підвищення концентрації лікарських засобів, виведення яких залежить від цих ферментів. Таким чином, слід дотримуватися обережності при одночасному застосуванні еверолімусу та субстратів цитохромів 3A4 і 2D6 із вузьким терапевтичним діапазоном. Також продемонстровано, що еверолімус знижує кліренс деяких призначуваних лікарських засобів при одночасному пероральному прийомі з цими засобами (циклоспорином А).

Зверніть увагу: При пероральному прийомі еверолімус може взаємодіяти з наступними лікарськими засобами або сполуками:

- інгібітори ізоферменту CYP3A4 (кетоконазол, ітраконазол, ритонавір, еритроміцин, кларитроміцин, флуконазол, блокатори кальцієвих каналів);
- індуктори ізоферменту CYP3A4 (рифампіцин, рифабутин, карбамазепін, фенобарбітал, фенітоїн);
- антибіотики (ципрофлоксацин, офлоксацин);
- глюкокортикоїди;
- інгібітори ГМГ-КоА-редуктази (симвастатин, ловастатин);

- дигоксин;
- цизаприд (теоретично можлива взаємодія);
- силденафіл (Viagra) (теоретично можлива взаємодія);
- антигістамінні лікарські засоби (терфенадин, астемізол);
- грейпфрутовий сік.

Офіційні дослідження взаємодії з лікарськими засобами не проводилися для стент-системи Promus Elite. Таким чином, при прийнятті рішення про встановлення стент-системи Promus Elite пацієнту, який приймає лікарський засіб, що взаємодіє з еверолімусом, слід взяти до уваги можливість системної та локальної в судинній стінці взаємодії лікарських засобів.

6.11 Вагітність

Застосування цього виробу вагітним жінкам і чоловікам, які планують зачаття дитини; вплив на розвиток плоду не досліджувалися. Незважаючи на відсутність протипоказань, ризику та вплив на репродуктивну систему невідомі. Не рекомендується застосовувати стент-системи Promus Elite у жінок, які намагаються завагітніти або вже вагітні.

6.12 Використання декількох стентів

Можлива взаємодія стент-системи Promus Elite з іншими стентами з покриттям або стентами, що виділяють лікарський засіб, не оцінювалась *in vivo*.

Пацієнтам слід встановлювати не більше 2 запланованих стент-системи Promus Elite. При невідкладному стентуванні за потреби можуть встановлюватися додаткові стенти. Використання декількох стентів, що виділяють лікарський засіб, піддає пацієнта впливу більшої кількості лікарського засобу та полімеру.

Якщо потрібно встановити декілька стентів, які будуть стикатися один з одним, матеріали стентів повинні мати схожий склад, щоб уникнути корозії через присутність різнорідних металів в електропровідному середовищі. Якщо для закриття ураженої ділянки необхідно декілька стент-систем Promus Elite, щоб уникнути рестенозу проміжку між стентами рекомендується забезпечити достатнє накладення стентів один на одного (перекриття не менше 2 мм). Встановлення декількох стентів з різних матеріалів поблизу один від одного може підвищити ймовірність корозії, хоча дослідження *in vitro* з метою оцінки взаємодії між стентами, а саме стенту зі сплаву платини та хрому та стенту з нержавіючої сталі марки 316L, свідчать про те, що при такому поєднанні матеріалів підвищений ризик корозії відсутній.

7.0 ІНФОРМАЦІЯ ПРО ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ

7.1 Механізм дії

Механізм, за допомогою якого стент-системи Promus Elite пригнічує розростання неоінтими, не встановлений. На клітинному рівні еверолімус пригнічує проліферацію клітин, стимульовану факторами росту. На молекулярному рівні еверолімус утворює комплекс з цитоплазматичним білком FKBP-12 (білком, що зв'язує FK 506). Цей комплекс зв'язується та взаємодіє з білком FRAP (рапаміцин-асоційованим білком FKBP-12), також відомим як mTOR (мішень рапаміцину в клітинах ссавців), що призводить до пригнічення клітинного метаболізму, росту та проліферації за рахунок зупинки клітинного циклу на пізній стадії фази G1.

7.2 Взаємодії лікарських засобів

Див. розділ 6.10 «Взаємодії лікарських засобів».

ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ

Директор Шпітакін А.В.



7.3 Канцерогенність, генотоксичність і репродуктивна токсичність

26-тижневе дослідження канцерогенності було проведено з метою оцінки можливої канцерогенної дії стентів PROMUS (Xience V) при підшкірній імплантації трансгенним мишам. Під час даного дослідження не спостерігалися будь-які аномальні ознаки, які могли б свідчити про канцерогенну дію стентів PROMUS (Xience V) у досліджуваній групі. У досліджуваній групі не спостерігалось підвищення частоти випадків виникнення новоутворень порівняно з групою негативного контролю. Однак у групі позитивного контролю та в експериментальних групах позитивного контролю було відзначено помітне підвищення частоти випадків виникнення новоутворень порівняно з досліджуваною групою або групою негативного контролю. На підставі результатів даного дослідження можна зробити висновок, що стент PROMUS (Xience V) не чинить канцерогенної дії при імплантації трансгенним мишам впродовж 26 тижнів.

Крім того, було проведено дослідження репродуктивної токсичності (тератогенності) з метою демонстрації того, що імплантація стентів PROMUS (Xience V) самкам щурів лінії Спрег-Доулі (Sprague-Dawley) не вплинула на їх фертильність або репродуктивну здатність, а також їх потомства. Стент PROMUS (Xience V) не впливає на фертильність або репродуктивну здатність самок щурів лінії Спрег-Доулі (Sprague-Dawley). Між досліджуваним зразком стенту PROMUS (Xience V) та контрольною системою не спостерігалось статистично значущих відмінностей за жодним з оцінюваних параметрів. Досліджуваний зразок не впливав на розмір посліду та не підвищував внутрішньоутробну смертність. Крім того, у даному дослідженні стент PROMUS (Xience V) не спричиняв репродуктивної токсичності у потомства.

8.0 ПОБІЧНІ ЕФЕКТИ

Нижче перераховані можливі побічні ефекти, які можуть бути пов'язані з імплантацією коронарного стенту в нативну коронарну артерію, включаючи ризики, пов'язані із черезшкірною транслюмінальною коронарною ангіопластикою (ЧТКА), а також додаткові ризики, пов'язані з використанням стенту:

- раптове перекриття просвіту судини
- алергічна реакція (на лікарські засоби, контрастну речовину та матеріали стенту)
- аневризма (коронарної артерії)
- стенокардія
- аритмія, у тому числі шлуночкова фібриляція та шлуночкова тахікардія
- утворення артеріовенозної нориці
- кровотеча
- тампонада серця
- кардіогенний шок
- летальний наслідок
- емболія (включаючи повітряну, тканинну, тромбоемболію, емболію атероматозними масами або матеріалами пристрою)
- серцева недостатність
- гематома
- геморагія

ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ

Директор Щипакін А.



- гіпотензія/гіпертензія
- інфекція, місцева та/або системна
- ішемія міокарда
- інфаркт міокарда
- біль
- перикардіальний випіт
- псевдоаневризма стегнової артерії
- набряк легенів
- ниркова недостатність або порушення функції нирок
- дихальна недостатність
- рестеноз стентованого сегменту
- шок
- емболізація стенту
- поломка стенту
- зміщення стенту
- тромбоз стенту та/або закупорка судини
- інсульт/гостре порушення мозкового кровообігу/транзиторна ішемічна атака
- повна оклюзія коронарної артерії
- спазм судин
- ушкодження судини (включаючи розшарування, перфорацію, розрив або травмування)

Побічні ефекти, пов'язані з щоденним пероральним прийомом еверолімусу:

- біль у животі
- вугровий висип (акне)
- анемія
- коагулопатія
- діарея
- набряк
- гемоліз
- гіперхолестеринемія
- гіперліпідемія
- гіпертензія
- гіпертригліцеридемія
- гіпогонадізм у чоловіків
- лейкопенія
- аномальні показники функціональних проб печінки
- лімфокіста
- міалгія

ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ

Директор Щипакін А.



- нудота
- біль
- пневмонія
- пієлонефрит
- висипання
- гострий некроз каналців
- сепсис
- ускладнення з боку хірургічної рани
- тромбоцитопенія
- інфекція сечовивідних шляхів
- венозна тромбоемболія
- вірусні, бактеріальні та грибові інфекції
- блювання
- інфекція рани

Можливі інші потенційні побічні ефекти, які на даний час не передбачувані.

9.0 ФОРМА ПОСТАЧАННЯ

Поводження та зберігання

Зберігати в сухому та захищеному від світла місці. Зберігати при температурі 25 °C (77 °F); допускаються коливання температури в межах від 15 °C до 30 °C (від 59 °F до 86 °F).

Виріб необхідно зберігати в картонній упаковці.

НЕ ВІДКРИВАТИ УПАКОВКУ З ФОЛЬГИ ДО ПОЧАТКУ ВИКОРИСТАННЯ.

УПАКОВКА З ФОЛЬГИ НЕ Є СТЕРИЛЬНИМ БАРЕЇРОМ.

Забороняється зберігати пристрої в місці, де вони безпосередньо піддаються впливу органічних розчинників або іонізуючого випромінювання.

Забороняється використовувати, якщо упаковка розкрита або пошкоджена.

Забороняється використовувати, якщо етикетка неповна або нерозбірлива.

В упаковці з фольги у якості середовища для зберігання використовується аргон (Ar).

10.0 ІНСТРУКЦІЇ З ЕКСПЛУАТАЦІЇ

10.1 Перевірка перед використанням

Перевірте термін придатності на упаковці з фольги. Не застосовувати виріб після закінчення терміну придатності. Ретельно огляньте упаковку з фольги та стерильну упаковку перед розкриттям. Якщо цілісність упаковки з фольги або стерильної упаковки порушена до закінчення терміну придатності виробу (наприклад при пошкодженні упаковки), зверніться до місцевого представника компанії Boston Scientific для отримання інформації щодо повернення пристрою. Не використовуйте в разі виявлення будь-яких дефектів.

ЗІГДНО З ОРИГІНАЛОМ

Директор Шипакін А.



10.2 Необхідні матеріали (не включені в упаковку стент-системи Promus Elite)

Кількість	Матеріал
1	Відповідний провідниковий катетер (див. таблицю 2.1 «Опис стент-системи Promus Elite»)
2–3	Шприци об'ємом 20 мл
1000 од / 500 мл	Стерильний гепаринізований ізотонічний сольовий розчин
1	Провідник діаметром $\leq 0,014$ дюйма (0,36 мм)
1	Гемостатичний клапан, що обертається
1	Контрастна речовина, розведена стерильним гепаринізованим ізотонічним сольовим розчином у співвідношенні 1:1
1	Пристрій для роздування
1	Пристрій для обертання
1	Катетер для попередньої дилатації
1	Триходовий запірний клапан
1	Відповідна артеріальна гільза

10.3 Підготовка

10.3.1 Зняття упаковки

Крок	Дія
------	-----

- | Крок | Дія |
|------|--|
| 1. | Відкрийте картонну коробку, щоб дістати упаковку з фольги, та уважно огляньте упаковку з фольги на наявність пошкоджень. |
| 2. | Обережно відкрийте упаковку з фольги, розірвавши її за допомогою відривної стрічки, позначеної на упаковці з фольги, щоб дістати стерильну упаковку, в якій знаходиться стент і система доставки. |
| 3. | Ретельно перевірте стерильну упаковку на наявність пошкоджень. |
| 4. | Акуратно розкрийте стерильну упаковку відповідно до правил асептики та витягніть стент і систему доставки. |
| 5. | Обережно дістаньте стент і систему доставки із захисної трубки, щоб підготувати систему доставки до роботи. Якщо використовується система Monorail, під час витягнення не вигинайте та не переломлюйте проксимальний стержень. |
| 6. | Зніміть із виробу мандрен і протектор балону, утримуючи катетер проксимальніше стенту (в місці проксимального з'єднання балону), а іншою рукою обережно стисніть протектор стенту та зніміть його з виробу. |
| 7. | Перевірте пристрій на наявність пошкоджень. Якщо є підозра, що стерильність або робочі характеристики пристрою порушені, цей пристрій неможливо використовувати. |

ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ

Директор Щипакін А.

10.3.2 Промивання просвіту провідника

Крок	Дія
------	-----

- | Крок | Дія |
|------|---|
| 1. | Промийте просвіт провідника системи стенту гепаринізованим сольовим розчином за допомогою промивної голки, що поставляється на дистальному кінці системи доставки Monorail. |



2. Переконайтеся, що стент знаходиться між проксимальним і дистальним маркерами балону. Перевірте на предмет відсутності вигинів, переломлень та інших видів пошкодження. Не використовуйте у разі виявлення будь-яких дефектів.

Примітка. Не торкайтеся стенту під час промивання просвіту провідника, оскільки це може стати причиною зміщення стенту відносно балону.

Примітка. Не рекомендується контакт стенту з будь-якою рідиною, оскільки це може запустити виділення лікарського засобу. Однак у разі крайньої потреби у промиванні стенту сольовим розчином, час контакту з рідиною має бути обмежений (не більше 1 хвилини).

10.3.3 Підготовка балону

Крок	Дія
-------------	------------

- | | |
|-----|--|
| 1. | Підготуйте пристрій для роздування/шприц із розведеною контрастною речовиною. |
| 2. | При лікуванні закупорених судин рекомендується проводити контрастну візуалізацію дистальної частини судини з метою перевірки положення провідника у просвіті. |
| 3. | Під'єднайте пристрій для роздування/шприц до запірного крану; під'єднайте до порту для надування. Не згинайте проксимальну частину системи доставки при під'єднанні до пристрою для роздування/шприца. |
| 4. | Розташуйте систему стенту вертикально, кінцем вниз. |
| 5. | Відкрийте запірний кран на стент-системі; створіть негативний тиск на 15 секунд; переведіть запірний кран у нейтральне положення, щоб забезпечити заповнення контрастом. |
| 6. | Закрийте запірний кран на стент-системі ; видаліть з пристрою для роздування/шприца все повітря. |
| 7. | Повторюйте кроки 5–7, доки не витисніться все повітря. Не використовуйте виріб у разі наявності пухирців повітря. |
| 8. | Якщо використовувався шприц, під'єднайте підготовлений пристрій для роздування до запірного крану. |
| 9. | Відкрийте запірний кран на стент-системі. |
| 10. | Залиште у нейтральному положенні. |

10.3.4 Процедура доставки

Крок	Дія
-------------	------------

- | | |
|----|---|
| 1. | Підготуйте місце судинного доступу відповідно до стандартної методики для ЧТКА. |
| 2. | Проведіть попередню дилатацію ураженої ділянки/судини балоном відповідного розміру. |
| 3. | Зберігайте нейтральний тиск у пристрої для роздування, під'єднаному до системи доставки стенту. |

ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ
Директор Щипакін А.І.



4. Завантажте систему доставки стенту на проксимальну частину провідника, утримуючи провідник на місці в області цільового патологічного вогнища.
5. Повністю відкрийте гемостатичний клапан, що обертається, для забезпечення легкого переміщення стенту та попередження пошкодження стенту.
6. Обережно просуньте систему доставки стенту в роз'єм направляючого катетера. Стежте за тим, щоб проксимальна частина стержня залишалася прямою. Перш ніж просувати систему доставки стенту в коронарну артерію, переконайтеся у стабільності направляючого катетера.

Примітка. Якщо до виходу стенту з направляючого катетера відчувається незвичний опір, не прикладайте силу для його просування. Опір може вказувати на наявність проблеми, і прикладання надмірної сили може призвести до пошкодження стенту або зміщення стенту відносно балону. Утримуючи провідник на місці в ділянці патологічного вогнища, видаліть систему доставки стенту і направляючий катетер як єдине ціле.

7. Просуньте систему доставки стенту по провіднику до цільової ділянки ураження під прямим рентгеноскопічним контролем. У якості контрольних орієнтирів використовуйте проксимальний і дистальний рентгеноконтрастні маркери на балоні. Повністю закрийте всю уражену ділянку та область, розширену балоном. Стент повинен у достатній мірі перекривати здорову частину судини проксимальніше та дистальніше ділянки ураження. Якщо стент розташований неоптимально, його слід обережно репозиціонувати або видалити (також див. «Запобіжні заходи», розділ 6.4 «Видалення системи стенту – до розкриття»). Внутрішні краї маркерних стрічок позначають краї стенту та плечі балону. Стент не слід розкривати, якщо він встановлений неправильно в цільовому сегменті ураженої судини.

Примітка. Якщо в будь-який момент до імплантації стенту при проходженні патологічного вогнища відчувається незвичний опір, систему доставки стенту та направляючий катетер необхідно видалити як єдине ціле (також див. «Запобіжні заходи», розділ 6.4 «Видалення стент-системи Promus Elite – до розкриття»). Видалену стент-систему Promus Elite неможна використовувати повторно.

8. Достатньо щільно затягніть гемостатичний клапан, що обертається. Тепер стент готовий до розкриття.

10.3.5 Процедура розкриття

Крок Дія

1. Роздуйте систему доставки для розкриття стенту під мінімальним тиском 11 атм (1117 кПа). Більший тиск може знадобитися для забезпечення оптимального прилягання стенту до стінки артерії. Згідно із загальноприйнятою практикою зазвичай використовується початковий тиск для роздування, що дозволяє отримати внутрішній діаметр стенту, який приблизно в 1,1 рази більше діаметру дистальної частини відповідної судини (див. таблиці 11.1 та 11.2). Тиск у балоні не повинен перевищувати розрахунковий тиск розриву 18 атм (1827 кПа) для стентів діаметром 2,25 мм – 2,75 мм і 16 атм (1620 кПа) для стентів діаметром 3,00 мм, 4,00 мм (див. таблиці 11.1 та 11.2).
2. Підтримуйте тиск для роздування протягом 15–30 секунд для повного розкриття

стенту.

3. Здуйте балон, створюючи негативний тиск пристроєм для роздування доки балон повністю не здується. Перш ніж видаляти систему доставки стенту переконайтеся, що балон повністю здутий. Для здуття більших та довших балонів потрібно більше часу, ніж для менших та коротших балонів. Час здування становить ≤ 30 секунд. Перед видаленням системи доставки стенту слід візуально проконтролювати повне здуття балону за допомогою рентгеноскопії.
4. Перевірте положення та розкриття стенту стандартними ангіографічними методами. Для отримання оптимальних результатів стент повинен повністю закривати весь стенозований сегмент артерії. Розкриття стенту слід проводити під рентгеноскопічним контролем, щоб правильно оцінити оптимальний діаметр розкритого стенту порівняно з діаметром проксимальної та дистальної ділянки(-ок) коронарної артерії. Для оптимального розкриття потрібно, щоб стент повністю контактував зі стінкою артерії.
5. Якщо розташування/прилягання стенту вимагає оптимізації, повторно введіть балон системи доставки стенту або інший балонний катетер високого тиску відповідного розміру в область стентування за допомогою стандартних методик ангіопластики.
6. Роздуйте балон до необхідного тиску під рентгеноскопічним контролем (див. маркування виробу та/або таблиці 11.1 та 11.2 зі значеннями піддатливості балону). Здуйте балон. Перш ніж видаляти систему доставки стенту переконайтеся, що балон повністю здутий. Для здуття більших та довших балонів потрібно більше часу, ніж для менших та коротших балонів. Час здування становить ≤ 30 секунд. Перед видаленням системи доставки стенту слід візуально проконтролювати повне здуття балону за допомогою рентгеноскопії.
7. Якщо для закриття ураженої ділянки та області, розширеної балоном, необхідно декілька стент-систем Promus Elite, щоб уникнути рестенозу проміжку між стентами рекомендується забезпечити достатнє накладення стентів один на одного. Для забезпечення відсутності зазорів між стентами маркерні стрічки на балоні другого стент-системи Promus Elite перед його встановленням повинні знаходитися всередині вже розкритого стенту.
8. Перевірте положення стенту та результати ангіографії. Повторюйте цикли роздування, доки стент не буде розгорнуто належним чином.

10.3.6 Процедура видалення

ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ

Директор Щипакін А.

Крок Дія

1. Перш ніж видаляти систему доставки переконайтеся, що балон повністю здутий. Для здуття більших та довших балонів потрібно більше часу, ніж для менших та коротших балонів. Час здування становить ≤ 30 секунд. Перед видаленням системи доставки стенту слід візуально проконтролювати повне здуття балону за допомогою рентгеноскопії.
2. Повністю відкрийте гемостатичний клапан, що обертається.
3. Видаліть систему доставки, утримуючи провідник на місці та зберігаючи пристроєм для роздування негативний тиск.
4. Повторіть ангіографію, щоб оцінити стан стентованої ділянки. Якщо отримане розкриття недостатнє, повторно введіть вихідний катетер для доставки стенту або інший балонний катетер з відповідним діаметром балону, щоб забезпечити належне



прилягання стенту до стінки судини.

10.4 Дилатація стентованих сегментів після розкриття стенту

Запобіжний захід. Не розширюйте стент більше, ніж вказано нижче в таблиці.

Номинальний діаметр стенту (ВД)	Межі розширення (ВД)*
2,25 мм	2,75 мм
2,50 мм – 2,75 мм	3,50 мм
3,00 мм – 3,50 мм	4,25 мм
4,00 мм	5,75 мм

* Максимальний внутрішній діаметр стенту.

Слід докласти всіх зусиль, щоб стент був розкритий у достатній мірі. Якщо розміру розкритого стенту все ще не вистачає для відповідності діаметру судини або прилягання до стінки судини неповне, для розкриття стенту може використовуватися балон більшого розміру. Стент може бути розкритий за допомогою низькопрофільного балонного катетеру високого тиску. Якщо це необхідно, у стентований сегмент можна з обережністю ввести провідник, що випав, для того щоб уникнути зміщення стенту. Балон повинен перебувати по центру стенту та не виходити за межі стентованої ділянки. У разі рестенозу всередині стенту, якщо наявна докладна інформація про вихідний стент, внутрішній діаметр розкритого нового стенту не повинен перевищувати межі розширення вихідного стенту. Якщо докладна інформація про вихідний стент відсутня, внутрішній діаметр розкритого нового стенту не повинен перевищувати діаметр відповідної судини.

ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ

Примітка. Щодо розділу 6.6 «Лії після процедури»: слід бути обережним при введенні провідника, катетера або допоміжного пристрою через щойно встановлений стент, щоб уникнути зміщення, порушення прилягання, деформації та/або ушкодження покриття стенту.

11.0 ІНФОРМАЦІЯ, ОТРИМАНА В ДОСЛІДЖЕННЯХ IN VITRO

11.1 Піддатливість стент-системи Promus Elite

Таблиця 11.1. Стандартна піддатливість стент-системи Promus Elite

Тиск атм – кПа	Внутрішній діаметр стенту (мм)						
		2,25	2,50	2,75	3,00	3,50	4,00
8–814			2,29	2,50	2,72	3,24	3,72
9–910		2,13	2,37	2,58	2,81	3,34	3,81
10–1014		2,19	2,43	2,65	2,88	3,43	3,89
11–1117	Номинальний	2,24	2,50	2,72	2,95	3,51	3,96
12–1213		2,29	2,55	2,78	3,01	3,58	4,02
13–1317		2,34	2,60	2,84	3,06	3,63	4,08
14–1420		2,38	2,65	2,89	3,10	3,68	4,13
15–1517		2,42	2,68	2,93	3,14	3,73	4,17
16–1620*		2,45	2,72	2,96	3,17	3,77	4,21
17–1724		2,47	2,75	2,99	3,20	3,81	4,25
18–1827*		2,50	2,77	3,03	3,24	3,85	4,30
19–1924		2,52	2,80	3,06	3,28	3,91	4,36
20–2027		2,55	2,83	3,09	3,32	3,97	4,43
21–2130		2,57	2,87	3,13			

Тиск атм – кПа	Внутрішній діаметр стенту (мм)						
		2,25	2,50	2,75	3,00	3,50	4,00
22–2227		2,60	2,90	3,17			

*РОЗРАХОВАНІЙ ТИСК РОЗРИВУ. НЕ ПЕРЕВИЩУВАТИ.

Номінальний тиск = 11 атм – 1117 кПа

Таблиця 11.2. Стандартна піддатливість стент-системи Promus Elite

Тиск атм – кПа	Зовнішній діаметр стенту (мм)						
		2,25	2,50	2,75	3,00	3,50	4,00
8–814			2,48	2,69	2,91	3,43	3,92
9–910		2,32	2,56	2,77	3,00	3,53	4,01
10–1014		2,38	2,62	2,84	3,07	3,62	4,09
11–1117	Номінальний	2,43	2,69	2,91	3,14	3,70	4,16
12–1213		2,48	2,74	2,97	3,20	3,77	4,22
13–1317		2,53	2,79	3,03	3,25	3,82	4,28
14–1420		2,57	2,84	3,08	3,29	3,87	4,33
15–1517		2,61	2,87	3,12	3,33	3,92	4,37
16–1620*		2,64	2,91	3,15	3,36	3,96	4,41
17–1724		2,66	2,94	3,18	3,39	4,00	4,45
18–1827*		2,69	2,96	3,22	3,43	4,04	4,50
19–1924		2,71	2,99	3,25	3,47	4,10	4,56
20–2027		2,74	3,02	3,28	3,51	4,16	4,63
21–2130		2,76	3,06	3,32			
22–2227		2,79	3,09	3,36			

* РОЗРАХОВАНІЙ ТИСК РОЗРИВУ. НЕ ПЕРЕВИЩУВАТИ.

Номінальний тиск = 11 атм – 1117 кПа

12.0 КЛІНІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Основна інформація з безпеки та ефективності стент-системи Promus Elite отримана з міжнародної програми клінічних досліджень PLATINUM, що включає серію клінічних досліджень, проведених для стент-систем PROMUS Element. У стент-системах PROMUS Element та Promus Elite використовується однаковий сплав платини з хромом і однакове покриття з PVDF-HFP з еверолімусом, завдяки чому у цих стентів спостерігаються подібні кінетичні криві вивільнення лікарського засобу. Беручи до уваги подібність між стент-системами PROMUS Element та Promus Elite і додаткову інформацію, отриману в лабораторних умовах і дослідженнях на тваринах, можна зробити висновок, що результати клінічних досліджень з програми PLATINUM можуть бути застосовні до стент-системи Promus Elite.

ГАРАНТІЯ

ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ

Компанія Boston Scientific Corporation (BSC) гарантує, що при проєктуванні та виробництві даного інструменту були прийняті належні запобіжні заходи. Ця гарантія замінює та скасовує всі інші гарантії, що не викладені в цьому документі, явні або що мають на увазі згідно із законом або іншим чином, включаючи, але не обмежуючись, будь-які можливі гарантії, що стосуються товарної якості або придатності для досягнення певної мети. Поводження, зберігання, очищення та стерилізація даного інструменту, а також інші чинники, пов'язані з пацієнтом, діагнозом, лікуванням, хірургічними процедурами та іншими обставинами, які перебувають поза контролем компанії BSC, безпосередньо впливають на інструмент і результати його використання. Зобов'язання компанії BSC згідно




з цією гарантією обмежуються ремонтом або заміною цього інструменту. Компанія BSC не несе відповідальності за будь-який випадковий або непрямий збиток, пошкодження або витрати, прямо чи опосередковано пов'язані з використанням цього інструменту. Компанія BSC не бере на себе та не уповноважує яку-небудь іншу особу брати на себе від її імені цю відповідальність або інші додаткові зобов'язання або відповідальність, пов'язані із застосуванням цього інструменту. **Компанія BSC не несе жодної відповідальності за повторно використані, повторно оброблені або повторно стерилізовані інструменти та не надає щодо таких інструментів жодних гарантій, явних або передбачуваних, включаючи, але не обмежуючись, гарантії товарного стану та придатності для досягнення певної мети.**

ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ

Директор Щипакін А.



УМОВНІ ПОЗНАЧЕННЯ

	Уповноважений представник Європейського Союзу		Виробник
	Номер за каталогом		Ознайомлення з інструкцією із застосування
	Придбання даного виробу доступне виключно лікарям або іншому кваліфікованому медичному персоналу		Пакування підлягає повторній переробці
	Використати до		Повторно стерилізувати заборонено
	Не використовувати, якщо пакування пошкоджене		Номер партії
	Повторно використовувати заборонено		Склад
	Дата виробництва		Стерилізовано з використанням оксиду етилену
	Містить стерильний чохол для моторного приводу		Містить подовжуючу трубку
	Містить шприц		Містить запірний кран
	Цією стороною догори		Вставляти тут
	Максимальний внутрішній діаметр стенту		Рекомендований направляючий катетер
	Включає промивну голку з роз'ємом типу Люер.		Рекомендований провідник.
	Зберігати при температурі 25 °C (77 °F); допускаються коливання температури в межах 15–30 °C (59–86 °F)		Захищати від сонячного світла
	Не відкривати упаковку з фолії до початку застосування		Захищати від вологи
	Дату закінчення терміну придатності див. на упаковці		Відкривати тут

ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ
Директор Щипакін А.



Бостон Сайентіфік Корпорейшн
300 Бостон Сайентіфік Вей, Марлборо, Массачусетс 01752, США
 Boston Scientific Corporation
 300 Boston Scientific Way, Marlborough, MA 01752, USA

Уповноважений представник в Україні:
ТОВ «Кратія Медтехніка»
 04107, м. Київ, вул. Багговутівська, буд. 17-21, Україна
 Тел.: 0 800 21-52-32
 Електронна пошта: uarep@cratia.ua



UA-TR.116

Дата останнього перегляду інструкції із застосування: 06.2019.

PLATINUM China: A Prospective, Randomized Investigation of the Platinum Chromium Everolimus-Eluting Stent in De Novo Coronary Artery Lesions

Runlin Gao,^{1*} MD, Yaling Han,² MD, Yuejin Yang,¹ MD, Jian Zhang,³ MD, Yuqing Hou,⁴ MD, Haichang Wang,⁵ MD, Hui Li,⁶ MD, Quan Fang,⁷ MD, Bo Yu,⁸ MD, Bo Xu,¹ MD, Dominic J. Allocco,⁹ MD, and Keith D. Dawkins,⁹ MD

Objectives: The PLATINUM China clinical trial evaluated the safety and effectiveness of the thin-strut, everolimus-eluting, platinum-chromium PROMUS™ Element™ stent (PtCr-EES) (Boston Scientific, Marlborough, MA) for the treatment of patients in China. **Background:** Clinical outcomes from the PtCr-EES have not been evaluated in patients from China, nor has it been directly compared with the second-generation stainless steel paclitaxel-eluting TAXUS Liberté stent (PES) in a randomized head-to-head trial. **Methods:** In this prospective, multicenter, single-blind, superiority trial, patients with a single de novo atherosclerotic coronary artery lesion were randomized 1:3 to receive either the PES or PtCr-EES. The primary endpoint was in-stent late loss at 9 months. **Results:** Among 127 PES and 373 PtCr-EES patients (71.2% male; mean age 57.3 years), the primary endpoint of 9-month in-stent late loss was 0.40 ± 0.45 mm for PES versus 0.11 ± 0.36 mm for PtCr-EES ($P < 0.001$). In-stent % diameter stenosis was $22.20 \pm 16.00\%$ for PES versus $11.06 \pm 13.86\%$ for PtCr-EES ($P < 0.001$) at 9 months. The 1-year rate of death/MI was 1.6% (2/127) for PES versus 0% (0/371) for PtCr-EES ($P = 0.06$) and target vessel revascularization was 4.7% (6/127) for PES versus 2.7% (10/371) for PtCr-EES ($P = 0.26$). No stent thromboses occurred at 12 months in either group. **Conclusions:** In the largest prospective angiographic evaluation conducted to date with this stent, the PROMUS Element PtCr-EES was superior to the TAXUS Liberté PES for the primary endpoint of late loss at 9 months, with low rates of clinical events at 1 year. Clinical follow-up will continue to 2 years. © 2015 Wiley Periodicals, Inc.

Key words: drug-eluting stents; everolimus; paclitaxel; platinum chromium; coronary artery disease; randomized controlled trial

¹Department of Cardiology, Fu Wai Hospital, National Center for Cardiovascular Diseases, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing, China

²Department of Cardiology, Shenyang Northern Hospital, Shenyang, Liaoning, China

³Department of Cardiology, TEDA International Cardiovascular Hospital, Tianjin, China

⁴Department of Cardiology, Nanfang Hospital of Southern Medical University, Guangzhou, Guangdong, China

⁵Department of Cardiology, Xijing Hospital and Fourth Military Medical University, Xi'an, Shaanxi, China

⁶Department of Cardiology, Daqing Oilfields General Hospital, Saertu, Daqing, Heilongjiang, China

⁷Department of Cardiology, Peking Union Medical College Hospital, Beijing, China

⁸Department of Cardiology, the Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin, Heilongjiang, China

⁹Boston Scientific Corporation, Marlborough, MA, USA

Additional Supporting Information may be found in the online version of this article.

(Shanghai, China). Yaling Han has received research grants from Boston Scientific, JW Medical (Shandong, China), LEPU Medical (Peijing, China), and ESSEN Technology (Peijing, China). Dominic J. Allocco and Keith D. Dawkins are full-time employees of and own equity in Boston Scientific. All other authors have no conflicts of interest to declare. The Platinum China Study was sponsored and funded by Boston Scientific Corporation, Marlborough, MA, USA.

*Correspondence to: Prof. Runlin GAO, MD, Department of Cardiology, Fu Wai Hospital, National Center for Cardiovascular Diseases, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, No. 167 Beilishi Road, Beijing 100037, People's Republic of China. E-mail: gaorunlin@citmd.com

Received 2 October 2014; Revision accepted 3 November 2014

DOI: 10.1002/ccd.25859

Published online 23 January 2015 in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com)

Conflict of interest: Runlin Gao has received research grants from Boston Scientific, Abbott Vascular, B.Braun, and MicroPort.

Згідно з оригіналом
Директор Аксьонова О.В.



INTRODUCTION

The thin-strut, platinum chromium PROMUSTM ElementTM everolimus-eluting stent (PtCr-EES) (Boston Scientific, Marlborough, MA) uses the same permanent, biocompatible, inert fluorocopolymer and antiproliferative agent [1] as the original Xience V/PROMUSTM cobalt chromium, everolimus-eluting stent (CoCr-EES), but has a modified scaffold designed to provide improved deliverability, vessel conformability, side-branch access, radiopacity, radial strength, and fracture resistance [2,3].

PROMUS Element PtCr-EES was granted CE-Mark in 2009 and received FDA approval in 2011 based on the results from the PLATINUM clinical trial program [4–7], which demonstrated comparable clinical event rates and significantly lower rates of bail-out stenting and incomplete stent apposition compared with the predicate cobalt chromium stent (CoCr-EES; Xience V/PROMUS, Abbott Laboratories, Abbott Park, IL, USA). In addition, the PROMUS Element PtCr-EES has also been shown to produce significantly less vessel straightening following stenting compared with the CoCr-EES [8]. However, clinical outcomes from this stent have not been evaluated in patients from China, nor has the PtCr-EES been directly compared with the second-generation stainless steel paclitaxel-eluting TAXUS Liberté stent (PES). The objective of the PLATINUM China substudy of the PLATINUM clinical trial program was to evaluate the safety and effectiveness of the thin-strut, everolimus-eluting, platinum-chromium for the treatment of patients in China.

MATERIALS AND METHODS

Study Design

This was a prospective, multicenter, randomized-controlled, single-blind, superiority trial that enrolled 500 patients at 15 sites in China (see Supporting Information). The study was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki and was approved by the Institutional Review Board or Ethics Committee at each participating center, as well as all local or national required regulatory bodies. All eligible patients provided informed, written consent. This study was sponsored by Boston Scientific Corporation (Marlborough, MA) and is registered with clinicaltrials.gov under the identifier NCT01285999.

Eligible patients were randomized 3:1 to receive either the test device (PtCr-EES) or the control PES device (TAXUS Liberté Paclitaxel-Eluting Coronary Stent System, Boston Scientific Corporation, Marlborough, MA). Randomization was stratified by site, sex, and by the presence of diabetes. Angiography was per-

formed at baseline and at 9-months post-procedure. Clinical follow-up was scheduled for 1, 6, 9, 12, and 24 months. The primary endpoint of the trial was in-stent late loss as measured by quantitative coronary angiography (QCA) at 9 months in the intent-to-treat population; secondary endpoints included the rates of death, MI, revascularization, target vessel/lesion failure, stent thrombosis, binary restenosis, diameter stenosis, and technical success (defined as successful delivery and deployment of the study stent to the target vessel without balloon rupture or stent embolization).

Subject Selection, Procedure, and Follow up

Patients aged 18 to 75 years with stable or unstable angina pectoris or documented silent ischemia were eligible for enrollment. Angiographic eligibility criteria included a single de novo target lesion <38 mm (by visual estimate) capable of being covered with a single study stent and located in a native coronary artery with a visually estimated reference vessel diameter ≥ 2.50 mm to ≤ 4.00 mm. Principal clinical exclusion criteria included acute myocardial infarction; known left ventricular ejection fraction <30%; prior or planned organ transplant; recent or scheduled chemotherapy; autoimmune disease or use of immunosuppressive therapy; stroke or transient ischemic attack within 6 months or any permanent neurologic defect; target vessel treatment with atherectomy, laser, or cutting balloon before stent placement; any planned percutaneous coronary intervention or coronary artery bypass graft after the index procedure; previous treatment with intracoronary brachytherapy; pregnancy/nursing; or any comorbidity that might affect protocol-mandated medical therapy regimens (e.g., liver disease, low platelet count, etc) or reduced life expectancy to <12 months. Angiographic exclusion criteria included ostial, left main or bifurcation lesion location, or lesion location in a region of excessive tortuosity, angulation, or calcification.

One target lesion per patient (defined during the angiographic procedure) was permitted per patient; stenting of nontarget lesions was not permitted. Multiple focal stenoses were considered as a single lesion if they could be completely covered with one stent. Balloon catheter pre-dilatation was required and no planned staged procedures were allowed after the index procedure.

Patients were treated with periprocedural acetylsalicylic acid (ASA) ≥ 300 mg and a loading dose of ≥ 300 mg clopidogrel (unless on chronic antiplatelet treatment). Heparin (sufficient to achieve an activated clotting time >250 sec) or an alternative anticoagulant was required during the interventional portion of the procedure.



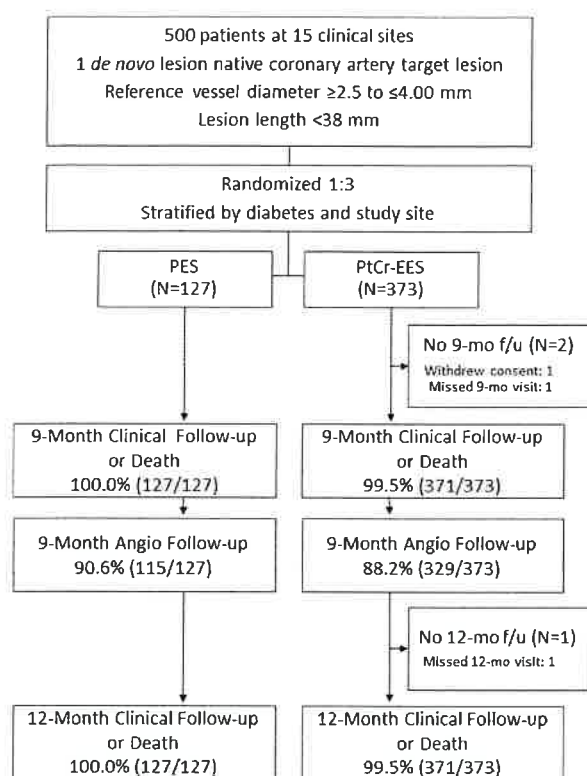


Fig. 1. PLATINUM China trial design and patient disposition. PES = paclitaxel-eluting stent; PtCr-EES = platinum chromium everolimus-eluting stent.

procedure. Post-procedure, patients were to be treated with ASA (100mg, daily) indefinitely, and clopidogrel (75 mg, daily) for at least 6 months, with continuation to at least 12 months in patients not considered at high risk of bleeding, and indefinitely at the discretion of the treating physician.

All events were 100% source-data-verified by clinical monitors on site. All death, myocardial infarction (MI), target vessel revascularization (TVR), and stent thrombosis events were adjudicated by an independent clinical events committee (CEC) blinded to study stent assignment. In addition, an independent data safety and monitoring committee evaluated all reported and adjudicated adverse events. Angiographic data were analyzed by an independent core angiographic laboratory (CardioVascular Institute at Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston, MA).

Statistical Methods

The expected value for the primary endpoint of in-stent late loss at 9 months was 0.35 mm for PES and 0.14 mm for PtCr-EES. Assuming a common standard

deviation of 0.54 mm and allowing for a 20% expected rate of attrition (due to the need for angiographic follow-up), enrolling 500 patients (125 PES and 375 PtCr-EES) would result in a statistical power of 91% with a two-sided alpha level of 5%. A two-sided Student *t* test was used to compare mean in-stent late loss between groups at 9 months (i.e., the primary endpoint). Additional data are provided as percent (n/N) or means \pm standard deviations and compared using the chi-square test or Fisher's exact test, as appropriate. All analyses were performed on an intent-to-treat basis, which includes all enrolled patients who provided informed written consent, regardless of whether a study stent was implanted.

RESULTS

Patient Disposition, Baseline, and Procedural Characteristics

A total of 500 patients were enrolled and randomized to either PES ($n=127$) or PtCr-EES ($n=373$) from 24 January 2011 to 30 March 2012. One (0.3%) patient in the PtCr-EES arm did not receive a study stent and had one non-study stent implanted; all patients in the PES arm received a study stent. The rate of 9-month clinical follow-up was 99.6% (Fig. 1); one patient in the PtCr-EES arm withdrew consent and one missed the 9-month visit. At 1 year, clinical follow-up or death was 100% (127/127) for PES and 99.5% (371/373) for PtCr-EES, where 1 patient again missed the 1-year visit. Baseline patient characteristics were not significantly different between groups (Table I). Overall, patients were predominantly male, with more than a third current smokers and ~20% with medically treated diabetes.

Clinical procedural success, defined as mean lesion percent diameter stenosis <30% and TIMI-3 flow without the occurrence of in-hospital MI, TVR, or cardiac death, was 100% in each group. Technical success was 99.2% (131/132) for PES and 99.5% (384/386) for PtCr-EES ($P=1.00$). In the PES group, stent delivery failed due to device malfunction in 1 patient (shaft damage/rupture in the stent delivery system) and in the PtCr-EES group, stent delivery failed in two patients due to inability to cross the lesion. Significantly more patients in the PES group had lesions located in the left anterior descending artery (59.8% PES vs. 46.6% PtCr-EES; $P=0.01$), and there was a longer mean lesion length in the PES group (17.24 ± 7.56 mm PES vs. 15.51 ± 6.81 mm PtCr-EES; $P=0.06$); otherwise, there were no differences between groups for lesion characteristics (Table II).



TABLE I. Baseline Demographics and Clinical Characteristics

	PES (<i>N</i> = 127)	PtCr-EES (<i>N</i> = 373)	<i>P</i> value
Male	69.3% (88/127)	71.8% (268/373)	0.58
Age (yr) (min, max)	57.55 ± 9.50 (127) (29.00, 74.00)	57.12 ± 9.90 (373) (25.00, 75.00)	0.67
Current smoker	37.0% (47/127)	37.9% (141/372)	0.86
Diabetes treated with medication	20.5% (26/127)	20.1% (75/373)	0.93
Insulin-treated	7.9% (10/127)	8.0% (30/373)	0.95
Hyperlipidemia ^a	28.9% (35/121)	30.7% (110/358)	0.71
Hypertension ^a	56.0% (70/125)	57.0% (212/372)	0.85
Stable angina	15.9% (20/126)	17.9% (66/369)	0.61
Unstable angina	81.0% (102/126)	77.0% (284/369)	0.35
No angina	3.2% (4/126)	5.1% (19/369)	0.36
Silent ischemia	10.1% (12/119)	9.1% (32/352)	0.75
Family history of CAD	12.2% (15/123)	11.2% (39/348)	0.77
Previous myocardial infarction	22.8% (29/127)	24.9% (93/373)	0.63
Chronic heart failure	7.1% (9/127)	8.0% (30/373)	0.73
NYHA classification			
I	0.8% (1/127)	0.3% (1/373)	0.44 ^b
II	3.9% (5/127)	6.4% (24/373)	0.30
III	1.6% (2/127)	1.1% (4/373)	0.65 ^b
IV	0.8% (1/127)	0.3% (1/373)	0.44 ^b
Prior PCI	14.2% (18/127)	25.0% (93/372)	0.01
Prior CABG	0.0% (0/127)	0.5% (2/373)	1.00 ^b
Left ventricular ejection fraction (%) (min, max)	61.55 ± 8.39 (124) (36.00, 84.00)	62.50 ± 7.90 (357) (30.00, 83.00)	0.25
History of TIA or CVA	5.6% (7/124)	7.9% (29/367)	0.40
History of PAD	0.8% (1/126)	2.2% (8/371)	0.46 ^b

Values are percent (n/N) or mean \pm standard deviation (n)(min, max).

^aRequiring treatment.^b*P* value from two-sided Fisher's exact test.

CABG = coronary artery bypass graft surgery; CAD = coronary artery disease; CVA = cerebrovascular accident; NYHA = New York Heart Association; PES = paclitaxel-eluting stent; PtCr-EES = platinum chromium everolimus-eluting stent; PAD = peripheral arterial disease; TIA = transient ischemic attack.

Antiplatelet Medications

There were no significant differences between groups for antiplatelet medication use at any time point (Table III). At 9 months, nearly all patients continued with dual antiplatelet medication use (98.4% PtCr-EES vs. 98.9% PES; $P = 0.65$).

Angiographic Outcomes

Immediately post-procedure, there were no significant differences between groups in angiographic measures, including minimum lumen diameter (MLD), mean lumen diameter, percent diameter stenosis, acute gain, and overstretch (Table IV). However, at 9 months, the PtCr-EES was significantly superior to the PES for the primary endpoint of in-stent late loss in the intent-to-treat population, with an absolute difference of 0.29 mm between groups (Fig. 2 and Table IV).

In addition, at 9 months, the PtCr-EES also proved significantly superior to the PES in all angiographic outcomes except binary restenosis, where it demonstrated numerically but not significantly lower rates (Table IV). Minimum lumen diameter was increased

from 2.24 mm for PES to 2.52 mm for PtCr-EES, and percent diameter stenosis was decreased from 22.20% for PES to 11.06% for PtCr-EES at 9 months ($P < 0.001$ for each comparison).

Clinical Outcomes

Clinical event rates were low in both groups at the primary endpoint of 9 months and were not significantly different between groups; these results were sustained at 12 months (Table V). At 12 months, 1 patient in the PES group experienced a non-Q-wave MI that was attributed to the target vessel and 1 patient experienced a noncardiac death; no MIs or deaths occurred in the PtCr-EES arm at 12 months. Target lesion revascularization was reported in 3.9% (5/127) patients in the PES arm versus 2.2% (8/371) in the PtCr-EES arm ($P=0.33$). Non-target lesion target vessel revascularization (non-TLR TVR) rates were identical between

3. **ОРИГИНАЛ**

vascularization rates of 4.7% (3.5% in the PHS group and 2.7% (n/0.5/1) in the Pre-HES group (Fig. 2).

Published on behalf of The Society for Cardiovascular Angiography and Interventions



TABLE II. Baseline Lesion and Procedural Characteristics

	PES (N = 127)	PtCr-EES (N = 373)	P value
Target lesion vessel			
Left anterior descending artery	59.8% (76/127)	46.6% (174/373)	0.01
Left circumflex artery	12.6% (16/127)	17.2% (64/373)	0.23
Right coronary artery	27.6% (35/127)	36.2% (135/373)	0.08
Left main coronary artery	0.0% (0/127)	0.0% (0/373)	Undef
Reference vessel diameter (mm) (min, max)	2.90 ± 0.41(126) (1.64, 3.93)	2.86 ± 0.49(371) (1.79, 4.45)	0.48
Minimum lumen diameter (mm) (min, max)	0.88 ± 0.36(126) (0.12, 1.86)	0.91 ± 0.40(371) (0.00, 2.15)	0.51
Percent diameter stenosis (min, max)	69.74 ± 11.37(126) (45.10, 95.13)	68.61 ± 12.00 (371) (34.75, 100.00)	0.36
Lesion length (mm) (min, max)	17.24 ± 7.36(125) (5.57, 35.83)	15.89 ± 6.81(372) (3.62, 35.29)	0.06
Thrombus	0.8% (1/126)	2.2% (8/372)	0.46 ^a
Tortuosity	3.2% (4/126)	4.8% (18/372)	0.43
Calcification	23.0% (29/126)	19.9% (74/372)	0.45
Total occlusion	1.6% (2/127)	1.3% (5/373)	1.00 ^a
Modified ACC/AHA type B2 or C	81.9% (104/127)	75.6% (282/373)	0.14
Pre-dilatation	97.6% (124/127)	97.6% (364/373)	1.00 ^a
Post-dilatation	66.9% (85/127)	68.1% (254/373)	0.81
Maximum pressure overall (Atm) (min, max)	16.80 ± 3.30(127) (10.00, 30.00)	16.98 ± 3.44(373) (7.00, 28.00)	0.61
Stents per patient (min, max)	1.03 ± 0.18 (1.00, 2.00)	1.03 ± 0.20 (1.00, 3.00)	0.87
Multiple stents implanted	3.1% (4/127)	3.2% (12/373)	1.00 ^a
Total nominal stent length implanted (study and non-study stents), mm (min, max)	25.57 ± 9.62(127) (12.00, 66.00)	24.84 ± 8.40(373) (12.00, 74.00)	0.41
Post-procedure hospital length of stay (days) (min, max)	3.40 ± 2.49(127) (1.00, 18.00)	3.34 ± 1.97(373) (1.00, 13.00)	0.77

Values are percent (n/N) or mean ± standard deviation (n) (min, max).

^aP value from two-sided Fisher's exact test.

PES = paclitaxel-eluting stent; PtCr-EES = platinum chromium everolimus-eluting stent; Undef = undefined.

12 months. No ARC stent thromboses occurred in either group at 1 year (Table V).

One serious case of upper gastrointestinal tract bleeding that was considered probably related to antiplatelet therapy occurred on day 12 in the PES arm. Two other serious bleeding events considered unrelated to the study procedure or antiplatelet therapy occurred in the PES arm: upper gastrointestinal bleeding on day 0 and death due to cerebral hemorrhage on day 327. One serious bleeding event occurred in the PtCr-EES arm: subdural hematoma considered unrelated to study procedure or antiplatelet therapy on day 325.

DISCUSSION

The objective of the Platinum China trial was to verify the safety and efficacy of the PtCr-EES in Chinese patients by comparison with the previously approved PES. In this study, the primary endpoint of late loss at 9 months was significantly lower with PtCr-EES than with PES; in addition, 9-month percent diameter stenosis and minimum lumen diameter were significantly improved with PtCr-EES versus PES, which confirmed the efficacy of the PtCr-EES.

Catheterization and Cardiovascular Interventions DOI 10.1002/cdi.

Published on behalf of The Society for Cardiovascular Angiography and Interventions (SCAI).

stent. At 1 year, the clinical event rates were very low in each group, with no statistically significant differences between groups, although a trend towards a reduced rate of death and MI was observed with the PtCr-EES compared to the PES. No stent thromboses were observed in either treatment group, as confirmed by independent Clinical Events Committee adjudication, which further verified the safety of the evaluated stents.

The performance of the PtCr-EES stent in the Platinum China trial compares favorably to results from the global pivotal Platinum WH and SV/LL trials [4,6,7]. The 1-year mortality and MI rates with the PtCr-EES in Platinum China are among the lowest of those observed in both randomized and all-comers trials evaluating the PtCr-EES, which ranged from 0 to 2.7% for mortality and 0 to 3.5% for MI at 1 year [4,6,7]. In contrast, target vessel revascularization rates at 1 year in Platinum China are well within the range of 2.0 to 9.2% reported in these other trials.

At 1 year, the clinical event rates were very low in each group, with no statistically significant differences between groups, although a trend towards a reduced rate of death and MI was observed with the PtCr-EES compared to the PES. No stent thromboses were observed in either treatment group, as confirmed by independent Clinical Events Committee adjudication, which further verified the safety of the evaluated stents.



TABLE III. Antiplatelet Medication Use

	PES (N = 127)	PtCr-EES (N = 373)	P value
ASA			
Prior regimen or loading dose	99.2% (126/127)	100.0% (373/373)	0.25
Hospital discharge	98.4% (125/127)	99.7% (372/373)	0.16
30 days	97.6% (124/127)	99.7% (372/373)	0.05
9 months	99.2% (126/127)	99.2% (368/371)	1.00
12 months	98.4% (124/126)	98.9% (367/371)	0.65
Clopidogrel			
Prior regimen or loading dose	99.2% (126/127)	98.1% (366/373)	0.69
Hospital discharge	100.0% (127/127)	99.7% (372/373)	1.00
30 days	100.0% (127/127)	99.2% (370/373)	0.57
9 months	99.2% (126/127)	99.7% (370/371)	0.45
12 months	89.7% (113/126)	88.9% (330/371)	0.82
ASA and Clopidogrel			
Prior regimen or loading dose	98.4% (125/127)	98.1% (366/373)	1.00
Hospital discharge	98.4% (125/127)	99.5% (371/373)	0.27
30 days	97.6% (124/127)	99.2% (370/373)	0.18
9 months	98.4% (125/127)	98.9% (367/371)	0.65
12 months	88.1% (111/126)	88.1% (327/371)	0.99

Values are percent (n/N). No patients took prasugrel or ticlopidine.

P value from two-sided Fisher's exact test.

ASA = acetylsalicylic acid; PES = paclitaxel-eluting stent; PtCr-EES = platinum chromium everolimus-eluting stent.

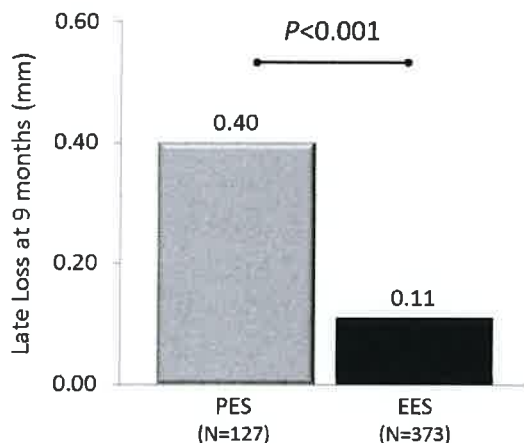


Fig. 2. Primary Endpoint—late loss at 9 months. PES = paclitaxel-eluting stent; PtCr-EES = platinum chromium everolimus-eluting stent.

The prespecified 9-month angiographic endpoint in Platinum China provides the largest prospective angiographic evaluation conducted to date with the PROMUS Element stent. The 9-month in-stent late loss rate of 0.11 ± 0.35 mm for PtCr-EES in Platinum China is consistent with the rates of 0.17 ± 0.25 mm and 0.24 ± 0.38 mm observed in the smaller Platinum China and LONG-DES trials, respectively, which prospective-

tively evaluated 9-month angiographic outcomes in 100 and 164 patients implanted with the PtCr-EES stent [5,12]. Minimum lumen diameter, percent diameter stenosis, and binary restenosis rates were also similar in these trials [5,12], thus confirming and extending the results of the earlier studies. The 9-month Platinum China angiographic findings with the PtCr-EES are also similar to or better than those seen with the predicate CoCr-EES in the pivotal SPIRIT III trial, which observed in-stent late loss of 0.16 ± 0.41 mm at 8 months, as well as in-stent minimum lumen diameter of 2.56 ± 0.53 mm, diameter stenosis of $5.9\% \pm 16.4\%$, and a binary restenosis rate of 2.3% [13].

Unlike the Platinum WH trial, the Platinum China trial compared the PtCr-EES stent to the TAXUS Liberté PES stent because the CoCr-EES Xience V stent was not yet approved for use in China at the time of trial design. The safety and efficacy of the PES stent were first demonstrated in the pivotal ATLAS Workhorse, Small Vessel, and Long Lesion studies [14,15], and the consequent worldwide Olympia and TAXUS Liberté registries further evaluated the stent in real-world outcomes [16–18]. Nine-month angiographic and 1-year clinical outcomes for the PES stent from the Platinum China trial are similar to or better than results previously reported for those studies, as well as for results with the PES stent in Chinese patients from recent trials of other products in China that have used the TAXUS Liberté PES as a comparator [19,20], although it should be noted that the sample size for the PES stent in the Platinum China trial is relatively small.

Study Limitations

This study has some important limitations that should be acknowledged. First, the single-blind design of the study meant that investigators were aware of treatment assignments, which could potentially contribute to bias between treatments; however, all adverse events and angiographic measures were independently confirmed by the CEC and angiographic core lab, which should have minimized any such effect with regard to clinical outcomes. Second, the study was not powered for clinical endpoints; therefore, those results must be interpreted with caution. Third, as described above, the mortality and MI event rates observed in Platinum China are low compared with similar studies and underreporting may be a consideration, although we note that all trial data were 100% monitored and source-date-verified on site. Finally, similar to most randomized controlled trials, the use of inclusion and exclusion criteria means that these results may not be generalizable to all patients.

Згідно з оригіналом
Директор Шиняків
Директор Аксенова С.В.

Published on behalf of the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions



TABLE IV. Angiographic Outcomes

	Post-procedure			9 Months		
	PES (N = 127)	PtCr-EES (N = 373)	P value	PES (N = 127)	PtCr-EES (N = 373)	P value
Minimum lumen diameter (mm)						
In-stent	2.65 ± 0.42 (127)	2.64 ± 0.40 (373)	0.76	2.24 ± 0.57 (115)	2.52 ± 0.53 (329)	<0.001
Analysis segment	2.34 ± 0.48 (127)	2.32 ± 0.47 (373)	0.60	2.07 ± 0.56 (115)	2.24 ± 0.52 (329)	0.003
Mean lumen diameter (mm)						
In-stent	3.02 ± 0.38 (127)	2.99 ± 0.40 (373)	0.42	2.77 ± 0.51 (115)	2.96 ± 0.48 (329)	<0.001
Percent diameter stenosis						
In-stent	8.47 ± 8.67 (127)	7.02 ± 8.13 (373)	0.09	22.20 ± 16.00 (115)	11.06 ± 13.86 (329)	<0.001
Analysis segment	19.84 ± 8.25 (127)	19.14 ± 7.50 (373)	0.37	28.42 ± 14.92 (115)	21.51 ± 12.17 (329)	<0.001
Acute gain (mm)						
In-stent	1.77 ± 0.44 (126)	1.73 ± 0.43 (371)	0.37	—	—	—
Analysis segment	1.46 ± 0.49 (126)	1.41 ± 0.46 (371)	0.28	—	—	—
Overstretch (%)	4.90 ± 8.50 (126)	5.31 ± 8.85 (371)	0.65	—	—	—
Late loss (mm)						
In-stent	—	—	—	0.40 ± 0.45 (115)	0.11 ± 0.36 (329)	<0.001
In-segment	—	—	—	0.27 ± 0.45 (115)	0.06 ± 0.36 (329)	<0.001
Binary restenosis						
In-stent	—	—	—	5.2% (6/115)	2.1% (7/329)	0.11 ^a
In-segment	—	—	—	7.8% (9/115)	3.0% (10/329)	0.06 ^a

Values are percent (n/N) or mean ± standard deviation (n) (min, max). Late Loss = Post-procedure minus follow-up minimum lumen diameter.

^aP value from two-sided Fisher's exact test. PES = paclitaxel-eluting stent; PtCr-EES = platinum chromium everolimus-eluting stent.

TABLE V. Major Clinical Events

	9 Months			1 Year		
	PES (N = 127)	PtCr-EES (N = 373)	P value	PES (N = 127)	PtCr-EES (N = 373)	P value
All Death, MI, TVR	4.0% (5/125)	2.7% (10/371)	0.55	5.5% (7/127)	2.7% (10/371)	0.16
All Death or MI	0.8% (1/125)	0% (0/371)	0.25	1.6% (2/127)	0% (0/371)	0.06
All Death	0% (0/125)	0% (0/371)	Undef	0.8% (1/127)	0% (0/371)	0.26
Cardiac Death	0% (0/125)	0% (0/371)	Undef	0% (0/127)	0% (0/371)	Undef
Non-Cardiac Death	0% (0/125)	0% (0/371)	Undef	0.8% (1/127)	0% (0/371)	0.26
MI	0.8% (1/125)	0% (0/371)	0.25	0.8% (1/127)	0% (0/371)	0.26
Q-wave MI	0% (0/125)	0% (0/371)	Undef	0% (0/127)	0% (0/371)	Undef
Non-Q-wave MI	0.8% (1/125)	0% (0/371)	0.26	0.8% (1/125)	0% (0/371)	0.26
Target Vessel	0.8% (1/125)	0% (0/371)	0.26	0.8% (1/125)	0% (0/371)	0.26
Non-Target Vessel	0% (0/125)	0% (0/371)	Undef	0% (0/127)	0% (0/371)	Undef
TVR, Overall	4.0% (5/125)	2.7% (10/371)	0.55	4.7% (6/127)	2.7% (10/371)	0.26
TLR, Overall	4.0% (5/125)	2.2% (8/371)	0.33	3.9% (5/127)	2.2% (8/371)	0.33
Non-TLR TVR, Overall	0% (0/125)	0.8% (3/371)	0.58	0.8% (1/127)	0.8% (3/371)	1.00
TLF	4.0% (5/125)	2.2% (8/371)	0.33	4.0% (5/126)	2.2% (8/371)	0.33
TVF	4.0% (5/125)	2.7% (10/371)	0.55	4.8% (6/126)	2.7% (10/371)	0.25
Cardiac Death or MI	0.8% (1/125)	0% (0/371)	0.25	0.8% (1/126)	0% (0/371)	0.25
ARC Stent Thrombosis						
Definite	0% (0/125)	0% (0/371)	Undef	0% (0/126)	0% (0/371)	Undef
Probable	0.0% (0/125)	0.0% (0/371)	Undef	0% (0/126)	0% (0/371)	Undef
Possible	0.0% (0/125)	0.0% (0/371)	Undef	0% (0/126)	0% (0/371)	Undef

Values are percent (n/N).

P values from two-sided Fisher's exact test.

ARC = Academic Research Consortium; MI = myocardial infarction; non-TLR TVR = non-target lesion target vessel revascularization; PES = paclitaxel-eluting stent; PtCr-EES = platinum chromium everolimus-eluting stent; TLF = target lesion failure (defined as any ischemia-driven revascularization of the target lesion, MI related to the target vessel, or cardiac death related to the target vessel); TLR = target lesion revascularization; TVF = target vessel failure (defined as any ischemia-driven revascularization of the target vessel, MI related to the target vessel, or cardiac death related to the target vessel); TVR = target vessel revascularization; Undef = undefined.

CONCLUSIONS

The PROMUS Element PtCr-EES was superior to the TAXUS Liberté PES for the primary endpoint of percent diameter stenosis and minimum lumen diameter with fewer clinical events at 9 months ($P < 0.001$). In addition, there were no differences in late loss at 9 months ($P = 0.06$).

Catheterization and Cardiovascular Interventions DOI 10.1002/cdi.

Published on behalf of The Society for Cardiovascular Angiography and Intervention (SCAI).

was significantly improved 9-month percent diameter stenosis and minimum lumen diameter with fewer clinical events at 9 months ($P < 0.001$). In addition, there were no differences in late loss at 9 months ($P = 0.06$).

Відносно оригіналу
Згідно з оригіналом
Директор Аксьонова О.Б.

Директор Шипакін А.Б.



cardiac deaths or stent thrombosis reported. Clinical follow-up will continue to 2 years.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors thank all of the enrolling centers for the PLATINUM China trial (Appendix). In addition, the authors acknowledge Vicki M. Houle, PhD (Boston Scientific Corporation) for assistance in manuscript preparation and Jian Huang, MS (Boston Scientific Corporation) for statistical analysis.

REFERENCES

- Farb A, John M, Acampado E, Kolodgie FD, Prescott MF, Virmani R. Oral everolimus inhibits in-stent neointimal growth. *Circulation* 2002;106:2379–2384.
- O'Brien BJ, Stinson JS, Larsen SR, Eppihimer MJ, Carroll WM. A platinum-chromium steel for cardiovascular stents. *Biomaterials* 2010;31:3755–3761.
- Menown IB, Noad R, Garcia EJ, Meredith I. The platinum chromium element stent platform: From alloy, to design, to clinical practice. *Adv Ther* 2010;27:129–141.
- Stone GW, Teirstein PS, Meredith IT, Farah B, Dubois CL, Feldman RL, Dens J, Hagiwara N, Allocco DJ, Dawkins KD. A prospective, randomized evaluation of a novel everolimus-eluting coronary stent: The PLATINUM (a prospective, randomized, multicenter trial to assess an Everolimus-eluting coronary stent system [PROMUS element] for the treatment of up to two de novo coronary artery lesions) trial. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:1700–1708.
- Meredith IT, Whitbourn R, Scott D, El-Jack S, Zambahari R, Stone GW, Teirstein PS, Starzyk RM, Allocco DJ, Dawkins KD. PLATINUM QCA: A prospective, multicentre study assessing clinical, angiographic, and intravascular ultrasound outcomes with the novel platinum chromium thin-strut PROMUS element everolimus-eluting stent in de novo coronary stenoses. *EuroIntervention* 2011;7:84–90.
- Meredith I, Teirstein PS, Stone G, Mann T, Rabinowitz AC, Lee TC, Kereiakes DJ, Carrié D, Cannon L, Allocco D, Dawkins K. The PLATINUM small vessel trial: Evaluation of the novel thin-strut platinum-chromium PROMUS element small vessel everolimus-eluting stent [PCR abstract 157]. *EuroIntervention* 2011;7:M157.
- Teirstein PS, Stone GW, Meredith IT, Mann T, Pompili VJ, Cannon LA, Mooney MR, Saito S, Allocco DJ, Dawkins KD. Platinum chromium everolimus-eluting stent in long coronary lesions [JACC abstract TCT-240]. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:B65.
- Popma J, Almonacid A, Kereiakes D, Meredith I, Teirstein P, Allocco D, Dawkins K, Stone G. Stent design impacts geometric vessel distortion following coronary artery stenting in severely angulated lesions: Angiographic analysis of the PLATINUM trial. Paper presented at: American College of Cardiology 2013 Scientific Sessions; March 9–11, 2013, 2013; San Francisco, CA, USA.
- Park KW, Kang SH, Kang HJ, Koo BK, Park BE, Cha KS, Rhew JY, Jeon HK, Shin ES, Oh JH, Jeong MH, Kim S, Hwang KK, Yoon JH, Lee SY, Park TH, Yoon K, Lee H, HM, Hur SH, Ryu JK, Lee BR, Park YW, Chae IM, Kim HS. Randomized comparison of platinum chromium-based everolimus-eluting stent versus cobalt chromium-based drug-eluting stent in all-comers receiving percutaneous coronary intervention (HOST-ASSURE): A randomized controlled non-inferiority trial. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:2805–2816.
- Moreno R, Thomas MR, Birkemeyer R, Schwimmbeck P, Legrand V, Briguori C, Werner N, Bramucci E, Ungi I, Richardt G, Underwood P, Dawkins K. One-Year outcomes in 1010 unselected patients treated with the PROMUS element everolimus-eluting stent: The multicenter PROMUS Element European Post-Approval Surveillance Study. *EuroIntervention*. 2015 Jan 30. pii: 20140315-01. doi: 10.4244/EIJY15M01_07. [Epub ahead of print]
- Verheye S, Meredith I, Weissman NJ, Barragan P, Scott D, Valdes Chavarri M, West N, Kelbaek H, Whitbourn R, Walters D, Kubica J, Allocco D, Dawkins K. Six-month IVUS and 12-month clinical outcomes in the EVOLVE FHU trial: A randomized evaluation of a novel bioabsorbable polymer-coated, everolimus-eluting stent. Paper presented at: The European Paris Course on Revascularization 2012; May 15–18, 2012; Paris, France.
- Lee JY, Park DW, Kim YH, Ahn JM, Kim WJ, Kang SJ, Lee SW, Lee CW, Park SW, Yun SC, Yang TH, Lee BK, Lee NH, Yang JY, Shin WY, Park HS, Kim KS, Hur SH, Lee SY, Park JS, Choi YS, Lee SU, Her SH, Park SJ. Comparison of biolimus A9-eluting (nabori) and everolimus-eluting (promus element) stents in patients with de novo native long coronary artery lesions: A randomized long drug-eluting stent V trial. *Circ Cardiovasc Interv* 2014;27:399–407.
- Stone GW, Midei M, Newman W, Sanz M, Hermiller JB, Williams J, Farhat N, Mahaffey KW, Cutlip DE, Fitzgerald PJ, Sood P, Su X, Lansky AJ. Comparison of an everolimus-eluting stent and a paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease: A randomized trial. *JAMA* 2008;299:1903–1913.
- Turco MA, Ormiston JA, Popma JJ, Mandinova L, O'Shaughnessy CD, Mann T, McGarry TF, Wu CJ, Chan C, Webster MW, Hall JJ, Mishkel GJ, Cannon LA, Baim DS, Koglin J. Polymer-based, paclitaxel-eluting TAXUS liberty stent in de novo lesions: The pivotal TAXUS ATLAS trial. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:1676–1683.
- Turco M, Ormiston JA, Popma JJ, Hall JJ, Mann T, Cannon LA, Webster MW, Mishkel GJ, O'Shaughnessy CD, McGarry TF, Mandinova L, Dawkins KD, Baim DS. Reduced risk of restenosis in small vessels and reduced risk of myocardial infarction in long lesions with the new Thin-strut TAXUS Liberty stent: One-year results from the TAXUS ATLAS program. *J Am Coll Cardiol Interv*. 2008;1:699–709.
- Ahmed WH, Zambahari R, Al-Rashdan I, Al Naeemi A, Saeed FA, Mascioli S. One-year outcomes with the Taxus Liberty stent in the real world: The Taxus Olympia registry (phase I). *J Interv Cardiol* 2008;21:512–518.
- Ahmed WH, Mendiz OA, Thomas MR. Usage patterns and 1-year outcomes with the TAXUS Liberty stent: Results of the TAXUS OLYMPIA registry. *Catheter Cardiovasc Interv* 2011;77:979–992.
- Lee DPPR, Giri K, Carr J, Baran KW, Hassel D, Winters KJ, Christen T, Dawkins KD, Garratt, KN. Primary endpoint results of the TAXUS Liberty Post Approval Study. TCT-167. Paper presented at: Transcatheter Cardiovascular Therapeutics; October 29, 2013, 2013; San Francisco, CA, USA.
- Xu B, Gao R, Wang J, Yang Y, Chen S, Liu B, Chen F, Li Z, Han Y, Fu G, Zhao Y, Ge J. A prospective, multicenter, randomized trial of paclitaxel-coated balloon versus paclitaxel-eluting stent for the treatment of long coronary artery stenosis: Results from the PEPCAT (China IFR) study. *Catheter Cardiovasc Interv* 2014;7:204–211.
- Xu B, Gao R, Wang J, Yang Y, Chen S, Liu B, Chen F, Li Z, Han Y, Fu G, Zhao Y, Ge J. A prospective, multicenter, randomized trial of paclitaxel-coated balloon versus paclitaxel-eluting stent for the treatment of long coronary artery stenosis: Results from the PEPCAT (China IFR) study. *Catheter Cardiovasc Interv* 2014;7:204–211.
- Xu B, Gao R, Wang J, Yang Y, Chen S, Liu B, Chen F, Li Z, Han Y, Fu G, Zhao Y, Ge J. A prospective, multicenter, randomized trial of paclitaxel-coated balloon versus paclitaxel-eluting stent for the treatment of long coronary artery stenosis: Results from the PEPCAT (China IFR) study. *Catheter Cardiovasc Interv* 2014;7:204–211.

PLATINUM China: проспективне рандомізоване дослідження платиново-хромового стента покритого еверолімусом, при вперше виявлених (De Novo) ураженнях коронарної артерії

Рунлін Гао, 1* лікар, Йалін Ханг, 2* лікар, Йеджин Янг, 1 лікар, Ян Жанг, 3 лікар, Юнцінг Хоу, 4 лікар, Хайчан Ван, 5 лікар, Хуей Лі, 6 лікар, Цюань Фанг, 7 лікар, Бо Ю, 8 лікар, БО Сюй, 1 лікар, Домінік Дж. Аллоко, 9 лікар, і Кейт Д. Докінз, 9 лікар

Цілі: У клінічному дослідженні PLATINUM China оцінювалася безпека і ефективність платино-хромового стента PROMUS™ Element™ (PtCr-EES) (Boston Scientific, Мальборо, Массачусетс) для лікування пацієнтів в Китаї. **Анамнез:** Клінічні результати PtCr-EES не оцінювалися у пацієнтів з Китаю і не порівнювалися безпосередньо зі стентами TAXUS Liberte (PES) з нержавіючої сталі другого покоління, елююються паклітаксолом, в рандомізованому прямо-порівняльному дослідженні. У цьому проспективному багатоцентровому односторонньому сліпому дослідженні переваги пацієнти з одиничним атеросклеротичним вперше виявленим (de novo) ураженням коронарної артерії були рандомізовані 1:3 для отримання PES або PtCr-EES. Первинною кінцевою точкою була пізня втрата стента через 9 місяців. **Результати:** серед 127 пацієнтів з PES і 373 пацієнтів з PtCr-EES (71,2% чоловіків, середній вік 57,3 року) первинна кінцева точка 9-місячної пізньої втрати стента склала $0,40 \times 0,45$ мм для PES в порівнянні з $0,11 \pm 0,36$ мм для PtCr-EES. ($P < 0,001$). Стеноз внутрішнього діаметра стента склав $22,20 \times 16,00\%$ для PES в порівнянні з $11,06 \times 13,86\%$ для PtCr-EES ($P < 0,001$) через 9 місяців. Річний рівень смертності / ІМ склав 1,6% (2/127) для PES в порівнянні з 0% (0/371) для PtCr-EES ($P = 0,06$), а ревазуляризація цільового судини склала 4,7% (6 / 127) для PES. проти 2,7% (10/371) для PtCr-EES ($P = 0,26$). Через 12 місяців в жодній з груп тромбозів стента не було. **Висновки.** В ході найбільшої проспективної ангіографічної оцінки, проведеної на сьогоднішній день з цим стентами, PROMUS Element PtCr-EES перевершив TAXUS Liberte PES по первинній кінцевій точці пізньої втрати через 9 місяців з низькою частотою клінічних подій через 1 рік. Тривалість клінічного спостереження - 2 роки. 2015 Wiley Periodicals, Inc.

Ключові слова: стенти з лікарським покриттям; еверолімус; паклітаксел; паклітаксел; ішемічна хвороба серця; рандомізоване контрольоване дослідження

1 Відділення кардіології, лікарня Фу Вай, Національний центр серцево-судинних захворювань, Китайська академія медичних наук і Медичний коледж Пекінського союзу, Пекін, Китай

2 Відділення кардіології, Північна лікарня Шеньяна, Шеньян, Ляонін, Китай

3 Відділення кардіології, Міжнародна серцево-судинна лікарня TEDA, Тяньцзінь, Китай

4 Відділення кардіології, Лікарня Нанфанг Південного медичного університету, Гуанчжоу, Гуандун, Китай

5 Відділення кардіології, госпіталь Сіцзін і Четвертий військово-медичний університет, Сіань, Шеньсі, Китай

6 Відділення кардіології, лікарня загального профілю на нафтових родовищах Дацина, Саерту, Дацин, Хейлунцзян, Китай

7 Відділення кардіології, Лікарня Пекінського медичного коледжу Юніон, Пекін, Китай

8 Відділення кардіології, Друга дочірня лікарня Харбіну медичного університету, Харбін, Хейлунцзян, Китай

9 Boston Scientific Corporation, Мальборо, Массачусетс, США

Додаткову допоміжну інформацію можна знайти в онлайн-версії цієї статті.

Конфлікт інтересів: Рунлін Гао отримав дослідні гранти від Boston Scientific, Abbott Vascular, B.Braun і MicroPort.

2015, Wiley Periodicals, Inc.

(Шанхай, Китай). Ялінг Хан отримав дослідні гранти від Boston Scientific, JW Medical (Шаньдун, Китай), LEPU Medical (Пекін, Китай) і ESSEN Technology (Пекін, Китай). Домінік Дж. Аллоко і Кейт Д. Докінз є штатними співробітниками і володіють акціями Boston Scientific. Всі інші автори не заявляють про конфлікт інтересів. Platinum China Study спонсорувала і фінансувала Boston Scientific Corporation, Мальборо, Массачусетс, США.

*Передано: проф. Рунлін ДАТ, доктор медичних наук, відділення кардіології, лікарня Фу Вай, Національний центр серцево-судинних захворювань, Китайська академія медичних наук і Медичний коледж Пекінського союзу, № 167 Beilishi Road, Пекін 100037, Народна Республіка Китай. Електронна пошта: gaorunlin@citmd.com

Надійшло 21.10.2014 року; Зміни прийняті 24 грудня 2014 року

DOI: 10.1002 / ccd.25859

Опубліковано онлайн 29 січня 2015 року в онлайн-бібліотеці Wiley (wileyonlinelibrary.com)

ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ

Директор Щипакін А.І.

Згідно з оригіналом

Директор Аксьонова О.В.



ВСТУП

У тонкостінному платиново-хромовому стенті PROMUS™ Element™ з еверолімусом (PtCr-EES) (Boston Scientific, Мальборо, Массачусетс) використовується той же постійний, біосумісний, інертний фторсополімер і антипроліфератор [1], що і в оригінальному Xience V/PROMUS™ кобальт-хромовий стент з еверолімусовим покриттям (CoCr-EES), але має модифікований каркас, призначений для забезпечення поліпшеної доставки, прилягання судини, доступу до бічних відгалужень, рентгеноконтрастності, радіальної міцності і опору руйнуванню [2,3].

PROMUS Element PtCr-EES отримав нагороду CE в 2009 році і отримав схвалення FDA в 2011 році на підставі результатів програми клінічних досліджень PLATINUM [4-7], які продемонстрували як можна порівняти частоту клінічних подій і значно нижчі показники екстреного стентування і неповного накладення стента, порівняно із стентами з предикатного хрому кобальту (CoCr-EES; Xience V / PROMUS, Abbott Laboratories, Abbott Park, IL, США). Крім того, було показано, що PROMUS Element PtCr-EES значно знижує випрямлення судин після стентування в порівнянні з CoCr-EES [8]. Однак клінічні результати застосування цього стента не оцінюють у пацієнтів з Китаю, а також не проводилося пряме порівняння PtCr-EES зі стентів TAXUS Liberté (PES) другого покоління з нержавіючої сталі з покриттям з паклітакселу. Метою субісследования PLATINUM China в програмі клінічних випробувань PLATINUM була оцінка безпеки і ефективності тонкого каркасу, еверолімус-елюїруються платінхрома для лікування пацієнтів в Китаї.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ**План дослідження**

Це було проспективне багатоцентрове рандомізоване контрольоване одинарне сліпе дослідження по доведенню більш високої ефективності, в якому взяли участь 500 пацієнтів в 15 центрах в Китаї (див. Додаткову інформацію). Дослідження проводилося відповідно до принципів Гельсінської декларації і було схвалено інституціональним контрольним радою або етичним комітетом в кожному бере участь центрі, а також всіма місцевими або національними регулюючими органами. Всі відповідні пацієнти надали інформовану письмову згоду. Це дослідження спонсорувалося Boston Scientific Corporation (Мальборо, Массачусетс) і зареєстровано на сайті clinic-trials.gov під ідентифікатором NCT01285999. Відповідні пацієнти були рандомізовані 3:1 для отримання або тестового пристрою (PtCr-EES), або контрольного пристрою PES (TAXUS Liberté Paclitaxel-Eluting Coronary Stent System, Boston Scientific Corporation, Мальборо, Массачусетс). Рандомізація була стратифікована за місцем дослідження і наявності діабету. Ангіографія була

виконана на вихідному рівні та через 9 місяців після процедури. Клінічне спостереження було заплановано на 1, 6, 9, 12 і 24 місяці. Первинною кінцевою точкою дослідження була пізня втрата інстинкту, виміряна за допомогою кількісної коронарної ангіографії (QCA) через 9 місяців в популяції, яка збирається лікуватися вторинними кінцевими точками були показники смертності. Реваскуляризація ML, тромбоз стента, недостатність цільової судини / поразки, бінарний рестеноз, стеноз діаметра і технічний успіх (який визначається як успішна доставка і розгортання досліджуваного стента в цільової посудину без розриву балона або емболізації стента).

Відбір пацієнтів, процедура і подальші дії

У дослідження включалися пацієнти у віці від 18 до 75 років зі стабільною або нестабільною стенокардією або документально підтвердженої «тихою» ішемією. Ангіографічні критерії відбору включали одиничну вперше виявлену цільову поразку <38 мм (за візуальною оцінкою), яку можна було покрити одним досліджуваним стентом і розташовану в нативній коронарній артерії з візуально оціненим еталонним діаметром судини від >2,50 мм до <4,00 мм. Основні клінічні критерії виключення включали гострий інфаркт міокарда; відома фракція викиду лівого шлуночка <30%, що передую або планована трансплантація органу; недавня або запланована хіміотерапія; аутоімунне захворювання або використання імуносупресивної терапії; інсульт або мінуща ішемічна атака протягом 6 місяців або будь-який стійкий неврологічний дефект; лікування цільової судини за допомогою атеректомії, лазер або ріжучий балонний катетер перед установкою стента; будь-який запланований черезшкірне коронарне втручання або аортокоронарне шунтування після індексного процедури: попереднє лікування з інтракоронарною близькофокусною променевою терапією; вагітність / годування грудьми; або будь-яка супутня патологія, яка може вплинути на запропоновані протокол схми медикаментозної терапії (наприклад, захворювання печінки, низька кількість тромбоцитів і т. д.) або скорочення очікуваної тривалості життя до <12 місяців. Критерії виключення з ангіографії включали розташування гирла, лівого основного або біфуркационного ураження або розташування ураження в області надмірної звивистості, ангуляції або кальцифікації.

Одна цільова поразка на пацієнта (певне під час ангіографічної процедури) дозволялася для кожного пацієнта; стентування нецільових утворень не дозволялося. Множинні вогнищеві стенози вважалися одиничним поразкою, якщо вони могли бути повністю покриті одним стентом. Була потрібна попередня дилатація балонного катетера, і після індексного процедури не було дозволено ніяких планових поетапних процедур.

Пацієнтів лікували попередньо процедуральною ацетилсаліциловою кислотою (АСК) > 300 мг щоденною дозою > 300 мг клопидогрелом (якщо не мали повільного антитромбоцитарного лікування). Гепарин достатній для підтримки кльовозного часу втривання ко > 250 секунд) або альтернативний антитромботичний препарат який підтримує АСК в дозі 100-150 мг щоденно під час інтервенції. Після закінчення процедури катетеризація і серцево-судинна функція була оцінена за допомогою ультразвуку.

ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ**Директор - Ніна Кіт****Згідно з Оригіналом****Директор Акісьонова О.В.**

Опубліковано від імені Товариства серцево-судинної емпіричної медицини (SCEM)

500 пацієнтів в 15 клінічних центрах
1 осередок вперше виявленої цільової поразки нативної
коронарної артерії
Контрольний діаметр судини від $\geq 2,5$ до $\leq 4,00$ мм
Довжина поразки < 38 мм

Рандомізовано 1:3
Стратифікація по діабету і місця дослідження

PES PtCr-EES
(N=127) (N=373)

Ні 9-міс ф / у (N = 2)
Відкликано згоду: 1
Пропущене відвідування 9 міс: 1

9-місячне клінічне 9-місячне клінічне
спостереження або смерть спостереження або смерть
100,0% (127/127) 99,5% (371/373)

9-місячне спостереження 9-місячне спостереження
за ангіографією за ангіографією
90,6 (115/127) 88,2 (329/373)

Ні 12-міс ф / у (N = 1)
Пропущене відвідування 12 міс: 1

12-місячне клінічне 12-місячне клінічне
спостереження або смерть спостереження або смерть
100,0% (127/127) 99,5% (371/373)

Рис. 1. План дослідження PLATINUM в Китаї і розташування пацієнтів. PES = стент, який виділяє паклітаксел; PtCr-EES = стент з еверолімусовим покриттям із платини і хрому.

процедури. Після процедури пацієнти повинні були отримувати лікування АСК (100 мг, щодня) на невизначений термін і Клопидогрелем (75 мг, щодня) протягом не менше 6 місяців з продовженням не менше 12 місяців для пацієнтів, що не відносяться до групи високого ризику кровотечі, і безстроково на розсуд лікаря.

Всі події були на 100% підтверджені вихідними даними клінічними спостерігачами на місці. Всі випадки смерті, інфаркту міокарда (ІМ), ревааскуляризації цільового судини (TVR) і тромбозу стента оцінювалися незалежним комітетом з клінічним подіям (СЕС), які не мають відношення до вивчення призначення стента. Крім того, незалежний комітет з безпеки даних і моніторингу оцінив всі зареєстровані побічні ефекти. Ангіографічні дані були проаналізовані незалежною основною ангіографічною лабораторією (Інститут серцево-судинної системи в Медичному центрі Бет Ізраїль Дьяконесса, Бостон, Массачусетс).

Статистичні методи

Очікуване значення для первинної кінцевої точки пізньої втрати стента через 9 місяців становило 0,35 мм для PES і 0,14 мм для PtCr-EES. Припускаючи загальне стандартне

відхилення 0,54 мм і допускаючи очікувану швидкість виснаження 20% (через необхідність ангіографічного спостереження), набір 500 пацієнтів (125 PES і 375 PtCr-EES) призведе до статистичної потужності 91% з двостороннім альфа-рівнем 5%. Двосторонній t-критерій Стюдента використовувався для порівняння середньої пізньої втрати стента між групами через 9 місяців (тобто Первинна кінцева точка). Додаткові дані представлені в вигляді відсотків (n / N) або середніх і стандартних відхилень і порівнюються з використанням критерію хі-квадрат або точного критерію Фішера, в залежності від ситуації. Всі аналізи проводилися на основі наміри лікуватися, включаючи всіх включених пацієнтів, які надали інформовану письмову згоду, незалежно від того, чи був імплантований досліджуваний стент.

ОТРИМАНІ РЕЗУЛЬТАТИ

Розподіл учасників клінічного дослідження, вихідні дані і процедурні характеристики

Всього 500 пацієнтів були включені в дослідження і рандомізовані в групу PES (n= 127) або PtCr-EES (n = 373) з 24 січня 2011 р по 30 березня 2012 р Один (0,3%) пацієнт в групі PtCr-EES не отримував стент для дослідження і був імплантований один недосліджений стент; всі пацієнти в групі PES отримали стент для дослідження. Частота 9-місячного клінічного спостереження склала 99,6% (рис. 1); один пацієнт в групі PtCr-EES відкликав згоду, а один пропустив 9-місячний візит. Через 1 рік клінічне спостереження або смерть склали 100% (127/127) для PES і 99,5% (371/373) для PtCr-EES, при цьому 1 пацієнт знову пропустив візит через рік. Вихідні характеристики пацієнтів істотно не розрізнялися між групами (Таблиця I). В цілому, пацієнти були переважно чоловіками, більше третини з яких курили в даний час і ~ 20% страждали медикаментозним діабетом.

Клінічний успіх процедури, який визначається як середній відсоток стенозу поразки в діаметрі $< 30\%$ і кровотік по TIMI-3 без виникнення внутрішньо лікарняного інфаркту міокарда, TVR або серцевої смерті, становив 100% в кожній групі. Технічний успіх склав 99,2% (131/132) для PES і 99,5% (384/386) для PtCr-EES (P = 1,00). У групі PES доставка стента не вдалася через несправність пристрою у 1 пацієнта (пошкодження валу / розрив в системі доставки стента), а в групі PtCr-EES доставка стента не вдалася у двох пацієнтів через неможливість перетнути поразку. Значно більше пацієнтів в групі PES мали ураження, розташовані в лівій передній низхідній артерії (59,8% PES проти 46,6% PtCr-EES; P = 0,01), і спостерігалася тенденція до збільшення середньої довжини ураження в групі PES (17,24% \pm 7,36 мм PES проти 15,89 \pm 6,81 мм PtCr-EES; P = 0,06); в іншому не було значних відмінностей між групами по ураженню або процедурним характеристикам (Таблиця II).

Катетеризація і серцево-судинні втручання DOI 10.1002 / ccd.

Опубліковано від імені Товариства серцево-судинної ангіографії і втручання (SCAI)

ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ

Директор Щипакін А.С.

Згідно з оригіналом

Директор Аксьонова О.В.



ТАБЛИЦЯ І. Початкові демографічні та клінічні характеристики

	PES (W=127)	PtCr-EES (W = 373)	P value
Чоловіча	69.3% (88/127)	71.8% (268/373)	0.58
Вік (рік) (мін, макс.)	57.55 ± 9.50 (127) (29.00, 74.00)	57.12 ± 9.90 (373) (25.00, 75.00)	0.67
курєць	37.0% (47/127)	37.9% (141/372)	0.86
Діабет лікується ліками	20.5% (26/127)	20.1% (75/373)	0.93
Лікується інсуліном	7.9% (10/127)	8.0% (30/373)	0.95
Гіперліпідемія ^a	28.9% (35/121)	30.7% (110/358)	0.71
Гіпертонія ^a	56.0% (70/125)	57.0% (212/372)	0.85
Стабільна стенокардія	15.9% (20/126)	17.9% (66/369)	0.61
Нестабільна стенокардія	81.0% (102/126)	77.0% (284/369)	0.35
Стенокардії немає	3.2% (4/126)	5.1% (19/369)	0.36
«Тиха» ішемія	10.1% (12/119)	9.1% (32/352)	0.75
Генетична схильність до ІХС	12.2% (15/123)	11.2% (39/348)	0.77
Перенесений інфаркт міокарда	22.8% (29/127)	24.9% (93/373)	0.63
Хронічна серцева недостатність	7.1% (9/127)	8.0% (30/373)	0.73
Класифікація NYHA			
I	0.8% (1/127)	0.3% (1/373)	0.44 ^b
II	3.9% (5/127)	6.4% (24/373)	0.30
III	1.6% (2/127)	1.1% (4/373)	0.65 ^b
IV	0.8% (1/127)	0.3% (1/373)	0.44 ^b
Попереднє PCI	14.2% (18/127)	25.0% (93/372)	0.01
Попередня АКШ	0.0% (0/127)	0.5% (2/373)	1.00 ^b
Фракція викиду лівого шлуночка(%) (мін, макс.)	61.55 ± 8.39 (124) (36.00, 84.00)	62.50 ± 7.90 (357) (30.00, 83.00)	0.25
Історія TIA або CVA	5.6% (7/124)	7.9% (29/367)	0.40
Історія PAD	0.8% (1/126)	2.2% (8/371)	0.46 ^b

Значення представлені у відсотках (n / N) або в середньому ± стандартне відхилення (n) (мін, макс.).

^aПотрібно лікування.

^bP значення з двостороннього точного тесту Фішера.

АКШ = операція з аортокоронарного шунтування; ІХС = ішемічна хвороба серця; CVA = порушення мозкового кровообігу; NYHA = Асоціація кардіологів Нью-Йорка; PES - стент, який виділяє паклітаксел; PtCr-EES = стент з еверолімусовим покриттям із платини і хрому; ЗПА = захворювання периферичних артерій; TIA = мінуща ішемічна атака.

Антиагрегаційні препарати

Не було значних відмінностей між групами щодо використання антитромбоцитарних препаратів в будь-який момент часу (Таблиця III). Через 9 місяців майже всі пацієнти продовжили прийом подвійних антитромбоцитарних препаратів (98,4% PtCr-EES проти 98,9% PES; P = 0,65).

Ангіографічні результати

Відразу після процедури не було значних відмінностей між групами по ангіографічним показниками, включаючи мінімальний діаметр просвіту (MLD), середній діаметр просвіту, стеноз діаметра в процентах, різке збільшення і надмірне розтягнення (Таблиця IV). Однак через 9 місяців PtCr-EES значно перевершував PES для первинної кінцевої точки пізньої втрати стента в популяції, яка збирається лікуватися, з абсолютною різницею 0,29 мм між групами (рис.2 і таблиця IV). Крім того, через 9 місяців PtCr-EES також виявився значно переважаючим PES за всіма ангіографічними результатами, крім бінарного рестенозу, де він продемонстрував чисельно, але не значно нижчі показники (Таблиця IV). Мінімальний діаметр просвіту був збільшений

з 2,24 мм для PES до 2,52 мм для PtCr-EES, а відсоток стенозу діаметра зменшився з 22,20% для PES до 11,06% для PtCr-EES через 9 місяців (P < 0,001 для кожного порівняння).

Клінічні результати

Частота клінічних подій була низькою в обох групах при первинній кінцевій точці 9 місяців і істотно не розрізнялася між групами; ці результати зберігалися через 12 місяців (Таблиця V). Через 12 місяців у 1 пацієнта в групі PES був ІМ без зубця Q, пов'язаний з посудиною-мішенню, і у 1 пацієнта настала некардіальна смерть; У групі PtCr-EES протягом 12 місяців не було зареєстровано жодного захворювання або смертей. Реваскуляризація цільового осередку ураження спостерігалася у 3,9% (5/127) пацієнтів в групі PES в порівнянні з 2,2% (8/371) в групі PtCr-EES (P = 0,33). Реваскуляризація цільового осередку ураження спостерігалася у 3,9% (5/127) пацієнтів в групі PES в порівнянні з 2,2% (8/371) в групі PtCr-EES (P = 0,33). Частота реваскуляризації судин-мішеней нецільового поразки (TVR без TLR) була ідентична між групами через 1 рік (0,8% [1/127] PES проти 0,8% [3/371] PtCr-EES; P = 1,00), що призвело до загальної частоти реваскуляризації судин-мішеней склала 4,7% (6/127) в групі PES і 2,7% (10/371) в групі PtCr-EES (P = 0,26) через

Катетеризація і серцево-судинні втручання L-24-18-12-12 / ccd.

Опубліковано від імені Товариства серцево-судинної ангіографії і втручання

ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ

Згідно з оригіналом
Директор ЦМпакія А.
Директор Аксьонова О.В.



720 Гао та ін.

ТАБЛИЦЯ II. Початкові демографічні та клінічні характеристики			
	PES (W=127)	PtCr-EES (W = 373)	P value
Цільова судина поразки			
Передня низхідна гілка лівої вінцевої артерії	59.8% (76/127)	46.6% (174/373)	0.01
Ліва огинаюча артерія	12.6% (16/127)	17.2% (64/373)	0.23
Права коронарна артерія	27.6% (35/127)	36.2% (135/373)	0.08
Ліва головна коронарна артерія	0.0% (0/127)	0.0% (0/373)	Undef
Діаметр еталонної судини (мм) (мін, макс)	2.90±0.41(126) (1.64, 3.93)	2.86 ±0.49(371) (1.79, 4.45)	0.48
Мінімальний діаметр просвіту (мм) (мін, макс)	0.88 ±0.36(126) (0.12, 1.86)	0.91 ±0.40(371) (0.00, 2.15)	0.51
% Звууження просвіту (мін, макс)	69.74 ± 11.37(126) (45.10, 95.13)	68.61 ±12.00 (371) (34.75, 100.00)	0.36
Довжина поразки (мм) (мін, макс)	17.24±7.36(125) (5.57, 35.83)	15.89 ±6.81(372) (3.62, 35.29)	0.06
Тромб	0.8% (1/126)	2.2% (8/372)	0.46"
Звивистість	3.2% (4/126)	4.8% (18/372)	0.43
Кальцифікація	23.0% (29/126)	19.9% (74/372)	0.45
Повна оклюзія	1.6% (2/127)	1.3% (5/373)	1.00"
Модифікований ACC / АНА типу В2 або С	81.9% (104/127)	75.6% (282/373)	0.14
Попередня дилатація	97.6% (124/127)	97.6% (364/373)	1.00"
Постдилатація	66.9% (85/127)	68.1% (254/373)	0.81
Максимальний тиск габаритний (Атм) (мін, макс)	16.80 ±3.30(127) (10.00, 30.00)	16.98 ±3.44(373) (7.00, 28.00)	0.61
Стентів на пацієнта (мін, макс)	1.03 ±0.18 (1.00, 2.00)	1.03 ±0.20 (1.00, 3.00)	0.87
Імплантовано кілька стентів	3.1% (4/127)	3.2% (12/373)	1.00"
Загальна номінальна довжина імплантованого стента (досліджувані і недосліджені стенти), мм (мін, макс)	25.57 ± 9.62(127) (12.00, 66.00)	24.84 ±8.40(373) (12.00, 74.00)	0.41
Післяоперативний період перебування в лікарні (днів) (мін, макс)	3.40±2.49(127) (1.00, 18.00)	3.34 ±1.97(373) (1.00, 13.00)	0.77
Значення представлені у відсотках (n / N) або в середньому ± стандартне відхилення (n) (мін, макс).			
«Значення Р з точного двостороннього тесту Фішера.			
PES = стент, елюірується паклітаксел; PtCr-EES = стент з еверолімусовим покриттям із платини і хрому; Undef = невизначений.			

12 місяців. Через 1 рік в іншій групі тромбозів стента ARC не було (Таблиця V).

Один серйозний випадок кровотечі з верхніх відділів шлунково-кишкового тракту, який вважався, ймовірно, пов'язаний з антиагрегантною терапією, стався на 12-й день в групі PES. Дві інші серйозні кровотечі, які вважалися не пов'язаними з процедурою дослідження або антитромбоцитарною терапією, відбулися в групі PES: кровотеча з верхніх відділів шлунково-кишкового тракту в день 0 і смерть через крововилив в мозок в день 327. Одне серйозне кровотеча відбулося в групі PtCr-EES: субдуральна гематома вважається не пов'язаним з процедурою дослідження або антитромбоцитарною терапією на 325 день.

ОБГОВОРЕННЯ

Метою дослідження Platinum China було перевірити безпеку і ефективність PtCr-EES у китайських пацієнтів в порівнянні з раніше схваленим PES. У цьому дослідженні первинна кінцева точка пізньої втрати через 9 місяців була значно нижче з PtCr-EES, ніж з PES; крім того, 9-місячний процентний стеноз діаметра і мінімального діаметру просвіту були значно поліпшені за допомогою PtCr-EES в порівнянні з PES, що підтвердило ефективність стента PtCr-EES.

Через 1 рік частота клінічних подій була дуже низькою в кожній групі, без статистично значущих відмінностей між групами, хоча при використанні PtCr-EES в порівнянні з PES спостерігалася тенденція до зниження смертності та ІМ. Тромбозів стентів не спостерігалось ні в одній з груп лікування, що підтверджено незалежним рішенням Комітету з клінічними подіями, який додатково підтвердив безпеку оцінюваних стентів.

Ефективність стента PtCr-EES в випробуванні Platinum China вигідно відрізняється від результатів глобальних ключових випробувань Platinum WH і SV / LL [4,6,7]. Показники однорічної смертності та інфаркту міокарда з PtCr-EES в Platinum China є одними з найнижчих з тих, які спостерігалися як в рандомізованих, так і в загальних випробуваннях, які оцінюють PtCr-EES, які варіювалися від 0 до 2,7% для смертності та від 0 до 3,5. % для ІМ через 1 рік [4,9-12]. Навпаки, цільові показники реваскуляризації судин через 1 рік в Platinum China знаходяться в діапазоні 2,0-9,2%, про які повідомлялося в інших дослідженнях. Частота певних / ймовірних тромбозів стента ARC через 1 рік в цілому низька з цією платформою стента з тонкою стійкою, при цьому частота повідомляється від 0 до 0,6% серед усіх випробувань [4,9-12].

Катетеризація і серцево-судинні втручання DOI 10.1002 / ccd.

Опубліковано від імені Товариства серцево-судинної ангіографії і втручань (SCAI).

ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ
Директор Щипакін А.

Згідно з оригіналом
Директор Аксьонова О.В.



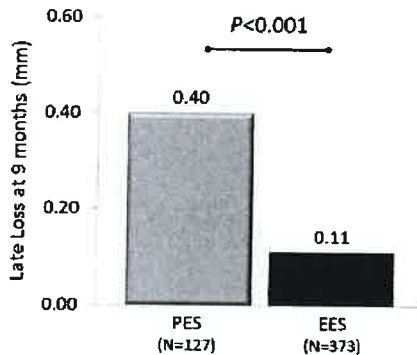
ТАБЛИЦЯ III. Використання антитромбоцитарних препаратів

	PES (N = 127)	PtCr-EES (N = 373)	P значення
ASA			
Попередній режим або ударна доза	99.2% (126/127)	100.0% (373/373)	0.25
Виписка з лікарні	98.4% (125/127)	99.7% (372/373)	0.16
30 днів	97.6% (124/127)	99.7% (372/373)	0.05
9 місяців	99.2% (126/127)	99.2% (368/371)	1.00
12 місяців	98.4% (124/126)	98.9% (367/371)	0.65
Клопидогрель			
Попередній режим або ударна доза	99.2% (126/127)	98.1% (366/373)	0.69
Виписка з лікарні	100.0% (127/127)	99.7% (372/373)	1.00
30 днів	100.0% (127/127)	99.2% (370/373)	0.57
9 місяців	99.2% (126/127)	99.7% (370/371)	0.45
12 місяців	89.7% (113/126)	88.9% (330/371)	0.82
ASA та Клопидогрель			
Попередній режим або ударна доза	98.4% (125/127)	98.1% (366/373)	1.00
Виписка з лікарні	98.4% (125/127)	99.5% (371/373)	0.27
30 днів	97.6% (124/127)	99.2% (370/373)	0.18
9 місяців	98.4% (125/127)	98.9% (367/371)	0.65
12 місяців	88.1% (111/126)	88.1% (327/371)	0.99

Значення вказані у відсотках (n / N). Жоден з пацієнтів не приймав прасурел або тиклопідин.

Значення P з двостороннього точного тесту Фішера.

ASA = ацетилсаліцилова кислота; PES = стент, який виділяє паклітаксел; PtCr-EES = стент з еверолімусовим покриттям із платини і хрому.



Пізніше падіння на 9 міс. (мм)

Рис. 2. Основний кінцевий показник - пізня втрата в 9 місяців. PES = стент, який виділяє паклітаксел; PtCr-EES = стент з еверолімусовим покриттям із платини і хрому.

Попередньо визначена 9-місячна кінцева ангиографічна точка в Platinum China забезпечує найбільшу проспективну ангиографічну оцінку, проведenu на сьогоднішній день з використанням стента PROMUS Element. Рівень пізніх втрат в стенті за 9 місяців $0,11 \pm 0,35$ мм для PtCr-EES в Platinum China узгоджується з показниками $0,17 \pm 0,25$ мм і $0,24 \pm 0,38$ мм, які спостерігаються в невеликих випробуваннях Platinum QCA і LONG-DES, відповідно, який проспективно

оцінив 9-місячні ангиографічні результати у 100 і 164 пацієнтів, яким було імплантовано стент PtCr-EES [5,12]. Мінімальний діаметр просвіту, відсоток стенозу діаметра і частота бінарного рестенозу також були подібними в цих дослідженнях [5,12], що підтверджує і розширює результати попередніх досліджень. Результати 9-місячної ангиографії Platinum China з PtCr-EES також схожі або краще, ніж ті, які спостерігалися з предикатом CoCr-EES в основному дослідженні SPIRIT III, в якому спостерігалася пізня втрата стента на $0,16 \pm 0,41$ мм через 8 місяців, а також мінімальний діаметр просвіту всередині стента $2,56 \pm 0,53$ мм, стеноз діаметра $5,9 \pm 16,4\%$ і частота бінарного рестенозу $2,3\%$ [13].

На відміну від дослідження Platinum WH, в дослідженні Platinum China порівнювали стент PtCr-EES зі стентів TAXUS Liberte PES, оскільки стент CoCr-EES Xience V ще не був схвалений для використання в Китаї на момент розробки дослідження. Безпека і ефективність стента PES були вперше продемонстровані в основних дослідженнях ATLAS Workhorse, Small Vessel і Long Lesion [14,15], а в наступних всесвітніх реєстрах Olympia і TAXUS Liberte стент оцінювався в реальних умовах. [16-18]. Ангиографічні результати через дев'ять місяців і клінічні результати через рік для стента PES з дослідження Platinum China аналогічні або краще, ніж результати, раніше повідомлені для цих досліджень, а також результати зі стентів PES у китайських пацієнтів з недавніх випробувань інших продуктів. в Китаї, які використовували TAXUS Liberte PES в якості компаратора [19,20], хоча слід зазначити, що розмір вибірки для стента PES в дослідженні Platinum China відносно невеликий.

Обмеження дослідження

Це дослідження має деякі важливі обмеження, які слід визнати. По-перше, одинарне просте сліпе дослідження означало, що дослідники були інформовані про призначення лікування, що потенційно могло сприяти зсуву між курсами лікування; проте все небажані явища і ангиографіческие вимірювання були незалежно підтверджені ЦВК і основний ангиографічної лабораторії, що повинно було мінімізувати будь-який подібний ефект щодо клінічних результатів. По-друге, в дослідженні не враховувалися клінічні кінцеві точки; тому до цих результатів слід ставитися з обережністю. По-третє, як описано вище, показники смертності та ІМ, що спостерігаються в Platinum China, низькі в порівнянні з аналогічними дослідженнями, і заниження даних може бути важливим міркуванням, хоча ми відзначаємо, що всі дані випробувань контролювалися на 100% і перевірялися на місці з зазначенням дати джерела. Нарешті, як і в більшості рандомізованих контрольованих досліджень, використання критеріїв включення і виключення збільшує ризик, що результати не можуть бути повністю узагальнені для пацієнтів, які спостерігалися в дослідженні клінічній практиці.

Матеріал, який використовується для цитування DCL 002 / ccd.
пропонує ідентифікатори версій, які використовуються (SCAI).

ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ

Директор Щинакін А.

Згідно з оригіналом

Директор Аксьонова



ТАБЛИЦЯ IV. Ангіографічні результати

	Постпроцедура			9 місяців		
	PES (N=127)	PtCr-EES (N = 373)	P значення	PES (N=127)	PtCr-EES (N = 373)	P значення
Мінімальний діаметр просвіту (мм)						
Всередині стента	2.65 ±0.42 (127)	2.64 ±0.40 (373)	0.76	2.24 ±0.57 (115)	2.52 ± 0.53 (329)	<0.001
Сегмент аналізу	2.34 ±0.48 (127)	2.32 ±0.47 (373)	0.60	2.07 ± 0.56 (115)	2.24 ±0.52 (329)	0.003
Середній діаметр просвіту (мм)						
Всередині стента	3.02±0.38 (127)	2.99 ±0.40 (373)	0.42	2.77±0.51 (115)	2.96 ±0.48 (329)	<0.001
% Звуження просвіту						
Всередині стента	8.47 ±8.67 (127)	7.02 ±8.13 (373)	0.09	22.20 ± 16.00 (115)	11.06 ± 13.86 (329)	<0.001
Сегмент аналізу	19.84±8.25 (127)	19.14 ±7.50 (373)	0.37	28.42 ± 14.92 (115)	21.51 ± 12.17 (329)	<0.001
Різне посилення (мм)						
Всередині стента	1.77 ±0.44 (126)	1.73 ±0.43 (371)	0.37	—	—	—
Сегмент аналізу	1.46 ±0.49 (126)	1.41 ±0.46 (371)	0.28	—	—	—
Перенапруження (%)	4.90 ±8.50 (126)	5.31 ±8.85 (371)	0.65	—	—	—
Пізня втрата (мм)						
Всередині стента	—	—	—	0.40 ±0.45 (115)	0.11 ±0.36 (329)	<0.001
У сегменті	—	—	—	0.27±0.45 (115)	0.06 ±0.36 (329)	<0.001
Бінарний рестеноз						
Всередині стента	—	—	—	5.2% (6/115)	2.1% (7/329)	0.11"
У сегменті	—	—	—	7.8% (9/115)	3.0% (10/329)	0.06"

Значення представлені у відсотках (n / N) або в середньому ± стандартне відхилення (/? (мін, макс.). Пізня втрата = після процедури мінус мінімальний діаметр просвіту після подальшого спостереження.
Значення *P з двостороннього точного тесту Фішера. PES = стент, який виділяє паклітаксел; PtCr-EES = стент з еверолімусовим покриттям із платини і хрому.

ТАБЛИЦЯ V. Основні клінічні події

	9 місяців			1 рік		
	PES (N= 127)	PtCr-EES (N = 373)	P значення	PES (W = 127)	PtCr-EES (N = 373)	P значення
Вся смерть, MI, TVR	4.0% (5/125)	2.7% (10/371)	0.55	5.5% (7/127)	2.7% (10/371)	0.16
Вся смерть або MI	0.8% (1/125)	0% (0/371)	0.25	1.6% (2/127)	0% (0/371)	0.06
Вся смерть	0% (0/125)	0% (0/371)	Undef	0.8% (1/127)	0% (0/371)	0.26
Серцева смерть	0% (0/125)	0% (0/371)	Undef	0% (0/127)	0% (0/371)	Undef
Несерцева смерть	0% (0/125)	0% (0/371)	Undef	0.8% (1/127)	0% (0/371)	0.26
IM	0.8% (1/125)	0% (0/371)	0.25	0.8% (1/127)	0% (0/371)	0.26
Q-хвиля IM	0% (0/125)	0% (0/371)	Undef	0% (0/127)	0% (0/371)	Undef
Не Q-хвиля IM	0.8% (1/125)	0% (0/371)	0.26	0.8% (1/125)	0% (0/371)	0.26
Цільовий судод	0.8% (1/125)	0% (0/371)	0.26	0.8% (1/125)	0% (0/371)	0.26
Не цільовий судод	0% (0/125)	0% (0/371)	Undef	0% (0/127)	0% (0/371)	Undef
TVR, в цілому	4.0% (5/125)	2.7% (10/371)	0.55	4.7% (6/127)	2.7% (10/371)	0.26
TLR, в цілому	4.0% (5/125)	2.2% (8/371)	0.33	3.9% (5/127)	2.2% (8/371)	0.33
Не-TLR TVR, в цілому	0% (0/125)	0.8% (3/371)	0.58	0.8% (1/127)	0.8% (3/371)	1.00
Tif	4.0% (5/125)	2.2% (8/371)	0.33	4.0% (5/126)	2.2% (8/371)	0.33
Tvf	4.0% (5/125)	2.7% (10/371)	0.55	4.8% (6/126)	2.7% (10/371)	0.25
Серцева смерть або IM	0.8% (1/125)	0% (0/371)	0.25	0.8% (1/126)	0% (0/371)	0.25
Тромбоз стента ARC						
Певний	0% (0/125)	0% (0/371)	Undef	0% (0/126)	0% (0/371)	Undef
Ймовірний	0.0% (0/125)	0.0% (0/371)	Undef	0% (0/126)	0% (0/371)	Undef
Можливий	0.0% (0/125)	0.0% (0/371)	Undef	0% (0/126)	0% (0/371)	Undef

Значення вказані у відсотках (n / N).
Значення P з двостороннього точного тесту Фішера.
ARC = Консорціум академічних досліджень; IM = інфаркт міокарда; Hi-TLR TVR = реваскуляризація судини-мішені нецільового ураження; PES = стент, який виділяє паклітаксел; PtCr-EES = стент з еверолімусовим покриттям із платини і хрому; TLF = неефективність цільового ураження (визначається як будь-яка реваскуляризація цільового ураження, викликана ішемією, IM, пов'язаний з цільовим посудиною, або серцева смерть, пов'язана з цільовим посудиною); TLR = реваскуляризація цільового осередку ураження; TVF = відмову цільового судини (визначається як будь-яка реваскуляризація цільового судини, викликана ішемією, M1, пов'язаний з цільовим посудиною, або серцева смерть, пов'язана з цільовим посудиною); TVR = реваскуляризація цільового судини; Undef = невизначений

ВИСНОВКИ

Елемент PROMUS PtCr-EES перевершив TAXUS Liberté PES по первинній кінцевій точці пізньої втрати через 9 місяців (P <0.001). Крім того, при

Катетеризація і серцево-судинні втручання DOI 10.1002 / ccd.

Опубліковано від імені Товариства серцево-судинної ангіографії і втручання (SCAI).

ЗГІДНО З ОРІГІНАЛОМ

Директор

Застосування PtCr-EES в порівнянні з PES значно покращило 9-місячний процентний діаметр просвіту і мінімальний діаметр просвіту. Найважливіших подій була дуже низькою в обох групах і через 9 місяців так і через 1 рік, при цьому не було значущої різниці.

Згідно з оригіналом
Директор Аксьонова О.В.



серцевої смерті або тромбозу стента. Тривалість клінічного спостереження - 2 роки.

ПОДЯКИ

Автори дякують всі центри, які беруть участь в дослідженні PLATINUM China (Додаток). Крім того, автори дякують Biki M. Хюл, PhD (Boston Scientific Corporation) за допомогу в підготовці рукопису, і Джан Хуан, MS (Boston Scientific Corporation), за статистичний аналіз.

ПОСИЛАННЯ

1. Фарб А., Джон М., Акампадо Е., Колоджей Ф. Д., Прескотт М. Ф., Вірмани Р. Оральний еверолімус пригнічує ріст неопітими всередині стента. Циркуляція 2002; 106: 2379-2384.
2. О'Брайен Б.Дж., Стінсон Дж.С., Ларсен С.Р., Еппіхімер М.Дж., Керролл В.М. Платиново-хромова сталь для серцево-судинних стентів. Біоматеріали 2010 року; 31: 3755-3761.
3. Мероун І.Б., Ноад Р., Гарсія Е. Дж., Мередіт І., Платформа стента з платиново-хромовим елементом: від сплаву до дизайну і клінічної практики. Розш. теор. 2010 року; 27: 129-141.
4. Стоун Г.В., Тейрштайн П.С., Мередіт І.Т., Фарах Б., Дюбу С.Л., Фельдман Р.Л., Денс Дж., Хагівара Н., Аллоко Д.Д., Докінз К.Д. Проспективних рандомізованих оцінка нового коронарного стента, що виділяє еверолімус: PLATINUM (проспективне, рандомізоване, багатоцентрове дослідження для оцінки системи коронарного стента з еверолімусом на елементі PROMUS) для лікування до двох коронарних артерій de novo. ураження артерій) проба. Дж. Ам Колл кардіоло 2011 року; 57: 1700-1708.
5. Мередіт І.Т., Уйтбоум Р., Скотт Д., Ель-Джек С., Замбахарі Р., Стоун Г.В., Тейрштайн П.С., Старзік Р.М., Аллоко Д.Д., Докінз К.Д. PLATINUM QCA: проспективне багатоцентрове дослідження з оцінки клінічних, ангіографічних і внутрішньосудинних результатів ультразвукового дослідження з використанням нового стента PROMUS з еверолімусовим покриттям із платини і хрому з тонкої розпіркою при коронарних стенозах de novo. Євроінтервенція 2011 року; 7: 84-90.
6. Мередіт І., Тейрштайн П.С., Стоун Дж., Манн Т., Рабинович А.С., Лі Т.К., Керейакес Д.Д., Керрі Д., Кеннон Л., Аллоко Д., Докінз К. Випробування малих суден PLATINUM: оцінка нової платинової стійки з тонкої розпіркою. хромований стент з еверолімусним покриттям малого судини PROMUS element [PLR анотація 157]. EuroIntervention 2011 року; 7: M157.
7. Тейрштайн П.С., Стоун Г.В., Мередіт І.Т., Манн Т., помпи В.Дж., Кеннон Л.А., Муні М.Р., Сайто С., Аллоко Д.Д., Докінз К.Д. Платиновий стент з еверолімусом з хрому при ураженні довгих коронарних артерій [JACC abstract TCT-240], J Am Coll Cardiol 2011 року; 58: B65.
8. Попма Дж., Альмонкайд А., Керкяк Д., Мередіт І., Тейрштайн П., Аллоко Д., Даукінс С., Стоун Г. Дизайн стента впливає на геометричну деформацію судин після стентування коронарної артерії при ураженнях з серйозними кутами: Ангіографічний ознака аналіз дослідження PLATINUM. Документ представлений на наукових сесіях Американського коледжу кардіології, 2013 р.; 9-11 березня 2013 року, 2013 р.; Сан-Франциско, Каліфорнія, США.
9. Пак К.В., Кан Ш., Кан Х. Дж., Ку Б.К., Пак Бі, Ча К.С., Рю Дж.Й., Чон Х.К., Шин Е.С., Про ДжХ, Чжон М.Х., Кім С., Хван К.К., Юн ДжХ, Лі Сі, Пак ТН, Moon KW, Кван Х.М., Хур С.Х., Рю Дж.К., Лі Б.Р., Пак Й.В., Че І.Х., Кім Х.С. Рандомізоване порівняння стента з еверолімусом на основі платини і хрому і стента з зотаролімусом на основі кобальту і хрому у всіх пацієнтів, які отримують черезшкірне коронарне втручання (HOST-ASSURE): рандомізоване контрольоване дослідження не менш ефективності. J Am Coll Cardiol 2014; 63: 2805-2816.

10. Морено Р., Томас М.Р., Біркемейер Р., Швіммбек П., Лєгран В., Бріґуорі С., Вемер Н., Брамучі Е., Унгі І., Річард Дж., Андервуд П., Докінз Д. Річні результати у 1010 неочібанного пацієнтів, які отримували PROMUS стент з еверолімусовим покриттям: багатоденне європейське дослідження після затвердження елементу PROMUS Element. Євроінтервенція. 2015 30 січня. Пії: 20140315-01. DOI: 10.4244 / EIJY15M01_07. [Ерб перед друком]
11. Верхей С., Мередіт І., Вайсман Н. Дж., Барраган П., Скотт Д., Вальдес Хаваррі М., Вест Н., Кельбек Х., Вігбоун Р., Волтерс Д., Кубіка Дж., Аллоко Д., Довкінс К.. Шестимісячний VCU31 і 12 місяців клінічних результатів в дослідженні EVOLVE FHU: рандомізованих оцінка нового стента з еверолімусним покриттям, покритим біорассасиваючим полімером. Документи представлені на: Європейському паризькому курсі реваскуляризації, 2012 р.; 15-18 травня 2012 р 2012 р.; Париж, Франція.
12. Лі Дж.Й., Пак Д. У., Кім Й.Х., Ан Дж.М., Кім В.Дж., Кан С.Дж., Лі С.В., Лі К.В., Пак С.В., Юн С.К., Ян Т.Х., Лі Б.К., Лі Н.Х., Ян Дж.Й., Шин В.Й., Пак Х.С., Кім Х.С., Хур С.Х., Лі С.Й., Пак Дж.С., Чхе Й.С., Лі С.Ю., Чер Х.Ч., Пак С.Дж. Порівняння стентів з біолімумом A9 (nabori) і еверолімумом (promus element) у пацієнтів з ушкодженнями довгих коронарних артерій de novo: рандомізоване дослідження V стентів з довгим лікарським покриттям. Circ Cardiovasc Interv 2014; 27: 399-407.
13. Стоун Г. В., Мідей М., Ньюман В., Санс М., Херміллер Дж. Б., Вільямс Дж., Фархат Н., Махаффі К. В., Катліп Д. Є., Фіджералд П. Дж., Суд П., Су Х., Ланські А.Дж. Порівняння стента з еверолімумом і стента з паклітакселом у пацієнтів з ішемічною хворобою серця: рандомізоване дослідження. JAMA 2008; 299: 1903-1913.
14. Турко М.А., Ормістон Дж. А., Попма Дж. Дж., Мандино Л., О'Шонессі К. Д., Манн Т., МакГаррі Т.Ф., Бу Сі Джей, Чан С., Вебстер М. В., Хол Дж. Дж., Мішель Дж. Дж., Кеннон Л. А., Берні Д. С., Корліан Дж. Полімер стент TAXUS liberte на основі паклітаксела при новоутвореннях: основне випробування TAXUS ATLAS. Дж. Ам Колл кардіологія 2007; 49: 1676-1683.
15. Турко М., Ормістон Дж. А., Попма Дж. Дж., Хол Дж. Дж., Манн Т., Кеннон Л. А., Вебстер М. В. I., Мішель Дж. Дж., О'Шонессі С.Д., МакГаррі Т.Ф., Мандино Л., Докінз К.Д., Берні Д.С. Зниження ризику рестенозу в дрібних судинах і зниження ризику інфаркту міокарда при протяжних ураженнях з новим стентом TAXUS Liberte з тонкої розпіркою: результати за один рік за програмою TAXUS ATLAS. J Am Coll Cardiol Interv. 2008; 1: 699-709.
16. Ахмед У.Х., Замбахарі Р., Ар-Рашдан І., Аль-Наїмі А., Саїд Ф.А., Маскіолі С. Річні результати застосування стента Taxus Liberte в реальному світі: реєстр Taxus Olympia (фаза I). J Interv Cardiol 2008; 21: 512-518.
17. Ахмед WH, Мендіз О.А., Томас MR. Моделі використання та річні результати зі стентів TAXUS Liberte: результати реєстру TAXUS OLYMPIA. Катетер Cardiovasc Interv 2011 року; 77: 979-992.
18. Лі Дппр, Гірі К., Карр Дж., Баран К.В., Хассель Д., Вінтерс К.Дж., Крістен Т., Докінз К.Д., Гарратт, К.М. Первинні кінцеві результати дослідження TAXUS Liberte Post Approval Study. TCT-167. Стаття представлена на веб-сайтах: Transcatheter Cardiovascular Therapeutics; 29 жовтня 2013 року, 2013 р.; Сан-Франциско, Каліфорнія, США.
19. Сю Б., Гао Р., Ванг Дж., Янг Я., Шен С., Ліу Б., Шен Ф., Лі Ц., Хан Й., Фу Г., Джао Й., Ге Дж.. Перспективне багатоденне рандомізоване дослідження балона, покритого паклітакселом, в порівнянні з стентів, що виділяють паклітаксел для лікування рестенозу стента в стенті з лікарським покриттям: результати дослідження PEPCAD China ISR. JACC Cardiovasc Interv 2014; 7(1): 10-18.
20. Сю Б., Янг Я., Янг Ц., Ду Ц., Венг С., Гуань С., Ліу Б., Шен Ф., Хан Й., Фу Г., Джао Й., Ге Дж.. Перспективне багатоденне рандомізоване дослідження балона, покритого паклітакселом, в порівнянні з стентів, що виділяють паклітаксел для лікування рестенозу стента в стенті з лікарським покриттям: результати дослідження PEPCAD China ISR. JACC Cardiovasc Interv 2014; 7(1): 10-18.

Катетеризація і серцево-удинні захворювання (DOI: 10.1016/j.ccd.2014.05.001)
 © 2014 Товариства серцево-удинної медицини та катетеризації (ACC/AHA)

Опубліковано від імені Товариства серця (Українська асоціація кардіологів (UACI)).

Згідно з оригіналом

Директор Аксьонова О.В.

EXPEDITED PUBLICATION

A Prospective, Randomized Evaluation of a Novel Everolimus-Eluting Coronary Stent

The PLATINUM (A Prospective, Randomized, Multicenter Trial to Assess an Everolimus-Eluting Coronary Stent System [PROMUS Element] for the Treatment of up to Two De Novo Coronary Artery Lesions) Trial

Gregg W. Stone, MD,* Paul S. Teirstein, MD,† Ian T. Meredith, MBBS, PhD,‡ Bruno Farah, MD,§ Christophe L. Dubois, MD, PhD,|| Robert L. Feldman, MD,¶ Joseph Dens, MD, PhD,# Nobuhisa Hagiwara, MD,** Dominic J. Allocco, MD,†† Keith D. Dawkins, MD,†† for the PLATINUM Trial Investigators

New York, New York; La Jolla, California; Clayton, Victoria, Australia; Toulouse, France; Leuven and Genk, Belgium; Ocala, Florida; Tokyo, Japan; and Natick, Massachusetts

Objectives

We sought to evaluate the clinical outcomes with a novel platinum chromium everolimus-eluting stent (PtCr-EES) compared with a predicate cobalt chromium everolimus-eluting stent (CoCr-EES) in patients undergoing percutaneous coronary intervention (PCI).

Background

Randomized trials have demonstrated an excellent safety and efficacy profile for the CoCr-EES. The PtCr-EES uses the identical antiproliferative agent and polymer but with a novel platinum chromium scaffold designed for enhanced deliverability, vessel conformability, side-branch access, radiopacity, radial strength, and fracture resistance.

Methods

A total of 1,530 patients undergoing PCI of 1 or 2 de novo native lesions were randomized at 132 worldwide sites to CoCr-EES (n = 762) or PtCr-EES (n = 768). The primary endpoint was the 12-month rate of target lesion failure (TLF), the composite of target vessel-related cardiac death, target vessel-related myocardial infarction (MI), or ischemia-driven target lesion revascularization (TLR) in the per-protocol population (patients who received ≥ 1 assigned study stent), powered for noninferiority.

Results

The 12-month rate of TLF in the per-protocol population occurred in 2.9% versus 3.4% of patients assigned to CoCr-EES versus PtCr-EES, respectively (difference: 0.5%, 95% confidence interval: -1.3% to 2.3% , $p_{\text{noninferiority}} = 0.001$, $p_{\text{superiority}} = 0.60$). By intention-to-treat, there were no significant differences between CoCr-EES and PtCr-EES in the 12-month rates of TLF (3.2% vs. 3.5%, $p = 0.72$), cardiac death or MI (2.5% vs. 2.0%, $p = 0.56$), TLR (1.9% vs. 1.9%, $p = 0.96$), or Academic Research Consortium definite or probable stent thrombosis (0.4% vs. 0.4%, $p = 1.00$).

Conclusions

In this large-scale, prospective, single-blind randomized trial, a novel PtCr-EES was noninferior to the predicate CoCr-EES for TLF, with nonsignificant differences in measures of safety and efficacy through 12-month follow-up after PCI. (A Prospective, Randomized, Multicenter Trial to Assess an Everolimus-Eluting Coronary Stent System [PROMUS Element] for the Treatment of up to Two De Novo Coronary Artery Lesions: NCT00823212) (J Am Coll Cardiol 2011;57:1700-8) © 2011 by the American College of Cardiology Foundation

From the *Columbia University Medical Center/New York-Presbyterian Hospital and the Cardiovascular Research Foundation, New York, New York; †Cedars-Sinai Medical Center, Division of Cardiovascular Diseases, La Jolla, California; ‡MonashHEART, Southern Health, Monash Medical Centre, Clayton, Victoria, Australia; §Olivier Pasteur, Toulouse, France; ||UZ Gasthuisberg, Leuven, Belgium; ¶Munroe Regional Medical Center, Ocala, Florida; #Ziekenhuis Oost Limburg, Genk, Belgium; **Tokyo Women's Medical University Hospital, Shinjuku, Tokyo, Japan; and ††Boston Scientific Corporation, Natick, Massachusetts. A complete list of the study organization and participating sites and investigators from the PLATINUM trial may be found in the Online Appendix. Dr. Stone reports serving on the scientific advisory boards for and receiving honoraria from Boston Scientific and Abbott Vascular and is

a consultant to Medtronic. Dr. Teirstein reports serving on the scientific advisory boards for and receiving honoraria from Boston Scientific, Abbott Vascular, Cordis, and Medtronic. Dr. Meredith reports serving on the scientific advisory boards for and receiving honoraria from Boston Scientific and Abbott Vascular. Dr. Farah reports serving on the scientific advisory board for Boston Scientific. Dr. Dubois reports serving on the scientific advisory board for and receiving honoraria from Boston Scientific. Dr. Feldman reports serving on the scientific advisory board for and receiving honoraria from Boston Scientific. Dr. Dens reports serving on the scientific advisory board for and receiving honoraria from Boston Scientific. Dr. Hagiwara reports serving on the scientific advisory board for and receiving honoraria from Boston Scientific. Dr. Allocco and Dawkins report being full-time employees of Boston Scientific. All other authors have reported that they have no potential conflicts of interest. Manuscript received February 14, 2011; revised manuscript received March 14, 2011; accepted March 14, 2011.

Згідно з оригіналом
Директор Шинякін А.
Директор Аксьонова О.В.



Since the introduction of first-generation drug-eluting stents (DES), advances in stent technology have continued to improve the clinical outcomes for patients undergoing percutaneous coronary intervention (PCI). Specifically, the cobalt chromium everolimus-eluting stent (CoCr-EES) (manufactured as XIENCE V by Abbott Vascular, Santa Clara, California, also distributed as PROMUS by Boston Scientific, Natick, Massachusetts) has been shown in a series of randomized trials to reduce the rates of angiographic and clinical restenosis, myocardial infarction (MI), and stent thrombosis compared with a widely used paclitaxel-eluting stent (1–4). Recently, a novel stent based on a new metal alloy has been developed, the platinum chromium everolimus-eluting stent (PtCr-EES) (manufactured as PROMUS Element by Boston Scientific) (5,6), which uses the same durable, biocompatible, inert fluorocopolymer and antiproliferative agent (7) as the predicate CoCr-EES but with a modified scaffold designed to provide improved deliverability, vessel conformability, side-branch access, radiopacity, radial strength, and fracture resistance (Fig. 1, Table 1). The PtCr-EES and CoCr-EES provide comparable everolimus release kinetics, arterial tissue levels, and vascular responses in a noninjured porcine coronary artery model (8). The vascular responses to the PtCr-EES were assessed in 73 patients in whom follow-up angiography at 9 months was performed after PCI of a single coronary lesion with reference vessel diameter (RVD) ≥ 2.5 to ≤ 4.25 mm and lesion length ≤ 24 mm (9). The angiographic in-stent late loss was 0.17 ± 0.25 mm, similar to that previously reported with the CoCr-EES in the SPIRIT First trial (A Clinical Evaluation of an Investigational Device. The Abbott XIENCE V Everolimus Eluting Coronary Stent System in the Treatment of Patients With de Novo Native Coronary Artery Lesions) (0.10 ± 0.21 mm at 6 months and 0.24 ± 0.27 mm at 1 year), the SPIRIT II trial (0.11 ± 0.27 mm at 6 months), and the SPIRIT III trial (0.16 ± 0.41 mm at 8 months) (3,4,10,11). By intravascular ultrasound, the percentage volume obstruction with PtCr-EES at 9-month follow-up was $7.2 \pm 6.2\%$, also comparable to that reported with the CoCr-EES ($8.0 \pm 10.4\%$ and $10 \pm 7\%$ at 6 and 12 months, respectively, from the SPIRIT First trial; $2.5 \pm 4.7\%$ at 6 months in the SPIRIT II trial, and $6.9 \pm 6.4\%$ at 8 months in the SPIRIT III trial) (1,2,10,11).

To further assess the clinical safety and efficacy of the PtCr-EES, we performed the PLATINUM (A Prospective, Randomized, Multicenter Trial to Assess an Everolimus-Eluting Coronary Stent System [PROMUS Element] in the Treatment of up to Two De Novo Coronary Artery Lesions), a large-scale, international, multicenter, double-blind, single-blind randomized trial in which the PtCr-EES was compared with the CoCr-EES in patients undergoing PCI. The present report describes the principal analyses from the pivotal PLATINUM trial.

Methods

Enrollment criteria. Patients ≥ 18 years of age with stable or unstable angina pectoris or documented silent ischemia were considered for enrollment. Patients requiring PCI during the index procedure of 1 or 2 de novo native coronary artery target lesions with RVD 2.5 to 4.25 mm, lesion length ≤ 24 mm, and diameter stenosis $\geq 50\%$ to $<100\%$ with Thrombolysis In Myocardial Infarction flow grade 2 or 3 (by visual estimate) were eligible for inclusion. If only 1 target lesion was to be randomized, an additional nontarget lesion in a different vessel could be treated before the target lesion, and the patient would still qualify as long as PCI of the nonstudy lesion was angiographically successful and uncomplicated. Principal clinical exclusion criteria were acute or recent MI; left ventricular ejection fraction (LVEF) $<30\%$; prior or planned organ transplant; recent or scheduled chemotherapy; autoimmune disease or use of immunosuppressive therapy; platelet count $<100,000$ or $>700,000$ cells/mm³; white blood cell count $<3,000$ cells/mm³; liver disease, estimated creatinine clearance <50 ml/min (Cockcroft-Gault formula), or need for dialysis; active peptic ulcer or gastrointestinal bleeding, bleeding diathesis or coagulopathy, warfarin use, or will refuse blood transfusions; stroke or transient ischemic attack within 6 months or any permanent neurologic defect; target vessel treatment with atherectomy, laser, or cutting balloon before stent placement; any planned PCI or coronary artery bypass graft after the index procedure (lesions in nonstudy target vessels could have been treated >24 h before randomization); previous treatment with intracoronary brachytherapy; known allergy to any of the components of the study stent or study medications that could not be adequately pre-medicated; comorbidity that might reduce life expectancy to <24 months; participation in another investigational drug or device trial that has not reached its primary endpoint; and inability or unwillingness to comply with all protocol-required procedures. Additional exclusion criteria included: lesion location in a bifurcation, ostial or left main location or in a vessel <2.5 mm in diameter by visual estimate or <2.0 mm by intravascular ultrasound; excessive tortuosity, a lesion proximal to or within the lesion; or a lesion proximal to the target vessel. The study was approved by the local

Abbreviations and Acronyms

ARC	= Academic Research Consortium
CI	= confidence interval
CK-MB	= creatine kinase-myocardial band
CoCr-EES	= cobalt chromium everolimus-eluting stent
DES	= drug-eluting stent(s)
ITT	= intention-to-treat
MI	= myocardial infarction
PCI	= percutaneous coronary intervention
PtCr-EES	= platinum chromium everolimus-eluting stent
RVD	= reference vessel diameter
TLF	= target lesion failure
TLR	= target lesion revascularization
TVR	= target vessel revascularization

Згідно з оригіналом

Директор Щипакін А.В.

Згідно з оригіналом

Директор Аксьонова О.В.



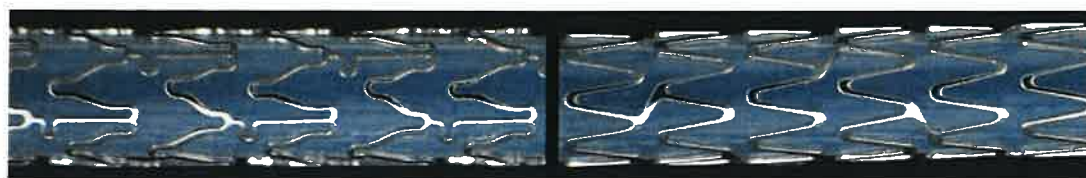


Figure 1 Photograph of CoCr-EES and PtCr-EES

Photograph of the PROMUS cobalt chromium everolimus-eluting stent (CoCr-EES) (left) and the PROMUS Element platinum chromium everolimus-eluting stent (PtCr-EES) (right) (Boston Scientific, Natick, Massachusetts). Both stents are 3.0 mm in diameter. See text for details.

tional review board or ethics committee at each participating center, and all eligible patients signed informed written consent.

Protocol. After successful target lesion pre-dilation, randomization was performed with an automated computerized system in randomly permuted blocks of 2 or 4 patients. Patients were randomized in 1:1 ratio to PtCr-EES or

CoCr-EES, stratified by the presence or absence of medically treated diabetes mellitus, by the intent to treat 1 versus 2 target lesions, and by study site. Patients were considered enrolled upon randomization. Both stent types were available in diameters of 2.5 to 4.0 mm; available lengths were 12, 20, and 28 mm for PtCr-EES and 12, 18, and 28 mm for CoCr-EES. The operator performing the procedure was not blinded to the study stent, but patients and hospital caregivers remained blinded.

The PCI was performed with unfractionated heparin, enoxaparin, or bivalirudin as per local practice, and glycoprotein IIb/IIIa inhibitors were permitted per investigator discretion. Loading doses of aspirin (≥ 300 mg p.o. recommended) and clopidogrel (≥ 300 mg p.o. required) were required in patients not taking these medications ≥ 72 h before the index procedure. Post-PCI daily aspirin was required indefinitely, with 162 to 325 mg p.o. daily recommended for at least the first 6 months and 75 to 162 mg p.o. daily thereafter. Clopidogrel 75 mg p.o. daily was required for at least 6 months after stent placement in all patients and for at least 12 months in those not at high risk of bleeding. Ticlopidine was allowed in patients intolerant of clopidogrel, and prasugrel was permitted in non-U.S. sites in accordance with approved country-specific labeling.

After hospital discharge, clinical follow-up was scheduled for 1 month and 6, 12, and 18 months and then annually from 2 to 5 years. Repeat angiographic follow-up was performed only for clinical indications. The primary endpoint was assessed at 1 year, the timing of the present report.

Data management. Study monitors verified all case report form data on-site. An independent Clinical Events Committee (CEC) blinded to study stent assignment adjudicated all death, MI, target vessel revascularization (TVR), and stent thrombosis events. An independent Data Safety and Monitoring Committee evaluated all reported and adjudicated adverse events at regular intervals. All angiographic data were analyzed by an independent core laboratory. All data are provided in the Online Appendix. **Endpoints and definitions.** The primary endpoint was the 12-month rate of target lesion failure (TLF), defined as the

Table 1 Comparison of Cobalt Chromium and Platinum Chromium Everolimus-Eluting Stents

Parameter	CoCr-EES	PtCr-EES
Drug	Everolimus	Everolimus
Polymer	PBMA and PVDF-HFP*	PBMA and PVDF-HFP*
Polymer thickness (μm)	7	7
Metal composition (%)	Cobalt Chromium (L605)	Platinum Chromium
Iron	3.0 max	37†
Platinum	0	33
Cobalt	52†	0
Chromium	20	18
Nickel	10	9
Tungsten	15	0
Molybdenum	0	2.63
Manganese	1.50	≤ 0.05 max
Strut width (μm)	91	86
Strut thickness (μm)	81	81
Nominal balloon pressure (atm)	9	12
Balloon rated burst pressure (atm)	16	18
Surface/artery ratio (%)‡§	13.7	15.1
Scaffolding (mm) ¶	1.07	0.91
Radial strength (N/mm)§	0.14	0.23
Stent recoil (%)§	4.6	3.6
Conformability (N-mm)§#	0.30	0.09
Radiopacity/density (g/cm ³)	9.1	9.9
Trackability (g-cm catheter)**	158	133

Data are for 3.0-mm stents. *Primer layer is poly (n-butyl methacrylate) (PBMA); drug matrix layer is poly (vinylidene fluoride-co-hexafluoropropylene) (PVDF-HFP). †Balance value calculated from nominal values of other elements. Elements listed as maximums (max) are taken at midpoint for this calculation. ‡Percentage of artery wall area covered by the outer surface area of the stent. §n = 15 for platinum chromium everolimus-eluting stent (PtCr-EES); n = 10 for cobalt chromium everolimus-eluting stent (CoCr-EES). #Average of the largest circle to fit in each cell. ¶n = 5 for PtCr-EES; n = 10 for CoCr-EES. #Conformability, a measure of the bending moment of the stent, describes ability of a stent to match the natural curvature of a vessel without causing vessel straightening; a lower value reflects better conformability. **16-mm PtCr-EES and 28-mm CoCr-EES, n = 10/group; assessed by measuring the amount of work required to pass the device through a tortuous artery model; a lower value (less work) indicates better trackability.

N/mm = Newtons/millimeter; N-mm = Newton millimeters.

Директор Аксёнова О.В.

composite of cardiac death (any death other than those confirmed to have a noncardiac cause) related to the target vessel, MI related to the target vessel, or ischemia-driven target lesion revascularization (TLR). Myocardial infarction was defined as: 1) the development of new Q waves in ≥ 2 leads lasting ≥ 0.04 s with creatine kinase-myocardial band (CK-MB) or troponin levels elevated above normal; or 2) in the absence of new Q waves, elevation of total CK levels $>3\times$ normal (peri-PCI) or $>2\times$ normal (spontaneous) with elevated CK-MB, or troponin $>3\times$ normal (peri-PCI) or $>2\times$ normal (spontaneous) plus at least 1 of the following: 1) electrocardiographic changes indicative of new ischemia (new ST-T changes or left bundle branch block); 2) imaging evidence of new loss of viable myocardium; or 3) new regional wall motion abnormality. Similar criteria were required for the diagnosis of MI after coronary artery bypass graft surgery, with a CK-MB or troponin threshold of $>5\times$ normal. Ischemia-driven TLR or TVR was defined as revascularization of the target lesion or vessel with the stenosis $\geq 50\%$ by quantitative coronary angiography if associated with clinical or functional ischemia (ischemic symptoms, electrocardiographic changes, or positive functional study), or stenosis $\geq 70\%$ by quantitative coronary angiography without documented ischemia. Additional clinical endpoints included target vessel failure (defined as the composite of cardiac death, MI, or ischemia-driven TVR); the components of TLF and target vessel failure; stent thrombosis defined according to the definite or probable Academic Research Consortium (ARC) criteria (12), subclassified as acute (<24 h), subacute (24 h to 30 days), and late (>30 days to 1 year); technical success (successful delivery and deployment of the study stent to the target vessel, without balloon rupture or stent embolization); and clinical procedural success (visually assessed lesion diameter stenosis $<30\%$ with Thrombolysis In Myocardial Infarction flow grade 3, without in-hospital MI, TVR, or cardiac death).

Sample size determination and statistical methods. The randomized trial was powered for noninferiority testing of PtCr-EES compared with CoCr-EES for the primary endpoint of 12-month TLF. A 2-group Farrington-Manning test was used to test the 1-sided hypothesis of noninferiority in differences with a noninferiority margin (delta) of 3.5%. A p value <0.05 would indicate noninferiority of PtCr-EES and would correspond to the upper limit of the 1-sided 95% confidence interval (CI) of the difference not exceeding 3.5%. The trial had 89% power to demonstrate noninferiority for TLF (accounting for an expected 1-year attrition rate of 5%), assuming a 1-year TLF rate of 5.5% for both stents (on the basis of data available at the time of study design for CoCr-EES from the SPIRIT II and III trials [1,2]), with 766 patients enrolled/treatment group.

Treatment groups were compared with a 2-sided chi-square or Fisher exact test for categorical variables and Student t test for continuous variables. The Kaplan-Meier

product-limit method was used to estimate event rates for time-to-event outcomes; data were compared with the log-rank test. The primary endpoint was pre-specified to be tested in the per-protocol population (patients receiving 1 or more assigned study stents). All endpoints were also analyzed in the intention-to-treat (ITT) population (including all patients who underwent randomization, regardless of treatment actually received). All statistical analyses were done with SAS software (version 8.2 or above, SAS Institute, Inc., Cary, North Carolina).

Results

Patient characteristics and procedural outcomes. Between January 27, 2009 and September 4, 2009, 1,530 patients were enrolled at 132 sites in the United States ($n = 788$), European Union ($n = 562$), Japan ($n = 124$), and other Asia Pacific countries ($n = 56$), and were randomized to CoCr-EES ($n = 762$) or PtCr-EES ($n = 768$). The baseline clinical and angiographic features of the randomized study groups were well-matched (Table 2). Mean patient age was 63.5 years, 28.6% were women, 23.5% had medically treated diabetes, and 24.4% presented with unstable angina. Multiple target lesions were treated in 10.7% of patients. The mean lesion RVD was 2.65 mm, and mean lesion length was 12.7 mm. Procedural and angiographic outcomes were also similar between the groups (Table 3), although slightly more CoCr-EES than PtCr-EES were used per lesion, and the maximum dilation pressure was higher for PtCr-EES. Nonetheless, angiographic acute gain and post-PCI target lesion luminal measures were not significantly different between the 2 stent types.

Among patients randomized to CoCr-EES and PtCr-EES, technical success was achieved in 98.8% and 99.4% of patients, respectively ($p = 0.14$), and clinical procedural success was achieved in 98.2% and 98.3%, respectively ($p = 0.83$). Unplanned (bail-out) stenting was required in 75 patients (9.8%) treated with CoCr-EES (for procedural complications [$n = 36$], inadequate lesion coverage [$n = 26$], or other reasons [$n = 13$]) compared with 45 patients (5.9%) treated with PtCr-EES (for procedural complications [$n = 29$], inadequate lesion coverage [$n = 11$], or other reasons [$n = 5$]) ($p = 0.004$). Other performance measures were comparable between the groups.

Clinical outcomes. Patient flow in the study is shown in Figure 2. Follow-up at 12 months was completed in 96.7% of patients. Among patients randomized to CoCr-EES versus PtCr-EES, aspirin was used in 98.3% and 98.7%, respectively, at hospital discharge or death; and 7.4% and 9.7%, respectively, at 12 months. Clopidogrel, ticlopidine, or prasugrel was used by 99.1% and 98.8% of CoCr-EES and PtCr-EES-assigned patients, respectively, at the time of hospital discharge ($p = 0.63$) and in 88.4% and 90.9% of patients at 1 year,

Згідно з оригіналом

Директор Щипакін А.І.

Згідно з оригіналом

Директор Аксьонова С.В.

Table 2 Baseline Clinical and Angiographic Features of the Randomized Study Groups

	CoCr-EES (n = 762 Patients, n = 841 Lesions)	PtCr-EES (n = 768 Patients, n = 853 Lesions)	p Value
Demographic features			
Age (yrs)	63.1 ± 10.3 (762)	64.1 ± 10.3 (768)	0.09
Male	542/762 (71.1)	550/768 (71.6)	0.83
Hypertension*	558/762 (73.2)	544/767 (70.9)	0.32
Hypercholesterolemia*	579/760 (76.2)	598/765 (78.2)	0.36
Diabetes*	191/762 (25.1)	169/768 (22.0)	0.16
Insulin treated	48/762 (6.3)	59/768 (7.7)	0.29
Current smoker	131/741 (17.7)	158/751 (21.0)	0.10
Prior myocardial infarction	160/760 (21.1)	160/761 (21.0)	0.99
Unstable angina	188/762 (24.7)	185/767 (24.1)	0.80
Number of target lesions, mean	1.10 ± 0.31 (762)	1.11 ± 0.31 (768)	0.66
1	684/762 (89.8)	683/768 (88.9)	0.60
2	77/762 (10.1)	85/768 (11.1)	0.54
3	1/762 (0.1)	0/768 (0.0)	0.50
Target vessel			
Left anterior descending	343/813 (42.2)	347/824 (42.1)	0.97
Left circumflex	216/813 (26.6)	217/824 (26.3)	0.91
Right	254/813 (31.2)	260/824 (31.6)	0.89
Target lesion measures			
Reference vessel diameter, mm	2.63 ± 0.49	2.67 ± 0.49	0.09
Minimal lumen diameter, mm	0.74 ± 0.34	0.75 ± 0.35	0.40
Diameter stenosis, %	71.9 ± 11.5	71.8 ± 11.5	0.87
Lesion length, mm	12.5 ± 5.5	13.0 ± 5.7	0.10

Values are mean ± SD or n/N (%). *Requiring medication.
Abbreviations as in Table 1.

respectively ($p = 0.34$); prasugrel was taken by only 1 patient at discharge (in the PtCr-EES group) and by 6 patients in each group at 1 year.

The primary endpoint analysis appears in Figure 3. The rate of TLF at 12 months in the per-protocol population occurred in 2.9% of patients assigned to CoCr-EES and 3.4% of patients assigned to PtCr-EES (difference: 0.5%, 95% CI: −1.3% to 2.3%, $p_{\text{superiority}} = 0.60$). The 1-sided 95% Farrington-Manning upper confidence bound was 2.13%, which is less than the pre-specified noninferiority margin of 3.5%. As such, the primary endpoint of noninferiority for PtCr-EES compared with CoCr-EES for TLF at 12 months was met ($p_{\text{noninferiority}} = 0.001$). Similarly, in the ITT population, the 12-month rate of TLF was nonsignificantly different between CoCr-EES and PtCr-EES (3.2% vs. 3.5%, respectively; difference: 0.3%, 95% CI: −1.5% to 2.2%, $p_{\text{noninferiority}} = 0.0009$, $p_{\text{superiority}} = 0.72$) (Fig. 4).

Additional 12-month outcomes in the ITT population appear in Table 4. There were no significant differences detected in any safety or efficacy measure between the stent types. The 1-year rate of TLR was 1.9% for both groups ($p = 0.96$). ARC definite or probable stent thrombosis through 1 year of follow-up occurred in only 3 patients (0.4%) in each group (1 acute, 2 subacute, and 0 late events with CoCr-EES; and 1 acute, 0 subacute, and 2 late events with PtCr-EES).

Discussion

The principal findings from the present analysis, representing the pivotal 1-year outcomes from the multicenter, multinational, prospective, randomized PLATINUM trial, are that: 1) a novel PtCr-EES has been developed with noninferior 12-month rates of TLF compared with the predicate CoCr-EES; 2) clinical restenosis (ischemia-driven TLR) within 1 year occurred infrequently and to a similar degree with both stents in the patient population tested; and 3) both stents demonstrated an excellent safety profile, with nonsignificantly different 12-month rates of cardiac death, MI, and stent thrombosis.

Prior studies have demonstrated that, across a broad cross-section of patients undergoing PCI, the CoCr-EES results in low rates of TLF, a relatively stent-specific composite measure of safety and efficacy. In large-scale randomized trials, patients treated with the CoCr-EES have been shown to have lower rates of TLF, TLR, and stent thrombosis compared with the first-generation paclitaxel-eluting stent (1,2) and nonsignificantly lower 1-year rates of TLF and TLR than the second-generation zotarolimus-eluting stent (3). The favorable results with the novel PtCr-EES stem from the properties of its 3 main components: the polymer, the drug, and the metallic stent itself. The drug is a second-generation sirolimus, which is biocompatible, non-adhesive, durable and inert

Table 3 Procedural and Angiographic Outcomes of the Randomized Study Groups

	CoCr-EES (n = 762 Patients, n = 841 Lesions)	PtCr-EES (n = 768 Patients, n = 853 Lesions)	p Value
Procedural variables			
Stents/patient, n	1.20 ± 0.48	1.16 ± 0.44	0.16
Stents/target lesion, n	1.08 ± 0.35	1.05 ± 0.26	0.01
Maximum stent diameter/lesion (mm)	3.05 ± 0.44	3.09 ± 0.45	0.07
Maximum stent diameter/RVD ratio (mm)	1.18 ± 0.15	1.17 ± 0.15	0.63
Total stent length/lesion (mm)	19.7 ± 8.9	20.5 ± 7.0	0.06
Total stent length/lesion length ratio (mm)	1.7 ± 0.7	1.8 ± 0.7	0.25
Post-stent dilation performed	415/841 (49.3%)	425/853 (49.8%)	0.84
Maximum dilation pressure (atm)*	15.9 ± 3.2	16.3 ± 3.1	0.002
Glycoprotein IIb/IIIa inhibitors used	62/762 (8.1%)	56/768 (7.3%)	0.54
Non-target lesions treated	71/762 (9.3%)	69/768 (9.0%)	0.82
Fluoroscopy time (min)	11.3 ± 10.1	12.2 ± 11.8	0.10
Contrast used (cc)	184 ± 86	185 ± 87	0.85
Post-procedural results (per target lesion)			
Reference vessel diameter (mm)	2.67 ± 0.50	2.70 ± 0.49	0.27
Minimum lumen diameter (mm)			
In-stent	2.54 ± 0.44	2.57 ± 0.42	0.25
In-segment	2.16 ± 0.47	2.19 ± 0.47	0.15
Diameter stenosis, %			
In-stent	4.3 ± 8.7	4.3 ± 9.1	0.95
In-segment	19.2 ± 9.0	18.8 ± 8.6	0.43
Acute gain, %			
In-stent	1.80 ± 0.45	1.81 ± 0.43	0.73
In-segment	1.42 ± 0.47	1.44 ± 0.46	0.45

Values are mean ± SD or n/N (%). *Pre-dilation, stent implantation, or post-dilation balloon.

biocompatible fluorocopolymer has been shown to be resistant to platelet and thrombus deposition in blood-contact applications (14,15), possibly contributing to resistance to stent thrombosis. The polymer controls the release kinetics of the everolimus such that approximately 80% of the drug is released at 30 days, with none detectable after 120 days. The dose density of everolimus (100 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$) is lower than with any comparable rapamycin-analogue DES. Finally, the

thin (81 μm) CoCr stent struts facilitate rapid re-endothelialization (16) and are fracture-resistant. Preclinical studies have demonstrated more rapid coverage of the CoCr-EES struts with functional endothelialization than with other DES (17).

Through use of a more dense platinum chromium alloy and a modified scaffold architecture, the PtCr-EES was developed to further improve upon several of the mechanical



Figure 2 Patient Flow in the Randomized Trial

Abbreviations as in Figure 1.

Згідно з оригіналом
Директор Аксьонова О.В.



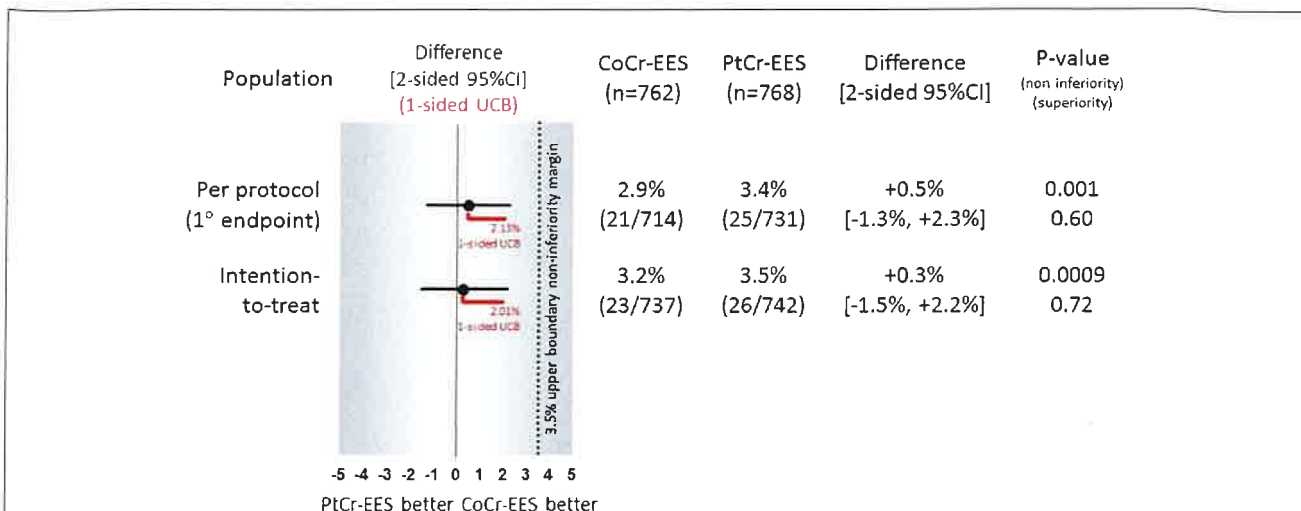


Figure 3 Primary Endpoint of TLF at 1 Year

Primary endpoint of target lesion failure (TLF) at 1 year for the per-protocol population (primary analysis) and the intention-to-treat (ITT) population (secondary analysis). Plot shows the difference in TLF at 1-year between the CoCr-EES and the test PtCr-EES, with the 2-sided confidence intervals (CIs) (black line) and the upper bound of the 1-sided 95% CI (red line). The p values for noninferiority and superiority testing are 1- and 2-sided, respectively. Abbreviations as in Figure 1.

and physical properties of the CoCr-EES (specifically, to enhance trackability, vessel conformability, side-branch access, radiopacity, radial strength, and fracture resistance). A paclitaxel-eluting version of this stent (TAXUS Element, Boston Scientific) has previously been shown to have noninferior clinical outcomes compared with the predicate stainless steel TAXUS Express stent (18). A major design goal for the PtCr-EES was to preserve the clinical safety and efficacy profile of the CoCr-EES by maintaining the same polymer thickness, everolimus concentration, and pharmacokinetics present in the CoCr-EES while improv-

ing acute performance. In this regard, comparable everolimus release kinetics, arterial tissue levels, and vascular responses have been reported for the PtCr-EES and CoCr-EES in a noninjured porcine coronary artery model (8), and in a prior nonrandomized clinical study the PtCr-EES was found to have rates of angiographic in-stent and in-segment late loss comparable to those of the CoCr-EES (9). The current results from the large-scale PLATINUM randomized trial demonstrate noninferiority of the PtCr-EES to the CoCr-EES for the composite safety and efficacy measure of TLF at 1 year, with nonstatistically significant different rates present in death, MI, and TLR. Notably, the 0.4% 1-year rate of ARC definite or probable stent thrombosis in both groups in the present trial confirms the low thrombosis rates reported with the EES in prior studies (1-4,10,11,14). Thus, along with stainless steel and cobalt chromium, platinum chromium may now be considered an acceptable metal alloy for use in DES.

Although the rates of technical and clinical procedural success achieved with the 2 stents were similar in the present study, a higher rate of unplanned (fail-out) stenting was observed with CoCr-EES compared with PtCr-EES. The clinical relevance of this finding is uncertain. The present study was not designed to evaluate whether the PtCr-EES is indeed more deliverable, conformable, and radiopaque; affords better side-branch access; is more resistant to recoil; and/or is more durable than the CoCr-EES. These properties might be different measures in patients, because differences between devices that are detectable on the bench might not be clinically relevant or otherwise perceptible in vivo. Given the extensive multicenter clinical experience in patients with complex

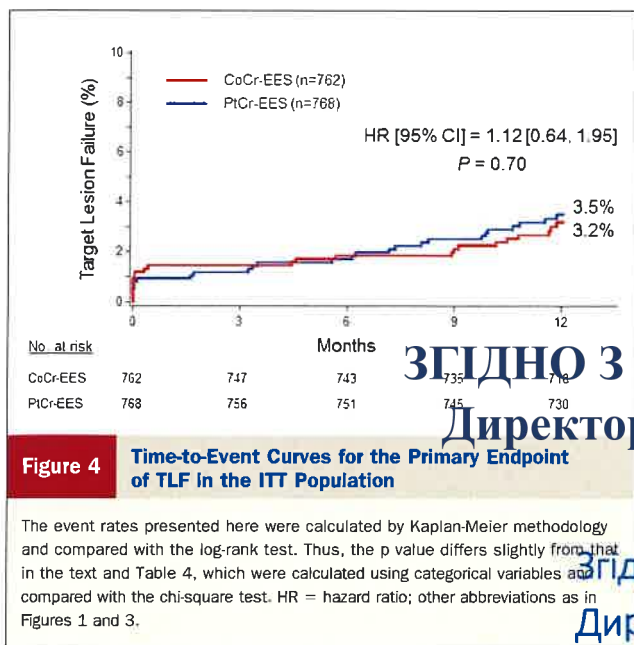


Figure 4 Time-to-Event Curves for the Primary Endpoint of TLF in the ITT Population

The event rates presented here were calculated by Kaplan-Meier methodology and compared with the log-rank test. Thus, the p value differs slightly from that in the text and Table 4, which were calculated using categorical variables and compared with the chi-square test. HR = hazard ratio; other abbreviations as in Figures 1 and 3.

Table 4 1-Year Clinical Outcomes in the ITT Population

	CoCr-EES (n = 762)	PtCr-EES (n = 768)	p Value
All-cause death, MI, TVR	36/732 (4.9)	37/745 (5.0)	0.97
All-cause death or MI	22/732 (3.0)	18/745 (2.4)	0.49
All death	9/732 (1.2)	10/745 (1.3)	0.85
Cardiac death	5/732 (0.7)	7/745 (0.9)	0.58
Related to the TV	3/732 (0.4)	6/745 (0.8)	0.51
Not related to the TV	2/732 (0.3)	1/745 (0.1)	0.62
Noncardiac death	4/732 (0.5)	3/745 (0.4)	0.72
MI	13/732 (1.8)	8/745 (1.1)	0.25
Related to the TV	12/732 (1.6)	6/745 (0.8)	0.14
Not related to the TV	1/732 (0.1)	2/745 (0.3)	1.00
Q-wave MI	5/732 (0.7)	1/745 (0.1)	0.12
Non-Q-wave MI	9/732 (1.2)	7/745 (0.9)	0.59
TVR, overall	21/732 (2.9)	20/745 (2.7)	0.83
TLR, overall	14/732 (1.9)	14/745 (1.9)	0.96
TLR, PCI	12/732 (1.6)	10/745 (1.3)	0.64
TLR, CABG	2/732 (0.3)	4/745 (0.5)	0.67
Non-TLR TVR, overall	8/732 (1.1)	7/745 (0.9)	0.77
Cardiac death or MI	18/732 (2.5)	15/745 (2.0)	0.56
Target lesion failure	23/727 (3.2)	26/742 (3.5)	0.72
Target vessel failure	29/727 (4.0)	31/742 (4.2)	0.85
Stent thrombosis (ARC definite or probable)	3/725 (0.4)	3/735 (0.4)	1.00
Definite	3/725 (0.4)	3/735 (0.4)	1.00
Probable	0/725 (0.0)	0/735 (0.0)	—

Values are n/N (%).

ARC = Academic Research Consortium; CABG = coronary artery bypass graft; ITT = intention-to-treat; MI = myocardial infarction; PCI = percutaneous coronary intervention; TLR = target lesion revascularization; TV = target vessel; TVR = target vessel revascularization; other abbreviations as in Table 1.

coronary anatomy is required to reach a consensus regarding stent deliverability and other ease-of-use characteristics.

Study limitations. The 1-year TLF rate with the control CoCr-EES (2.9% in the per-protocol population, and 3.2% in the ITT population) was less than the 5.5% rate assumed during sample size estimation, which was based on prior data from the SPIRIT II and III trials. In the larger SPIRIT IV trial, in which slightly more complex lesions were enrolled than in either of the earlier SPIRIT trials (or the present study), the 1-year TLF rate was only 4.2%, lower than had previously been reported. As such, small absolute differences in event rates between the PtCr-EES and CoCr-EES cannot be excluded by the present study. Nonetheless, the observed 2-sided 95% CI of the difference in the rate of 12-month TLF (–1.3% to 2.3%) ensures that a large absolute difference in TLF between the 2 stent types is unlikely in the lesions tested. Longer-term follow-up and in more complex lesions is required for a comprehensive evaluation between these 2 devices. In this regard, regulatory requirements, the SPIRIT and PLATINUM trials excluded many high-risk patients, such as those with acute or recent MI or visible thrombus, chronic total occlusions, true bifurcations, and lesions in the left main coronary artery or a saphenous vein graft. In contrast, in a large-scale randomized trial in which these patients were

actively enrolled, the 1-year rate of TLF with the CoCr-EES was greater (8.2%) than observed in the present study (13). In the future, adoption of the so-called “all-comers” design for regulatory approval stent trials would permit low-frequency but clinically relevant differences between devices to become statistically apparent (or more reliably be excluded), while maintaining reasonable sample size.

Conclusions

In summary, a novel PtCr-EES has been developed and shown to have noninferior 1-year clinical outcomes compared with the predicate CoCr-EES in patients undergoing PCI of up to 2 noncomplex de novo native coronary artery lesions.

Reprint requests and correspondence: Dr. Gregg W. Stone, Columbia University Medical Center, New York-Presbyterian Hospital, The Cardiovascular Research Foundation, 111 East 59th Street, 11th Floor, New York, New York 10022. E-mail: gs2184@columbia.edu.

REFERENCES

- Serruys PW, Ruygrok P, Neuzner J, et al. A randomised comparison of an everolimus-eluting coronary stent with a paclitaxel-eluting coronary stent: the SPIRIT II trial. *EuroIntervention* 2006;2:286–94.
- Stone GW, Midei M, Newman W, et al. Comparison of an everolimus-eluting stent and a paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease: a randomised trial. *JAMA* 2008;299:1903–13.
- Stone GW, Rizvi A, Newman W, et al. Everolimus-eluting versus paclitaxel-eluting stents in coronary artery disease. *N Engl J Med* 2010;362:1663–74.
- Kedhi E, Joesoef KS, McFadden E, et al. Second-generation everolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents in real-life practice (COMPARE): a randomised trial. *Lancet* 2010;375:201–9.
- O'Brien BJ, Stinson JS, Larsen SR, Eppihimer MJ, Carroll WJ. A platinum–chromium steel for cardiovascular stents. *Biomaterials* 2010; 31:3755–61.
- Menown IBA, Noad R, Garcia EJ, Meredith I. The platinum chromium element stent platform: from alloy, to design, to clinical practice. *Adv Ther* 2010;27:129–41.
- Farb A, John M, Acampado E, Kolodgie FD, Prescott MF, Virmani R. Oral everolimus inhibits in-stent neointimal growth. *Circulation* 2002;106:2379–84.
- Wilson GJ, Huibregtse BA, Stejskal EA, et al. Vascular response to a third generation everolimus-eluting stent. *EuroIntervention* 2010;6: 512–9.
- Meredith IT, Whitbourn R, Scott D, et al. PLATINUM QCA: a prospective, multicentre study assessing clinical, angiographic, and intravascular ultrasound outcomes with the novel platinum chromium thin-strut PROMUS Element everolimus-eluting stent in de novo coronary stenoses. *EuroIntervention* 2010;6:100–10.
- Serruys PW, Onuma ATJ, Pijls WJ, et al. A randomised comparison of a durable polymer everolimus-eluting stent with a durable polymer coronary stent: the SPIRIT first trial. *EuroIntervention* 2010;6:51–9.
- Onuma ATJ, Serruys PW, Pijls WJ, et al. A durable polymer everolimus-eluting stent in de novo coronary stenoses (The SPIRIT FIRST Trial). *EuroIntervention* 2010;6:100–10.
- Cutlip DE, Windecker S, Mehrzad R, et al. A case for coronary stent trials: a case for coronary stent trials. *Circulation* 2007;115:231–40.
- Serruys PW, Silber S, Garg S, et al. A randomised trial of zotarolimus-eluting and everolimus-eluting coronary stents. *N Engl J Med* 2010; 363:136–48.

Згідно з оригіналом

Директор ЦДІІА

Згідно з оригіналом

Директор ЦДІІА

14. Liu T-Y, Lin W-C, Huang L-Y, Chen S-Y, Yang M-C. Surface characteristics and hemocompatibility of PAN/PVDF blend membranes. *Polymers for Advanced Technologies* 2005;16:413–9.
15. Lin JC, Tiong SL, Chen CY. Surface characterization and platelet adhesion studies on fluorocarbons prepared by plasma-induced graft polymerization. *J Biomater Sci Polym Ed* 2000;11:701–14.
16. Simon C, Palmaz JC, Sprague EA. Influence of topography on endothelialization of stents: clues for new designs. *J Long Term Eff Med Implants* 2000;10:143–51.
17. Joner M, Nakazawa G, Finn AV, et al. Endothelial cell recovery between comparator polymer-based drug-eluting stents. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:333–42.
18. Kereiakes DJ, Cannon LA, Feldman RL, et al. Clinical and angiographic outcomes following treatment of de novo coronary stenoses with a novel platinum-chromium thin-strut stent: primary results of PERSEUS (a prospective evaluation in a randomized trial of the safety and efficacy of the use of the TAXUS Element paclitaxel-eluting coronary stent system). *J Am Coll Cardiol* 2010;56:264–71.
19. He Y, Maehara A, Mintz GS, et al. Intravascular ultrasound assessment of cobalt chromium versus stainless steel drug-eluting stent expansion. *Am J Cardiol* 2010;105:1272–5.

Key Words: angioplasty ■ coronary artery disease ■ restenosis.

APPENDIX

For complete list of the study organization and participating sites and investigators, please see the online version of this article.

ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ
Директор Щипакін А.

Згідно з оригіналом
Директор Аксьонова О.В.



ПРИСКОРЕНА ПУБЛІКАЦІЯ

Проспективне рандомізоване дослідження нового еверолімус-виділяючого коронарного стента

Дослідження PLATINUM (Платинум) (Проспективне, рандомізоване, багатоцентрове дослідження для оцінки системи еверолімус-виділяючих коронарних стентів [PROMUS Element] для лікування до двох первинних уражень коронарних артерій)

Грегг В. Стоун, доктор медицини,* Пол С. Тейрштейн, доктор медицини, † Ян Т. Мередіт, бакалавр медицини і бакалавр хірургії, кандидат медичних наук, ‡ Бруно Фарах, доктор медицини, § Крістоф Л. Дюбуа, доктор медицини, кандидат медичних наук, || Роберт Л. Фельдман, доктор медицини, ¶Джозеф Денс, доктор медицини, кандидат медичних наук, # Нобухіса Хагівара, доктор медицини, ** Домінік Дж. Аллоко, доктор медицини, †† Кіт Д. Докінз, доктор медицини, †† для дослідження PLATINUM

Нью-Йорк, Нью-Йорк; Ла Джолла, Каліфорнія; Клейтон, Вікторія, Австралія; Тулуза, Франція; Левен та Генк, Бельгія; Окала, Флорида; Токіо, Японія; та Намік, Массачусетс.

Мета дослідження

Ми прагнули оцінити клінічні результати застосування нового платінохромового еверолімус-виділяючого стента (PtCr-EES) у порівнянні з попереднім кобальтохромовим еверолімус-виділяючим стентом (CoCr-EES) у пацієнтів, які зазнали черезшкірне коронарне втручання (ЧКВ).

Довідкова інформація

Рандомізовані дослідження продемонстрували чудовий профіль безпеки та ефективності CoCr-EES. У PtCr-EES використовується ідентичний антипроліферативний агент та полімер, але з новим платінохромовим каркасом, розробленим для поліпшення доставки, відповідності судині, доступу до бічних гілок, рентгеноконтрастності, променевої міцності та стійкості до руйнування.

Методи дослідження

В цілому 1530 пацієнтів, які зазнали PCI 1 або 2 первинних нативних поразок, були рандомізовані у 132 всесвітніх центрах для вибору CoCr-EES (n = 762) або PtCr-EES (n = 768). Первинною кінцевою точкою була 12-місячна частка випадків неспроможності цільового ураження (TLF), сукупність серцевої смерті, пов'язаної з цільовою судиною, інфаркту міокарда (MI), пов'язаного з цільовою судиною, або ревазуляризації цільового ураження (TLR), викликаної ішемією, у сукупності пацієнтів без порушення протоколу (пацієнти, які отримали ≥ 1 стента, призначеного для дослідження).

Результати дослідження

12-місячна частота TLF у сукупності пацієнтів без порушення протоколу сталася у 2,9% проти 3,4% пацієнтів, яким було встановлено CoCr-EES проти PtCr-EES, відповідно (різниця: 0,5%, 95% довірчий інтервал: від -1,3% до 2,3%, $p_{\text{noninferiority}} = 0,001$, $p_{\text{superiority}} = 0,60$). За результатами дослідження всіх рандомізованих пацієнтів не було виявлено суттєвих відмінностей між CoCr-EES та PtCr-EES у 12-місячній частоті TLF (3,2% проти 3,5%, $p = 0,72$), серцевої смерті або інфаркту (2,5% проти 2,0%, $p = 0,56$), TLR (1,9% проти 1,9%, $p = 0,96$) або певного або ймовірного тривалого безстенту (0,4% проти 0,4%, $p = 1,00$).

Висновки

У цьому великомасштабному, проспективному, односторонньому сліпому, плацебо-контрольованому дослідженні новий PtCr-EES не поступалася попередньому CoCr-EES за безпекою та ефективністю, зокрема, з відмінностями у показниках безпеки та ефективності через 12 місяців після рандомізованого багатоцентрового дослідження для оцінки системи еверолімус-виділяючих коронарних стентів [PROMUS Element] для лікування до двох первинних уражень коронарних артерій.

ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ

Директор Шипакін А.

ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ

Директор Аксьонова О.В.



З * Медичного центру Колумбійського університету / Нью-Йоркської пресвітеріанської лікарні та Фонду серцево-судинних досліджень, Нью-Йорк, Нью-Йорк; † Клініка Скріппса, відділення серцево-судинних захворювань, Ла-Хойя, Каліфорнія; ‡ MonashHEART, Південне здоров'я, Медичний центр Монаша, Клейтон, Вікторія, Австралія; §Клініка Пастера, Тулуза, Франція; ||УЗ Гастуйсберг, Левен, Бельгія; ¶ Регіональний медичний центр Мунро, Окала, Флорида; # Зікенхуїс ООСТ Лімбург, Генк, Бельгія; ** Лікарня Токійського жіночого медичного університету, Сіндзюку, Токіо, Японія; і †† Бостонська наукова корпорація, Натік, Массачусетс. Повний список організації дослідження, а також сайтів, що беруть участь та дослідників з випробування PLATINUM можна знайти в онлайн-овому додатку. Д-р Стоун повідомив, що входить до складу науково-консультативних рад і отримує гонорари від компаній Boston Scientific та Abbott Vascular, а також є консультантом компанії Medtronic.

Д-р Тейрштейн повідомляє про отримання грантів на дослідження, гонорарів та консультаційних послуг від Boston Scientific, Abbott Laboratories, Cordis та Medtronic. Д-р Мередіт повідомляє про роботу у науково-консультативних радах та отримання гонорарів від компанії Boston Scientific. Д-р Фарах повідомляє про отримання гонорарів від компаній Boston Scientific та Abbott Vascular. Д-р Дюбуа повідомив про роботу у науково-консультативній раді компанії Boston Scientific. Д-р Фельдман повідомив про роботу у науково-консультативну раду компанії Boston Scientific і отриманні гонорарів від неї. Доктора Аллокко і Докінз повідомили, що є штатними співробітниками та акціонерами компанії Boston Scientific. Всі інші автори повідомили, що у них немає зв'язків, про які необхідно повідомити.

Рукопис отримано 14 лютого 2011 р.; переглянуто рукопис отримано 28 лютого, 2011 року, прийнято 28 лютого 2011 року.

Сторінка 1 з 9

ЖАКК Том 57, № 16, 2011
19.04.2011:1700-8

Стоун та ін. 1701
Новий еверолімус-виділяючий
коронарний стент

З моменту появи першого покоління лікарсько-виділяючих стентів (DES), досягнення у технології стентів продовжують покращувати клінічні результати для пацієнтів, що піддаються черезшкірному коронарному втручання (ЧКВ). Зокрема, були розроблені кобальт-хромовий еверолімус-виділяючий стент (CoCr-EES) (виробляється як XIENCE V компанією Abbott Vascular, Санта-Клара, Каліфорнія, також поширюється як PROMUS компанією Boston Scientific, Натік, Массачусетс) у серії рандомізованих досліджень показав зниження частоти ангіографічного та клінічного рестеноза, інфаркту міокарда (MI) та тромбозу стента у порівнянні з широко застосовуваним паклітаксел-покритими стентами (1-4). Нещодавно було розроблено новий стент на основі нового металевого сплаву - платінохромовий еверолімус-виділяючий стент (PtCr-EES) (проводиться під назвою PROMUS Element компанією Boston Scientific) (5,6), у якому використовується той самий міцний, біосумісний, інертний фторсополімер та антипроліферативний агент (7), як і в попередньому варіанті CoCr-EES, але з модифікованим каркасом, розробленим для забезпечення поліпшеної постачаємості, прилягаємості до судини, доступу до бічних гілок, рентгеноконтрастності, радіальної міцності та стійкості до руйнування (рис. 1, табл. 1). PtCr-EES та CoCr-EES забезпечують збісну кінетику вивільнення еверолімусу, рівні у артеріальній тканині та судинні реакції у моделі неушкодженої коронарної артерії свині (8). Судинна реакція на PtCr-EES була оцінена у 73 пацієнтів, яким була проведена повторна ангіографія через 9 місяців після PCI одного коронарного ураження з діаметром референтної судини (RVD) $\geq 2,5$ до $\leq 4,2$ мм, довжиною поразки ≤ 24 мм (9). Ангіографічна площа стента та площа поразки були порівняні з показниками, раніше зареєстрованими для CoCr-EES у першому дослідженні SPIRIT (10), в якому порівнювалися два дослідні пристрої. Abbott XIENCE V та еверолімус-виділяючий стент (10). Після 6 місяців та $0,24 \pm 0,27$ мм через 1 рік), друге дослідження SPIRIT ($0,11 \pm 0,11$ мм через 6 місяців та $0,16 \pm 0,16$ мм через 1 рік) та третє дослідження SPIRIT ($0,16 \pm 0,16$ мм через 6 місяців та $0,16 \pm 0,16$ мм через 1 рік) (9,10,11).

Директор Аксьонова О.В.



судинного ультразвукового дослідження, відсоток об'ємної обструкції при використанні PtCr-EES у 9-місячному спостереженні склав $7,2 \pm 6,2\%$, що також можна порівняти з даними, отриманими при використанні CoCr-EES ($8,0 \pm 10,4\%$ та $10 \pm 7\%$ через 6 та 12 місяців, відповідно, за даними першого дослідження SPIRIT; $2,5 \pm 4,7\%$ через 6 місяців у другому дослідженні SPIRIT, та $6,9 \pm 6,4\%$ через 8 місяців у третьому дослідженні SPIRIT) (1, 2, 10, 11).

Для подальшої оцінки клінічної безпеки та ефективності PtCr-EES ми провели PLATINUM (Проспективне, рандомізоване, багатоцентрове дослідження для оцінки системи еверолімус-виділяючих коронарних стентів [PROMUS Element] для лікування до двох первинних уражень коронарних артерій) - великомасштабне, міжнародне, багатоцентрове, проспективне, односторонньо сліпе рандомізоване дослідження, у якому PtCr-EES порівнювався з CoCr-EES у пацієнтів, які перенесли PCI. У цьому звіті описуються основні аналізи, проведені у ході основного дослідження PLATINUM.

Методи

Критерії зарахування. Для включення у дослідження розглядалися пацієнти віком 18 років зі стабільною або нестабільною стенокардією або документованою німою ішемією. До включення допускалися пацієнти, яким під час індексної процедури потрібно виконати ЧКВ 1 або 2 первинних цільових поразок нативної коронарної артерії з RVD 2,5-4,25 мм, довжиною поразки 24 мм та діаметральним стенозом від 50% до 100% зі ступенем потоку тромболізису при інфаркті міокарда 2 або 3 (за візуальною оцінкою). Якщо рандомізації підлягало лише 1 цільове ураження, додаткове нецільове ураження в іншій судині могло бути проліковано до цільового ураження, і пацієнт все одно потрапляв до списку, за умови, що PCI нецільового ураження було ангіографічно успішним та неускладненим. Основними клінічними критеріями виключення були гострий або нещодавній МІ; фракція викиду лівого шлуночка (ФВЛШ) 30%; попередня або планована трансплантація органів; нещодавня або запланована хіміотерапія; аутоімунні захворювання або використання імунодепресивної терапії; кількість тромбоцитів 100 000 або 700 000 клітин / мм³; кількість лейкоцитів 3 000 клітин / мм³; захворювання печінки, розрахунковий кліренс креатиніну 50 мл / хв (формула Кокрофта-Голта) або необхідність діалізу; активна виразкова хвороба або шлунково-кишкова кровотеча, діатез кровотечі або коагулопатія, застосування варфарину або відмова від переливання крові; інсульт або транзиторна ішемічна атака протягом 6 місяців або будь-який необоротний неврологічний дефект; лікування цільової судини за допомогою атеректомії, лазеру або ріжучого балону перед установкою стенту; будь-яке заплановане PCI або шунтування коронарної артерії після індексної процедури (ураження цільових судин, які не беруть участь у дослідженні, могли бути проліковані за 24 години до рандомізації); попереднє лікування за допомогою внутрішньокоронарної брахітералії; відома алергія на будь-який з компонентів досліджуваного стента або досліджувані препарати, які не можуть бути адекватно попередньо проліковані; супутні захворювання, які можуть скоротити тривалість життя до 24 місяців; участь в іншому дослідженні препарату або пристрою, яке не досягло первинної кінцевої точки; нездатність або небажання виконувати всі процедури, передбачені протоколом. Додаткові ангіографічні критерії виключення включали розташування ураження в остіальному або лівому головному стовбурі, в або через кондуїт обхідного трансплантату; справжня біфуркаційна поразка (бічна гілка діаметром 2,0 мм за візуальною оцінкою або зі значним остіальним стенозом); надмірна звивистість, ангуляція або кальцифікація проксимально або всередині ураження; наявність тромбу в цільовій судині.

Скорочення та аббревіатури

ARC - Академічний дослідний консорціум

CI - довірчий інтервал

CK-MB - креатинкіназа міокардіальна смуга

CoCr-EES - кобальт-хромовий еверолімус-виділяючий стент

DES - стент(и) з лікарським виділенням

ITT - аналіз усіх рандомізованих пацієнтів

ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ

Директор Ципакін А.І.

Згідно з оригіналом

Директор Аксьонова О.В.



MI - інфаркт міокарда
PCI - черезшкірне коронарне втручання
PtCr-EES - платино-хромовий еверолімус-виділяючий стент
RVD - діаметр референтної судини
TLF - неспроможність цільового ураження
TLR - реваскуляризація у цільовому ураженні
TVR - цільові судини

Сторінка 2 з 9

ЖАКК Том 57, № 16, 2011
19.04.2011:1700-8

Стоун та ін. 1702
Новий еверолімус-виділяючий
коронарний стент

Дослідження було схвалено інституціональною наглядовою радою або комітетом з етики у кожному центрі, що бере участь, та усі підходящі пацієнти підписали інформовану письмову згоду.



Рис. 1. Фотографія CoCr-EES та PtCr-EES

Фотографія кобальт-хромового еверолімус-виділяючого стента PROMUS (CoCr-EES) (ліворуч) та платино-хромового еверолімус-виділяючого стента PROMUS Element (PtCr-EES) (праворуч) (Boston Scientific, Натік, Массачусетс). Діаметр обох стентів складає 3,0 мм. Подобиці див. у тексті

Протокол. Після успішної попередньої дилатації цільового ураження рандомізація проводилася за допомогою автоматизованої комп'ютеризованої системи у випадкових блоках по 2 або 4 пацієнта.

Пацієнти були рандомізовані у співвідношенні 1:1 на PtCr-EES або CoCr-EES, стратифіковані за наявністю або відсутністю цукрового діабету, лікуванню 1 або 2 цільових поразок, а також за місцем проведення дослідження. Пацієнти вважалися включеними у дослідження після рандомізації. Обидва типи стентів були доступні у діаметрі від 2,5 до 4,0 мм; довжина стентів становила 12, 20 і 28 мм для PtCr-EES та 12, 18 і 28 мм для CoCr-EES. Оператор, що виконує процедуру, не був «засліплений» щодо досліджуваного стента, але пацієнти та медперсонал лікарні залишалися «засліпленими».

При проведенні PCI використовувався нефракціонований гепарин, еноксапарин або бівалірудин відповідно до місцевої практики, а інгібітори глікопротеїну IIb / IIIa дозволялися на розсуд дослідника. Навантажувальні дози аспірину (рекомендовано 300 мг п.о.) та клопідогрелю (необхідно 300 мг п.о.) були необхідні для пацієнтів, які не приймають ці препарати, за 72 години до індексної процедури. Після PCI щоденний прийом аспірину був потрібний на невизначений термін, причому від 162 до 325 мг п.о. в день рекомендувалося приймати щонайменше протягом перших 6 місяців, та від 75 до 162 мг п.о. в день надалі щодня. Клопідогрел 75 мг п.о. в день був необхідний протягом як мінімум 6 місяців після установки стента у всіх пацієнтів; не менше 12 місяців у пацієнтів без високого ризику кровотечі.

Тіклопідин дозволялося приймати пацієнтам з попередньої місцевої клінічної практики, якщо це дозволялося приймати у місцях, що не відносяться до США, відповідно до місцевих вимог маркування для конкретної країни.

Згідно з оригіналом

Директор Шипакін А.І.
Згідно з оригіналом

Директор Аксьонова О.В.



Після виписки з лікарні клінічне спостереження було заплановано через 1 місяць, 6, 12 та 18 місяців, а потім щорічно від 2 до 5 років. Повторне ангіографічне обстеження проводилося тільки за клінічними показаннями. Первинна кінцева точка оцінювалася через 1 рік, що є терміном проведення цього звіту.

Управління даними. Монітори дослідження перевіряли усі дані у формі звіту «на місці». Незалежний комітет за клінічними подіями (CEC), «засліплений» до призначення стента у дослідженні, виніс рішення щодо всіх випадків смерті, MI, реваскуляризації цільової судини (TVR) та тромбозу стента. Незалежний комітет з безпеки і моніторингу даних Комітет з безпеки даних та моніторингу оцінював всі повідомлення та рішення про несприятливі події через регулярні проміжки часу, кожен раз дозволяючи дослідженню тривати без змін. Ангіографічні дані аналізувалися незалежною основною ангіографічною лабораторією.

Організація дослідження та склад наглядового комітету представлені в онлайн-додатку.

Таблиця 1. Порівняння кобальт-хромового та платина-хромового еверолімус-виділяючих стентів

Параметр	CoCr-EES	PtCr-EES
Ліки	Еверолімус	Еверолімус
Полімер	PBMA та PVDF-HFP*	PBMA та PVDF-HFP*
товщина полімеру (µm)	7	7
Склад металу (%)	Кобальт-хром (L605)	Платиновий хром
Залізо	макс. 3,0	37 †
Платина	0	33
Кобальт	52 †	0
Хром	20	18
Нікель	10	9
Вольфрам	15	0
Молібден	0	2,63
Марганець	1,50	макс. ≤0,05
Ширина розпірки (µm)	91	86
Товщина розпірки (µm)	81	81
Номінальний тиск балона (atm)	9	12
Номінальний тиск розриву балона (atm)	16	18
Відношення поверхня / артерія (%)‡§	13,7	15,1
Ліска (мм)	1,07	0,91
Радіальна міцність (Н / мм) §	0,14	0,23
Віддача стента (%)§	4,6	3,6
Конформність (Н•мм) §#	0,30	0,09
Радіальна ємність / щільність (г / см³)	9,1	9,9
Відстеження (г•см катетера) **	158	133

Дані наведені для 3,0-мм стентів. * Інтубувальний шар - поліметилметакрилат (ПБМА); шар лікарської матриці - полі(вініліденфторид) та гексафторпропілену (ПВДФ-ГФП). † Збалансоване значення розраховане на основі номінальних значень інших елементів, які зазначені як максимальні (max), для даного розрахунку беруться у середній стінці стінки артерії, покритої зовнішньою поверхнею стенту.

§N 15 для платина-хромного еверолімус-виділяючого стента (PtCr-EES) та для кобальт-хромового еверолімус-виділяючого стента (CoCr-EES). Середнє значення радіального кола, що

Директор Аксьонова О.В.



міститься в кожній клітинці. ¶п 5 для PtCr-EES; п 10 для CoCr-EES. # Конформність, міра згинального моменту стенту, характеризує здатність стенту відповідати природній кривизні судини, не викликаючи її випрямлення; менше значення відображає кращу конформність. ** 16-мм PtCr-EES та 18-мм CoCrEES, п 10 / група; оцінюється шляхом вимірювання об'єму роботи, необхідної для проходження пристрою через звивисту модель артерії; менше значення (менша робота) вказує на краще відстеження. Н / мм Ньютон / міліметр; Н-мм Ньютон / міліметр.

Кінцеві результати та визначення.

Первинною кінцевою точкою була 12-місячна частота неспроможності цільового ураження (TLF), яка визначається як

Сторінка 3 з 9

ЖАКК Том 57, № 16, 2011
19.04.2011:1700-8

Стоун та ін. 1703
Новий еверолімус-виділяючий
коронарний стент

сукупність серцевої смерті (будь-яка смерть, крім підтверджених несерцевих причин), пов'язаної з цільовою судиною, МІ, пов'язаного з цільовою судиною, або реваскуляризації у цільовому ураженні (TLR), викликаній ішемією. Інфаркт міокарда визначався як: 1) поява нових Q-хвиль у ≥ 2 відведеннях тривалістю $\geq 0,04$ с з підвищенням рівня креатинкінази-міокардіальної смуги (СК-МВ) або тропоніну вище норми; або 2) при відсутності нових Q-хвиль підвищення загального рівня СК на $>3\times$ нормальних (periPCI) або $>2\times$ нормальних (спонтанних) з підвищенням СК-МВ, або тропоніну на $>3\times$ нормальних (periPCI) або $>2\times$ нормальних (спонтанних) плюс щонайменше 1 з наступного: 1) електрокардіографічні зміни, що вказують на нову ішемію (нові зміни ST-T або блокада гілок лівого пучка); 2) візуалізаційні ознаки нової втрати життєздатного міокарда; або 3) нова регіональна аномалія руху стінок. Аналогічні критерії були потрібні для діагностики МІ після операції шунтування коронарних артерій, при цьому граничне значення СК-МВ або тропоніну мало становити $>5\times$ норм. TLR або TVR, викликані ішемією, визначалися як реваскуляризація цільового ураження або судини зі стенозом $\geq 50\%$ за даними кількісної коронарної ангіографії, якщо це було пов'язано з клінічною або функціональною ішемією (ішемічні симптоми, електрокардіографічні зміни або позитивне функціональне дослідження), або стеноз $\geq 70\%$ за даними кількісної коронарної ангіографії без документованої ішемії.

Додаткові клінічні кінцеві точки включали неспроможність цільової судини (яка визначається як сукупність серцевої смерті, МІ або TVR, викликаній ішемією); компоненти TLF і неспроможність цільової судини; тромбоз стента, який визначається відповідно до певних або ймовірних критеріїв Академічного дослідного консорціуму (ARC) (12), підрозділяється на гострий (<24 години), підгострий (від 24 годин до 30 днів) та пізній (від 30 днів до 1 року); технічний успіх (успішна доставка і розгортання досліджуваного стента у цільовій судині, без розриву балону або емболізації стента); та клінічний успіх процедури (візуально оцінений стеноз ураження діаметром $<30\%$ з оцінкою 3-го класу течії тромболізу при інфаркті міокарда, без внутрішньо лікарняного МІ, TVR або серцевої смерті).

Визначення розміру вибірки і статистичні методи. Рандомізоване дослідження було проведено для перевірки відсутності переваги препарату активного контролю над досліджуваним препаратом PtCr-EES у порівнянні з CoCr-EES за первинною кінцевою точкою. Тест на двосторонню альтернативу односторонньої гіпотези про нерівноцінність використовувався 2-градовим тестом Фішера-Маннінга з різницею (дельта) у 3,5%. Значення $<0,05$ вказувало на неспроможність прийняти гіпотезу, що відповідало верхній межі одностороннього 95% довірчого інтервалу (СІ) різниці між групами у 3,5%. Потужність дослідження склала 89%, щоб продемонструвати різницю в дельті, яка перевищує показник TLF (з урахуванням очікуваної частоти подій у групі активного контролю в 1 рік).

Згідно з оригіналом
Директор Аксьонова О.В.



рівень TLF протягом 1 року складе 5,5% для обох стентів (на підставі даних, доступних на момент розробки дослідження для CoCr-EES за результатами досліджень SPIRIT II і III [1,2]), при цьому в дослідження було включено 766 пацієнтів / група лікування.

Порівняння груп лікування проводилося за допомогою двостороннього критерію хісквер або точного тесту Фішера для категоріальних змінних та t-тесту Стюдента для безперервних змінних. Для оцінки частоти подій використовувався метод продукційних меж Каплана-Мейера результатів «час-подія»; дані порівнювалися за допомогою лог-рангового тесту. Первинна кінцева точка була попередньо визначена як серед сукупності пацієнтів без порушень протоколу (пацієнти, які отримали 1 або більше стентів, включених у дослідження). Усі кінцеві точки були також проаналізовані серед усіх рандомізованих пацієнтів (ITT) (включаючи усіх пацієнтів, які пройшли рандомізацію, незалежно від фактично отриманого лікування). Всі статистичні аналізи були проведені за допомогою програмного забезпечення SAS (версія 8.2 або вище, SAS Institute, Inc., Кері, Північна Кароліна).

Результати

Характеристики пацієнтів і результати процедур. У період з 27 січня 2009 року по 4 вересня 2009 року 1530 пацієнтів у 132 центрах в США (n = 788), Європейському Союзі (n = 562), Японії (n = 124) та інших країнах Азіатсько-Тихоокеанського регіону (n = 56), були розподілені та рандомізовані на CoCr-EES (n = 762) або PtCr-EES (n = 768). Вихідні клінічні та ангіографічні характеристики рандомізованих груп були добре порівнянні (Таблиця 2). Середній вік пацієнтів склав 63,5 року, 28,6% були жінками, 23,5% мали і лікували діабет, а 24,4% пацієнтів страждали нестабільною стенокардією. Лікування множинних уражень мішеней було проведено у 10,7% пацієнтів. Середнє RVD ураження складало 2,65 мм, а середня довжина ураження складала 12,7 мм. Процедурні та ангіографічні результати також були схожі між групами (Таблиця 3), хоча було використано трохи більше CoCr-EES, ніж PtCr-EES на одну поразку, а максимальний тиск дилатації був вище для PtCr-EES. Проте, ангіографічний гострий вигравш і показники просвіту цільового ураження після PCI між двома типами стентів істотно не розрізнялися.

Серед пацієнтів, рандомізованих на CoCr-EES та PtCr-EES, технічний успіх був досягнутий у 98,8% та 99,4% пацієнтів, відповідно (p = 0,14), а клінічний процедурний успіх був досягнутий у 98,2% та 98,3 %, відповідно (p = 0,83). Незаплановане (резервне) стентування стало необхідним 75 пацієнтам (9,8%), які отримали CoCr-EES (через процедурні ускладнення [n 36], неадекватне покриття поразки [n = 26], або з інших причин [n = 13]) у порівнянні з 45 пацієнтами (5,9%), які отримували PtCr-EES (через процедурні ускладнення [n = 29], неадекватне покриття поразки [n = 11], або з інших причин [n = 5]) (p = 0.004). Інші показники були порівнянні між групами.

Клінічні результати. Потік пацієнтів у дослідженні представлений на рис. 2. Спостереження протягом 12 місяців було завершено у 96,7% пацієнтів. Серед пацієнтів, рандомізованих на CoCr-EES у порівнянні з PtCr-EES, аспірин використовували 99,6% та 98,7%, відповідно, при виписці з лікарні (p = 0,053) і 97,4% та 97,6%, відповідно, через 1 рік (p = 0,84). Тієнопіридини (клопідогрель, тиклопідин або прасугрель) використовували 99,1% та 98,8% пацієнтів, які отримували CoCr-EES та PtCr-EES, відповідно, при виписці з лікарні (p = 0,63) і 89,4% та 90,9 % пацієнтів через 1 рік, відповідно (p = 0,34); прасугрель приймав тільки 1 пацієнт при виписці (в групі PtCr-EES) і 6 пацієнтів в кожній групі через 1 рік.

ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ

ЖАКК Том 57, № 16, 2011
19.04.2011:1700-8

Директор Щипакін А.С.

Згідно з оригіналом

Директор Аксьонова О.В.



1704

Сторінка 4 з 9
Результати дослідження
Ефективність лікування коронарної хвороби за допомогою стентів

Таблиця 2. Вихідні клінічні та ангіографічні характеристики рандомізованих груп дослідження

	CoCr-EES (n = 762 пацієнтів, n = 841 уражень)	PtCr-EES (n = 768 пацієнтів, n = 853 уражень)	p Значення
Демографічні характеристики			
Вік (років)	63,1 ± 10,3 (762)	64,1 ± 10,3 (768)	0,09
Чоловік	542/762 (71,1)	550/768 (71,6)	0,83
Гіпертонія*	558/762 (73,2)	544/767 (70,9)	0,32
Гіперхолестеринемія*	579/760 (76,2)	598/765 (78,2)	0,36
Діабет*	191/762 (25,1)	169/768 (22,0)	0,16
Лікування інсуліном	48/762 (6,3)	59/768 (7,7)	0,29
Курець	131/741 (17,7)	158/751 (21,0)	0,10
Інфаркт міокарда в минулому	160/760 (21,1)	160/761 (21,0)	0,99
Нестабільна стенокардія	188/762 (24,7)	185/767 (24,1)	0,80
Кількість цільових поразок, середня	1,10 ± 0,31 (762)	1,11 ± 0,31 (768)	0,66
1	684/762 (89,8)	683/768 (88,9)	0,60
2	77/762 (10,1)	85/768 (11,1)	0,54
3	1/762 (0,1)	0/768 (0,0)	0,50
Цільова судина			
Лівий передній спадний	343/813 (42,2)	347/824 (42,1)	0,97
Ліве кругове сплетіння	216/813 (26,6)	217/824 (26,3)	0,91
Права	254/813 (31,2)	260/824 (31,6)	0,89
Розміри цільового ураження			
Діаметр контрольної судини, мм	2,63 ± 0,49	2,67 ± 0,49	0,09
Мінімальний діаметр просвіту, мм	0,74 ± 0,34	0,75 ± 0,35	0,40
Діаметральний стеноз, %	71,9 ± 11,5	71,8 ± 11,5	0,87
Довжина поразки, мм	12,5 ± 5,5	13,0 ± 5,7	0,10

Значення відповідають ± SD або n / N (%). * Потрібен прийом ліків.

Скорочення як в таблиці 1

Аналіз первинної кінцевої точки представлений на рис. 3. Частота TLF у 12 місяців у пацієнтів без порушень протоколу виникла у 2,9% пацієнтів, яким був призначений CoCr-EES, та 3,4% пацієнтів, яким був призначений PtCr-EES (різниця 0,5%, 95% CI: від -1,3% до 2,2%, $p_{\text{superiority}} = 0,90$). Одностороння 95% верхня довірна межа Фаррінгтона-Меннінга склала 2,13%, що менше, ніж попередньо визначена межа неповноцінності 3,5%. Таким чином, первинна кінцева точка, яка полягає у частоті TLF через 12 місяців при порівнянні з CoCr-EES для TLF через 12 місяців була досягнута ($p_{\text{noninferiority}} = 0,0009$). У вибірці усіх рандомізованих пацієнтів (ITT), 12-місячна частота TLF була (3,2% при використанні CoCr-EES; різниця: 0,3%, 95% CI: 1,5% - 2,2%, $p_{\text{noninferiority}} = 0,0009$, $p_{\text{superiority}} = 0,72$). (Рис. 4).

Додаткові 12-місячні результати у вибірці усіх рандомізованих пацієнтів представлені на рис. 4. Не було виявлено суттєвих відмінностей за жодним показником безпеки або ефективності між групами. 1-річна частота TLR склала 1,9% в обох групах (1,0% при використанні CoCr-EES; різниця: 0,9%, 95% CI: від -0,9% до 2,7%, $p_{\text{superiority}} = 0,99$). Гострий або ймовірний тромбоз стента, ARC протягом 1 року спостереження стався тільки у 3 пацієнтів (0,4%) в кожній групі (2 підгострих та 0 пізніх) при використанні CoCr-EES; та 1 гострий, 0 підгострих та 2 пізні події при використанні PtCr-EES).

Обговорення

Основні результати даного дослідження, що представляють собою основні результати 1-річного спостереження в багатоцентровому, багатонаціональному, проспективному, рандомізованому дослідженні PLATINUM, полягають у наступному: 1) було розроблено новий PtCr-EES, що не поступається за 12-місячною частотою TLF у порівнянні з попереднім CoCr -EES; 2) клінічний рестеноз (TLR, викликаний ішемією) протягом 1 року відбувався рідко і в однаковій мірі з обома стентами у досліджуваній популяції пацієнтів; та

3) обидва стента продемонстрували відмінний профіль безпеки, не маючи значних відмінностей у 12-місячних показниках серцевої смерті, МІ та тромбозу стента.

Попередні дослідження показали, що у широкому колі пацієнтів, які зазнали PCI, CoCr-EES призводить до низької частоти TLF, що є відносно специфічним для стента комплексним показником безпеки та ефективності. У великомасштабних рандомізованих дослідженнях було показано, що у пацієнтів, які отримували лікування за допомогою CoCr-EES, зменшилися показники TLF, TLR, МІ та тромбозу стенту протягом 1 року у порівнянні з паклітаксел-виділяючим стентом першого покоління (5,6), а також не було значних відмінностей у показниках TLF, TLR та МІ протягом 1 року, але зменшилися показники тромбозу стента у порівнянні з другим поколінням зотаролімус-виділяючого стенту (13). Сприятливі результати цього пристрою, ймовірно, обумовлені властивостями його трьох основних компонентів: полімеру, ліків та металевого стента.

Сторінка 5 з 9

ЖАКК Том 57, № 16, 2011
19.04.2011:1700-8

Стоун та ін. 1705
Новий еверолімус-виділяючий
коронарний стент

ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ
Директор Щипакін А.

Згідно з оригіналом
Директор Аксьонова О.В.



Таблиця 3. Вихідні клінічні та ангіографічні характеристики рандомізованих груп дослідження

	CoCr-EES (n = 762 пацієнтів, n = 841 уражень)	PtCr-EES (n = 768 пацієнтів, n = 853 уражень)	p Значення
Процедурні змінні			
Стенти / пацієнт, n	1,20 ± 0,48	1,16 ± 0,44	0,16
Стенти / цільове ураження, n	1,08 ± 0,35	1,05 ± 0,26	0,01
Максимальний діаметр стенту / ураження (мм)	3,05 ± 0,44	3,09 ± 0,45	0,07
Максимальний діаметр стенту / співвідношення RVD (мм)	1,18 ± 0,15	1,17 ± 0,15	0,63
Загальна довжина стенту / співвідношення довжини ураження (мм)	19,7 ± 8,9	20,5 ± 7,0	0,06
Загальна довжина стенту / ураження (мм)	1,7 ± 0,7	1,8 ± 0,7	0,25
Виконана постстентная дилатація	415/841 (49,3%)	425/853 (49,8%)	0,84
Максимальний тиск розширення (atm) *	15,9 ± 3,2	16,3 ± 3,1	0,002
Використані інгібітори глікопротеїну IIb/IIIa	62/762 (8,1%)	56/768 (7,3%)	0,54
Лікування нецільових уражень	71/762 (9,3%)	69/768 (9,0%)	0,82
Час рентгеноскопії (хв)	11,3 ± 10,1	12,2 ± 11,8	0,10
Використаний контраст (куб. см)	184 ± 86	185 ± 87	0,85
Післяпроцедурні результати (на цільові ураження)			
Діаметр контрольної судини (мм)	2,67 ± 0,50	2,70 ± 0,49	0,27
Мінімальний діаметр просвіту (мм)			
У стенті	2,54 ± 0,44	2,57 ± 0,42	0,25
У сегменті	2,16 ± 0,47	2,19 ± 0,47	0,15
Діаметральний стеноз, %			
У стенті	4,3 ± 8,7	4,3 ± 9,1	0,95
У сегменті	19,2 ± 9,0	18,8 ± 8,6	0,43
Гострий приріст, %			
У стенті	1,80 ± 0,45	1,81 ± 0,43	0,73
У сегменті	1,42 ± 0,47	1,44 ± 0,46	0,45

Значення відповідають ± SD або n / N (%). * Передділатация, імплантація стенту або балону після дилатації

Було показано, що тонкий (7 μm), неадгезивний, міцний та інертний біосумісний фторсополімер стійкий до відкладення тромбоцитів та тромбів при контакті з кров'ю (14,15), що, можливо, сприяє стійкості до тромбозу стента. Полімер контролює кінетику вивільнення еверолімусу таким чином, що приблизно 80% препарату вивільняється протягом 30 днів, а через 120 днів препарат вже не виявляється. Щільність дози еверолімусу (100 μg / cm²) нижче, ніж з будь-яким таким самим рапаміцин-аналоговим DES. І, нарешті, тонкі (81 μm) струни стента з CoCr сприяють швидкій реендотелізації (16) і стійкі до переломів. Доклінічні дослідження продемонстрували більш швидке покриття стентів CoCr-EES з функціональною ендотелізацією, ніж при використанні інших DES (17).

ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ

Директор Щипакін А.

Згідно з оригіналом

Директор Аксьонова О.В.



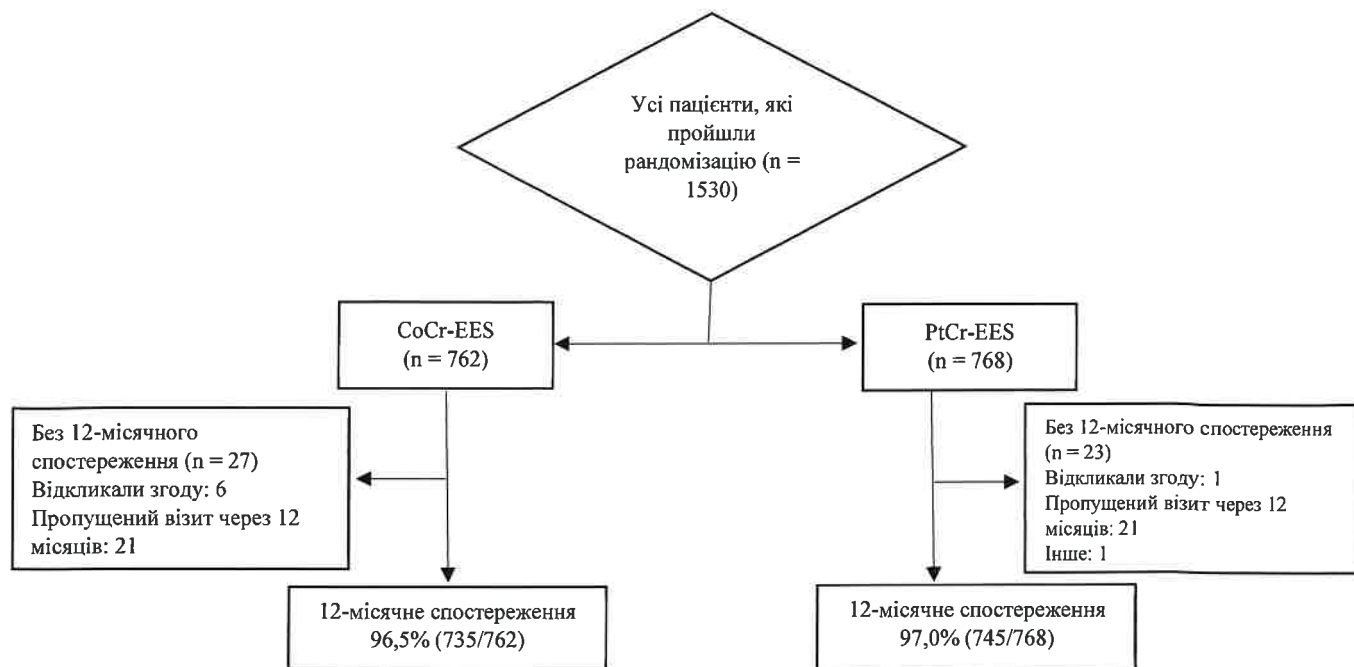
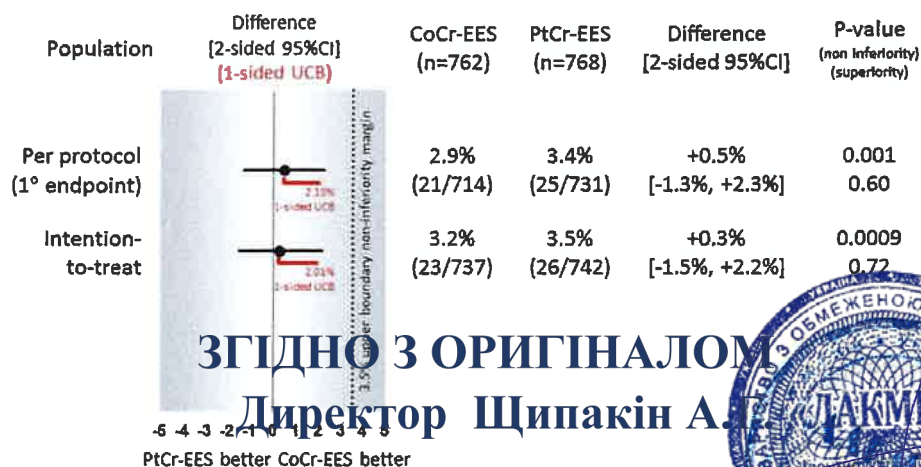


Рис. 2. Потік пацієнтів у рандомізованому дослідженні
Скорочення як на рис. 1.

Сторінка 6 з 9

ЖАКК Том 57, № 16, 2011
19.04.2011:1700-8

Стоун та ін. 1706
Новий еверолімус-виділяючий
коронарний стент



Вибірка	Різниця [2-стороння 95% CI] (1-стороння UCB)	CoCr-EES (n=762)	PtCr-EES (n=768)	Різниця [2-стороння 95% CI]	P-Значення (неефективність) (перевага)
Сукупність пацієнтів без порушення протоколу		2,9% (21/714)	3,4% (25/731)	+0,5% [-1,3%, +2,3%]	0,001 0,60
Аналіз усіх рандомізованих пацієнтів		3,2% (23/737)	3,5% (26/742)	+0,3% [-1,5%, +2,2%]	0,0009 0,72
	PtCr-EES краще CoCr- EES краще				

Первинна кінцева точка неспроможності цільового ураження (TLF) протягом 1 року у вибірці за протоколом (первинний аналіз) та у вибірці усіх рандомізованих пацієнтів (ITT) (вторинний аналіз).

На графіку показана різниця у TLF в 1 рік між CoCr-EES та тестовим PtCr-EES, з двосторонніми довірчими інтервалами (CI) (чорна лінія) та верхньою межею одностороннього 95% CI (червона лінія). Значення p для перевірки неперспективності та переваги є 1- та 2-сторонніми, відповідно. Скорочення як на рис. 1.

Завдяки використанню більш щільного платино-хромового сплаву і модифікованої архітектури каркаса, PtCr-EES був розроблений для подальшого поліпшення деяких механічних та фізичних властивостей CoCr-EES (зокрема, для поліпшення відстеження, прилягання до посудини, доступу до бічних гілок, рентгеноконтрастності, радіальної міцності та стійкості до переломів).

Версія цього стента з елююванням паклітакселом (TAXUS Element, Boston Scientific) раніше показувала не менш високі клінічні результати у порівнянні з попереднім стентом TAXUS Express з нержавіючої сталі (18). Основною метою розробки PtCr-EES було збереження клінічної безпеки та ефективності CoCr-EES шляхом збереження тієї ж товщини полімеру, концентрації еверолімусу та фармакокінетики, що і в CoCr-EES, при одночасному поліпшенні гострого ефекту. У зв'язку з цим повідомлялося про порівняну кінетику вивільнення еверолімусу, рівнях у артеріальній тканині та судинних реакціях для PtCr-EES та CoCrEES в моделі неушкодженою коронарної артерії свині (8), а в попередньому нерандомізованому клінічному дослідженні PtCr-EES мав зіставні з CoCrEES показники ангіографічної втрати всередині стенту та всередині сегменту (9). Поточні результати великомасштабного рандомізованого дослідження PLATINUM демонструють неповноцінність PtCr-EES у порівнянні з CoCr-EES для комбінованих стентів (9). CoCr-EES за комплексним показником безпеки та ефективності TLF протягом 1 року, при цьому нестатистичні значущі відмінності в показниках смерті, MI та TLR. Примітно, що 0,4% 1-річна частота певного або ймовірного тромбозу стента ARC в обох групах у даному дослідженні підтверджує низьку частоту тромбозу, зареєстровану при використанні стента EES в попередніх дослідженнях (1-4,10,11,14). Таким чином, поряд з нержавіючої сталлю і кобальтом хромом, платиновий хром тепер може вважатися прийнятним металевим сплавом для використання в DES.

ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ
Директор Щипакін А.

Згідно з оригіналом
Директор Аксьонова О.В.



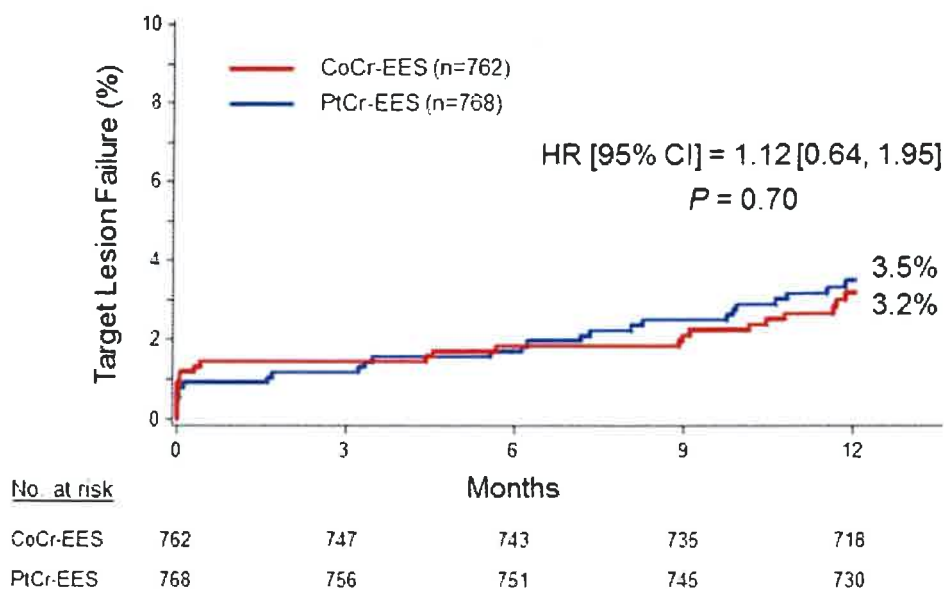


Рис. 4. Криві «час до події» для первинної кінцевої точки TLF в вибірці ITT

Представлені тут показники частоти подій були розраховані за методологією Каплана-Мейєра і порівнювалися з допомогою лог-ранг тесту. Таким чином, значення p дещо відрізняється від значень у тексті і таблиці 4, які були розраховані з використанням категоріальних змінних та порівнювалися за допомогою тесту χ^2 -квдрат. HR = коефіцієнт небезпеки; інші скорочення як на рис. 1 та 3.

Хоча у цьому дослідженні показники технічного та клінічного успіху, досягнутого за допомогою двох стентів, були подібними, при використанні CoCr-EES спостерігалася більш висока частота незапланованого стентування у порівнянні з PtCr-EES. Клінічна значимість цього результату неясна. Це дослідження не було направлено на оцінку того, чи дійсно PtCr-EES є більш доставляємим, конформним та/або більш рентгеноконтрастним; забезпечує кращий доступ до бічних гілок; більш стійкий до віддачі; та/або більш стійкий до переломів, ніж CoCr-EES. Ці властивості може бути важко виміряти у пацієнтів, оскільки відмінності між пристроями, які можна виявити на стенді, можуть бути не клінічно значущими або іншим чином відчутними у природних умовах (19). Як правило, для досягнення консенсусу щодо доставки стенту та інших зручних у використанні характеристик потрібен великий багатоцентровий клінічний досвід у пацієнтів зі складною коронарною анатомією.

Сторінка 7 з 9

ЖАКК Том 57, № 16, 2011
19.04.2011:1700-8

Стоун та ін. 1707
Новий еверолімус-виділяючий
коронарний стент

ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ
Директор Щипакін А.

Згідно з оригіналом
Директор Аксьонова О.В.



Таблиця 4. Клінічні результати за 1 рік у вибірці ІТТ

	CoCr-EES (n = 762)	PtCr-EES (n = 768)	p Значення
Смерть від усіх причин, MI, TVR	36/732(4,9)	37/745(5,0)	0,97
Смерть від усіх причин або MI	22/732(3,0)	18/745(2,4)	0,49
Смерть від усіх причин	9/732(1,2)	10/745 (1,3)	0,85
Серцева смерть	5/732(0,7)	7/745 (0,9)	0,58
Пов'язані з TV	3/732(0,4)	6/745 (0,8)	0,51
Не пов'язані з TV	2/732(0,3)	1/745 (0,1)	0,62
Не серцева смерть	4/732(0,5)	3/745 (0,4)	0,72
MI	13/732(1,8)	8/745 (1,1)	0,25
Пов'язано з TV	12/732(1,6)	6/745 (0,8)	0,14
Не пов'язано з TV	1/732(0,1)	2/745 (0,3)	1,00
MI з Q-хвилею	5/732(0,7)	1/745 (0,1)	0,12
MI без Q-хвилі	9/732(1,2)	7/745 (0,9)	0,59
TVR, в цілому	21/732(2,9)	20/745 (2,7)	0,83
TLR, в цілому	14/732(1,9)	14/745 (1,9)	0,96
TLR, PCI	12/732(1,6)	10/745 (1,3)	0,64
TLR, CABG	2/732(1,6)	4/745 (0,5)	0,67
TVR без TLR, в цілому	8/732(1,1)	7/745 (0,9)	0,77
Серцева смерть або MI	18/732(2,5)	15/745 (2,0)	0,56
Неспроможність цільового ураження	23/727(4,9)	26/742(3,5)	0,72
Відмова цільової судини	29/727(4,0)	31/742(4,2)	0,85
Тромбоз стента	3/725(0,4)	3/735(0,4)	1,00
(ARC певний або ймовірний)			
певний	3/725(0,4)	3/735(0,4)	1,00
ймовірний	0/725(0,0)	0/735(0,0)	-

Значення n / N (%). ARC = Академічний дослідний консорціум; CABG = шунтування коронарних артерій; ІТТ = усі рандомізовані пацієнти; MI = інфаркт міокарда; PCI = черезшкірне коронарне втручання; TLR = реваскуляризація в цільовому ураженні; TV = цільова судина; TVR = реваскуляризація в цільовій судині; інші скорочення, як в таблиці 1.

Обмеження дослідження. Показник 1-річної TLF при використанні контрольного CoCr-EES (2,9% у сукупності пацієнтів без порушення протоколу та 3,2% у вибірці ІТТ) був нижче показника 5,5%, прийнятого при оцінці розміру вибірки, який був заснований на попередніх даних досліджень SPIRIT II і III. У ширшому дослідженні SPIRIT IV, в якому брали участь пацієнти з трохи більш складними ураженнями, ніж в попередніх дослідженнях SPIRIT (або в цьому дослідженні), показник 1-річної TLF склав всього 4,2%, що нижче, ніж повідомлялося раніше. Таким чином, в цьому дослідженні не можна виключити невеликі абсолютні відмінності у частоті подій між PtCr-EES та CoCr-EES. Проте, спостерігаємий 2-сторонній 95% CI різниці у частоті 12-місячних TLF (від 1,3% до 2,3%) гарантує, що велика абсолютна різниця в TLF між двома типами стентів малоімовірна при досліджених ураженнях. Для всебічної оцінки цих двох пристроїв необхідно більш тривале спостереження і більш складні ураження. У зв'язку з цим, щоб відповідати нормативним вимогам, у дослідженнях SPIRIT та PLATINUM було виключено багато пацієнтів з високим ризиком, такі як пацієнти з гострим або недавнім MI чи видимим тромбом, хронічними тотальними оклюзіями, істинними біфуркаціями та ураженнями лівої головної коронарної артерії або трансплантата підшкірної вени. На відміну від цього, у великомасштабному рандомізованому дослідженні, в якому ці пацієнти брали активну участь, 1-річна частота TLF з використанням CoCrEES була вище (8,2%), ніж у цьому дослідженні (13). В майбутньому прийняття такого підходу необмеженої сукупності для випробування стентів схваленими регуляторами дозволило б зробити статистично очевидними (або більш надійно виключити) будь-які значущі клінічно значущі відмінності між пристроями, що були порівняні в цьому дослідженні.

Висновки

Директор Аксьонова О.В.

Згідно з оригіналом
Директор Шипілін А.

Заявки на публікацію і листування: Доктор Грегг В. Стоун, Медичний центр Колумбійського університету, Нью-Йоркська пресвітеріанська лікарня, Фонд серцево-судинних досліджень, 111 Схід 59-я вулиця, 11 поверх, Нью-Йорк, Нью-Йорк 10022. E- mail: gs2184@columbia.edu.

13. Серруїс П. У., Зильбер С., Гарг С., та ін. Порівняння зотаролімуc-виділяючого та еверолімуc-виділяючого коронарних стентів. N Engl J Med 2010 року; 363: 136-46.

14. Ліу Т-І, Лін В-С, Хуанг Л-І, Чіу С-І, Ян А-С. Кінетика і механізм розкладу мембран з суміші PAN / PVDF. Полімери для передових технологій 2005, 16: 413-423.



15. Лін Д.Ч., Тіонг С.Л., Чен К.Ю. Характеристика поверхні та дослідження адгезії тромбоцитів до фторуглеродов, приготованим методом плазменно-індукованого щеплення полімеризації. J Biomater Sci Polym Ed 2000; 11: 701-14.

16. Симон С., Палмаз Дж. К., Спрег Е. А. Вплив топографії на ендотелізацію стентів: підказки для нових конструкцій. J Long Term Eff Med Implants 2000; 10: 143-51.

17. Йонер М., Наказава Г., Фінн А.В., та ін. Відновлення ендотеліальних клітин між лікарсько-елюїруючими стентами на основі полімерів порівняння. J Am Coll Cardiol 2008; 52: 333-42.

18. Керейакс Д. Дж., Кеннон Л. А., Фельдман Р. Л. та ін. Клінічні та ангіографічні результати після лікування первинних коронарних стенозів за допомогою нового платино-хромового стента з тонкою струною: первинні результати дослідження PERSEUS (проспективна оцінка в рандомізованому дослідженні безпеки та ефективності використання паклітаксел-виділяючої системи коронарних стентів TAXUS Element). J Am Coll Cardiol 2010 року; 56: 264-71.

19. Хе Й., Маехара А., Мінц Г.С., та ін. Внутрішньосудинна ультразвукова оцінка розширення стентів з лікарським покриттям з хрому кобальту у порівнянні з нержавіючої сталлю. Am J Cardiol 2010 року; 105: 1272-5.

Ключові слова: ангіопластика, ішемічна хвороба серця, рестеноз.

ДОДАТОК

Повний список організації дослідження та сайтів і дослідників, що беруть участь в ньому див. в онлайнній версії цієї статті.

Сторінка 9 з 9

ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ

Дізнаєся оригінал

Директор Щишмакін А.Г.
Директор Аксьонова О.В.



Strut tissue coverage and endothelial cell coverage: a comparison between bare metal stent platforms and platinum chromium stents with and without everolimus-eluting coating

Nicole V. Soucy, PhD; Julia M. Feygin, PhD; Radhika Tunstall, PhD; Melissa A. Casey, BS; Douglas E. Pennington, PhD; Barbara A. Huibregtse*, DVM; James J. Barry, PhD

Boston Scientific Corporation, Natick, MA, USA

N.V. Soucy, J.M. Feygin, R. Tunstall, M.A. Casey, D.E. Pennington, B.A. Huibregtse, and J.J. Barry are employees and stockholders of Boston Scientific Corporation.

KEYWORDS

Endothelial cell,
arterial stenting,
drug-eluting stent,
PROMUS Element,
PECAM-1, stent
coverage

Abstract

Aims: In a rabbit denudation model, assess impact of strut thickness on arterial healing by comparing endothelial cell coverage and strut tissue coverage after implantation of bare metal stents of varying thickness; evaluate the effect of an everolimus-eluting stent.

Methods and results: Strut tissue coverage and endothelialisation were assessed 14 and 21 days after implantation with scanning electron microscopy quantitation methods and immunostaining against the endothelial cell marker PECAM-1 (CD-31). At 14 days, strut tissue coverage was higher with the stainless steel Liberté stent (88%, 97 µm) versus Express (77%, 132 µm). The platinum chromium Element stent with the thinnest strut (81 µm) had the highest level (95%). By 21 days endothelialisation was complete for all. The everolimus-eluting Element stent had a 1-week delay in luminal endothelialisation but was >89% by 21 days; strut endothelial coverage was >79% in 80% (4/5) of animals, with total strut tissue coverage >95%.

Conclusions: This study demonstrated that strut thickness affects strut tissue coverage post stent implantation and the addition of an everolimus-eluting polymer introduces a short delay in endothelialisation. The results highlight the need to control for aspects of stent design such as strut thickness when comparing across drug-eluting stent platforms.

ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ

Директор Щипакін А.І.

* Corresponding author: Preclinical Sciences, Boston Scientific Corporation, Natick, MA, USA
E-mail: barbara.huibregtse@bsci.com

Згідно з оригіналом
Директор Аксьонова О.В.

Introduction

Clinical trials of first generation coronary drug-eluting stents (DES) have demonstrated reduced rates of restenosis compared to bare metal stent controls¹⁻⁵ with no increases in death or myocardial infarction.⁶ However, autopsy data suggest that uncovered struts may play a role in some late stent thrombosis events observed clinically.^{7,8} Typical safety evaluations of coronary stents include scanning electron microscopy (SEM) analysis of the luminal flow surface of stented vessels 30, 90, and 180 days after stent implantation, most often in the non-injured porcine coronary model.⁹⁻¹¹ In the porcine model complete endothelialisation is commonly observed at 30 days post-stent implantation for marketed DES devices, with no differences reported between DES and comparator bare metal stents (BMS) at the time points evaluated.¹²⁻¹⁵ Even when evaluated at earlier time points, the porcine model does not allow for discrimination between bare and DES devices.¹¹ In contrast, the rabbit iliac model with balloon denudation of the endothelial cell layer promotes delayed arterial healing kinetics, allowing for better discrimination between device types at early time points (14-21 days). Joner et al recently published results in this model showing delays in strut tissue coverage and endothelial cell coverage with DES compared to BMS¹⁶ and also reported a disparity in re-endothelialisation rates among different comparator DES at 14 days. However, the relative contributions of drug coating versus stent strut thickness were not apparent due to the nature of the study design. Other studies have implicated stent strut thickness in the kinetics of re-endothelialisation¹⁷⁻¹⁹ and this likewise could contribute to some of the results observed in the Joner study.

The purpose of the current study was to determine the impact of stent strut thickness on the rate of re-endothelialisation following implant of three different BMS (Express™, Liberté™, and Element™; Boston Scientific Corporation [BSC], Natick, MA, USA) in the rabbit denudation model. These three stent types represent an evolution of platform design and architecture from the thickest, 132 µm stainless steel Express to the thinnest, 81 µm Element stent manufactured from a novel platinum chromium alloy.²⁰ Additionally, the effect on endothelialisation and strut coverage of an everolimus-eluting coating on the Element stent platform (PROMUS Element) was examined.

Methods

Device descriptions

The three BMS assessed in this study included the balloon-expandable Express™ (132 µm strut thickness; 71-91 µm strut width) and Liberté™ (97 µm strut thickness; 76 µm strut width) stainless steel stents and the Element™ stent made of a platinum chromium alloy (81 µm strut thickness; 66 µm strut width). Along with differences in strut thickness and width, stent architecture varied among the three BMS.²¹ Also examined was PROMUS™ Element, which contains the antiproliferative agent everolimus²² applied to the Element stent using the same combination of polymer layers found in the PROMUS everolimus-eluting stent.⁴ All stents were 2.75 mm in diameter and 16 mm long, with the exception of

initial tests with 8 mm long Express stents for method development. All stents were manufactured by BSC, Natick, MA, USA.

Animal care and use

Study protocols were reviewed and approved by the Institutional Animal Care and Use Committee at American Preclinical Services (Minneapolis, MN, USA), and experiments were conducted according to the National Institutes of Health Guide for the Care and Use of Laboratory Animals (U.S. National Institutes of Health Publication 85-23, revised 1996).

Anesthetised adult female New Zealand White rabbits underwent endothelial denudation of both iliac arteries using an angioplasty balloon catheter (Maverick, 2.25 mm × 15 mm, BSC, Natick, MA, USA). Denudation was achieved by three balloon passes at a balloon to artery ratio of approximately 1.05:1. Immediately following balloon denudation, stents were deployed at a target stent to artery ratio of 1.3:1. Five to six devices of each type were implanted per time point, with each rabbit receiving one stent per iliac artery. Rabbits were maintained on aspirin (40 mg/day, PO) starting 24 hours before catheterisation with continued dosing throughout the in-life phase of the study. In addition, heparin was administered at the time of catheterisation with doses ranging from 20-250 IU/kg to maintain activated clotting times of 250 seconds or above. Following device implantation, post-procedural angiography was performed to verify stent placement and patency and the animals were allowed to recover.

After 7, 14, or 21 days, animals were euthanised and stented arteries were perfused with lactated Ringer's solution to remove blood and fixed in 4% paraformaldehyde. Stented vessels were bisected longitudinally with one half processed for SEM and the opposite reserved for en face immunostaining of whole mount vessels.

Quantitative analysis of endothelial surface coverage

SEM imaging and quantification was essentially conducted according to the methods of Joner et al.¹⁶ Briefly, serial images were acquired at low magnification (15× magnification) and were digitally assembled to provide a view of the entire luminal stent surface area. Enlarged images (200× magnification) were assessed by a trained analyst and endothelial surface coverage was traced and measured with Image Pro Plus software (Media Cybernetics Inc, Bethesda, MD, USA) and reported as the percent strut area covered and percent luminal area covered. In addition, areas of stent struts not covered by endothelium were further characterised as being uncovered or covered with a proteinaceous matrix consisting of focal platelet and fibrin aggregates intermixed with red blood cells and inflammatory cells. Stent strut surface area was calculated from high resolution faxitron images.

Директор Шипакін А.С.
PECAM-1

Immunostaining for PECAM-1 was carried out with modification of the method of Joner et al.¹⁵ Longitudinally bisected vessels were rinsed in phosphate buffered saline (PBS) and incubated in PBS with Tween 20 (Serotec, Raleigh, NC, USA) containing 10% normal

goat serum (Invitrogen, Carlsbad, CA, USA) for one hour at room temperature. Following the blocking step, vessels were incubated with a primary antibody against PECAM-1 (anti-PECAM-1, 1:10 dilution; Dako, Carpinteria, CA, USA) overnight at 4°C. Specific binding was visualised with goat anti-mouse antibody labelled with Alexa Fluor 594, 1:200 dilution (Invitrogen, Carlsbad, CA, USA) in the dark, for one hour at room temperature.

Confocal images were acquired via fast mode scanning with a 20x water immersion lens on an Olympus Fluoview 1000, BX61 with a Proscan Prior Automatic Stage (FV.AS.10 Software) at the Biomedical Imaging Processing Lab at the University of Minnesota, Minneapolis, MN, USA. Fluorescent images were overlaid and photo-merged with differential interference contrast (DIC) images to denote the pattern of endothelial cell coverage over stent struts.

Statistical analysis

Data are expressed as mean±standard deviation. For quantitative SEM data, analysis of variance was used to make comparisons across all groups. Individual comparisons between groups were made using the Tukey pairwise comparison test. *P* values of < 0.05 were considered statistically significant.

Results

Kinetics and pattern of re-endothelialisation following bare metal stenting

A preliminary study to determine the appropriate time points for evaluation of endothelialisation following balloon-denudation and stenting in the rabbit iliac artery was conducted using Express

BMS at follow-up times of 0, 7, 14, 21 and 28 days, with sample sizes of 5-6 stented vessels per time point. Immediately post-deployment (0 days), 89±15% of the luminal surface area was determined to be free of endothelial cells via SEM visualisation. At seven days post-deployment, 88.3±5.0% of the luminal area was covered by endothelial cells and coverage was complete at 14 days (97.8±3.6%), 21 days (99.5±0.7%), and 28 days (100%±0%). Endothelialisation followed a distinct pattern, progressing from the proximal and distal ends of the stent towards the middle (Figure 1). An additional study was conducted looking at the impact of device length at time points of 7, 14 and 21 days (data not shown). Based on this analysis, follow-up time points of 14 and 21 days were selected for further analysis. Additionally, the stent length evaluated was increased from 8 mm to 16 mm so as to further delay the rate of endothelialisation and allow for greater discrimination between stent platforms.

Quantitative SEM comparisons across bare metal stent platforms

At 14 days, the luminal surface area was incompletely endothelialised for Express and Liberté but nearly complete for Element (Figure 2, A-C and Table 1). By 21 days endothelialisation of luminal surface area and stent struts was largely complete for all three (Figure 2, D-F and Table 1). Overall strut tissue coverage, including endothelial cell coverage plus non-endothelial cell coverage (focal platelet and fibrin aggregates intermixed with red blood cells and inflammatory cells) was significantly lower at 14 days with the thicker Express struts (77%) compared to Liberté (88%, *P*=0.05) and Element (95%, *P*=0.001) (Figure 3). At 14 days

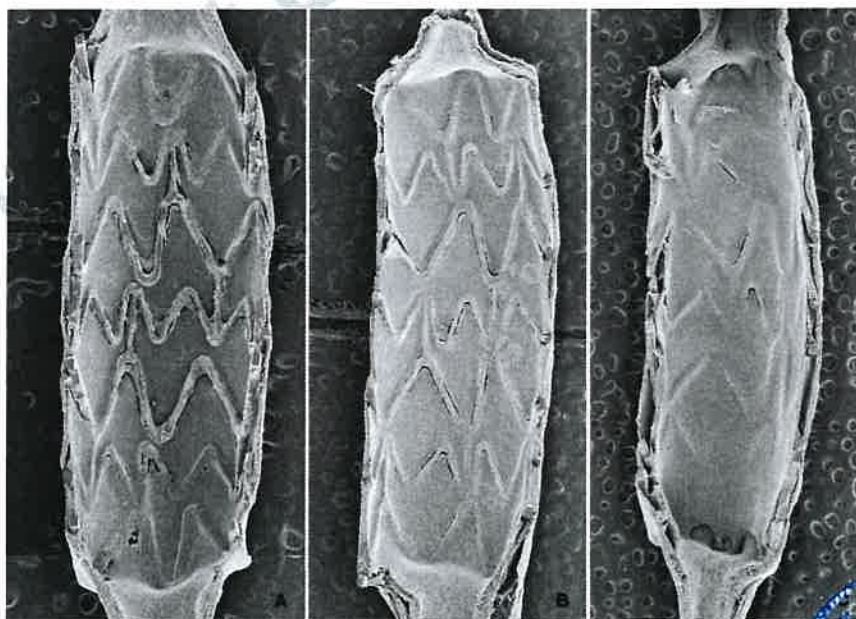


Figure 1. Pattern of re-endothelialisation following stenting. Stenting of denuded rabbit iliac arteries with bare metal stents follows a predictable pattern and time course, with re-endothelialisation progressing from the proximal and distal ends towards the middle (A-C). By seven days post-implant 88.3±5.0% of the luminal surface area is re-endothelialised (A), with complete endothelialisation by 14 (97.8±3.6%, B) and 21 days post-implant (99.5±0.7%, C).

Згідно з оригіналом

Директор Аксьонова О.В.

ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ
Директор Щипакін А.

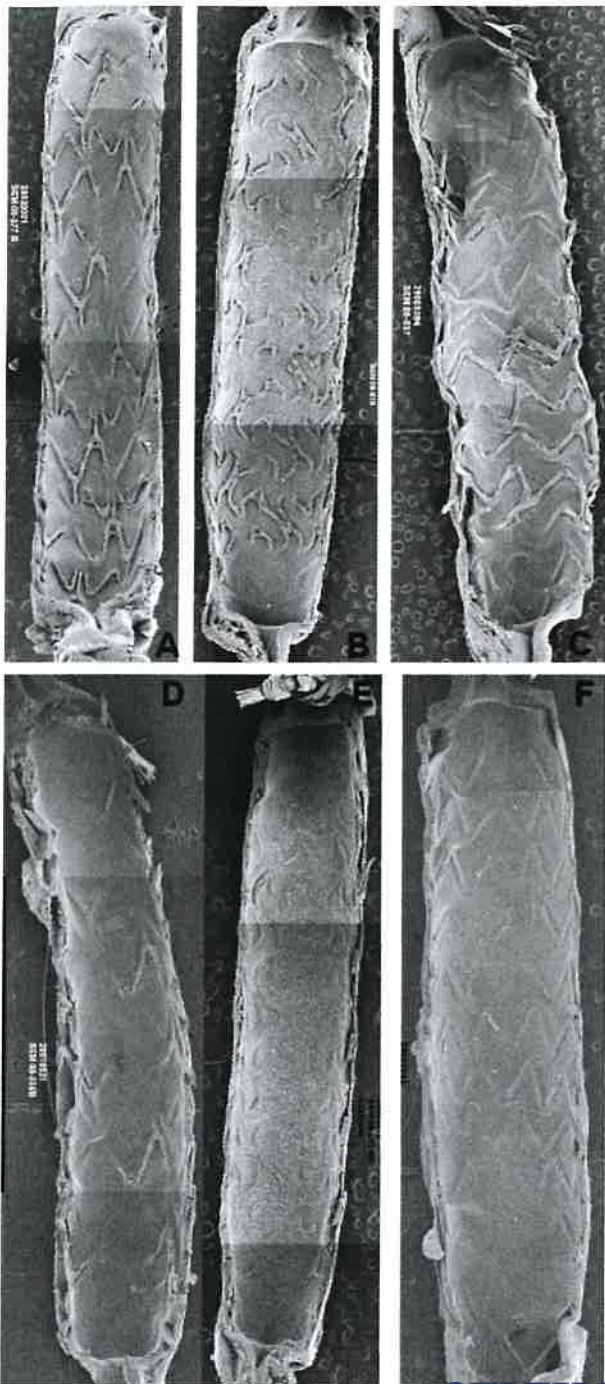


Figure 2. Scanning electron micrograph images post-implant in denuded rabbit iliac arteries. Images are representative examples of bare metal Express (A, D), bare metal Liberté (B, E) and bare metal Element (C, F) stents at 14 days (A-C) or 21 days (D-F).

coverage by tissue and cell types other than endothelial cells was 15% for Express, 28% for Liberté, and 16% for Element (Table 1). By 21 days coverage was almost completely due to endothelial cells as non-endothelium accounted for 9%, 2%, and 5% of coverage with Express, Liberté, and Element, respectively.

Table 1. A comparison of endothelialisation at 14 and 21 days for Express, Liberté, Element, and PROMUS Element stents implanted in the rabbit iliac denudation model.

	Sample size	Non-EC strut coverage (% stented area)	EC strut coverage (% stented area)	Endothelialisation (% lumen area)
14 Days				
Express	6	15±11	61±10	89±19
Liberté	5	28±21	60±27	76±16
Element	5	16±13	79±14	91±5
Promus Element	5	19±16	39±32	76±16
21 Days				
Express	6	9±19	86±24	97±4
Liberté	5	2±4	96±5	98±2
Element	6	5±5	91±8	95±4
Promus Element	5	17±11	68±29	89±9

EC: endothelial cell

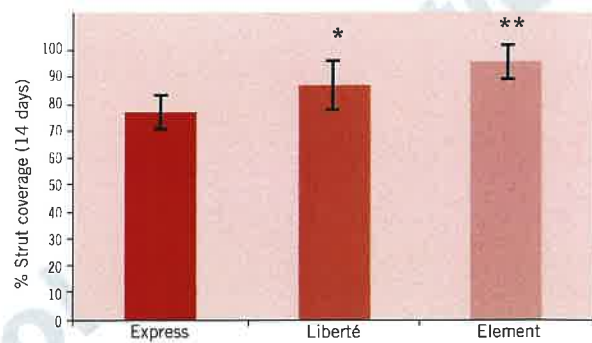


Figure 3. Effect of strut thickness on the kinetics of tissue coverage. At 14 days post-implant, 77±6% of bare metal Express stents had some form of tissue coverage compared to 88±7% of bare Liberté (* P=0.05) and 95±4% of bare Element (** P=0.001) stent struts.

Quantitative SEM comparison between Element and PROMUS Element stents

At 14 days, endothelialisation of the luminal surface area was lower with PROMUS Element compared to Element but was nearly complete for both by 21 days (Figure 4 and Table 1). However, in the PROMUS Element cohort, stent struts remained incompletely endothelialised even at 21 days (68±29%, Table 1). This was largely due to a single animal with poor strut endothelial cell coverage (19% compared to >79% for the remaining four animals in the cohort) total strut coverage for this animal was also very low (33%, as compared to 95% for the remaining animals in the cohort). The components of non-endothelial cell strut coverage at 21 days with the DES was similar to that observed with the BMS.

Comparisons of PECAM-1 staining between Element and PROMUS Element stents

Immunostaining of whole mount en face stent surfaces for PECAM-1 demonstrated confluent endothelial cell monolayers as assessed by staining at the circumferential cells and cell-cell interactions occur. Endothelial cell morphology at 21 days was similar across all four stent types (Figure 5).

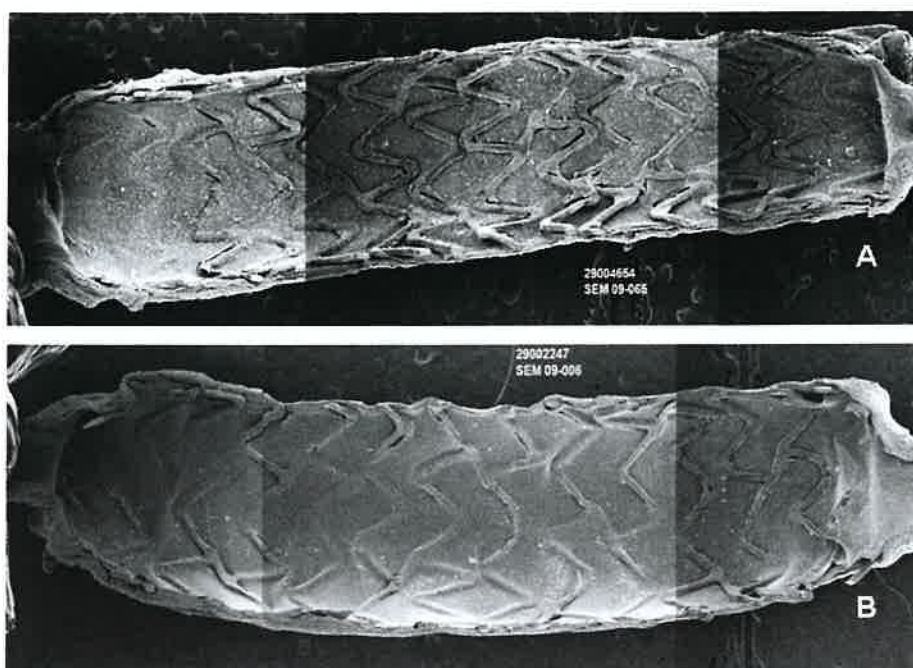


Figure 4. Scanning electron micrograph images of PROMUS Element stents. Images are representative examples at 14 days (A) and 21 days (B) post-implant in denuded rabbit iliac arteries.

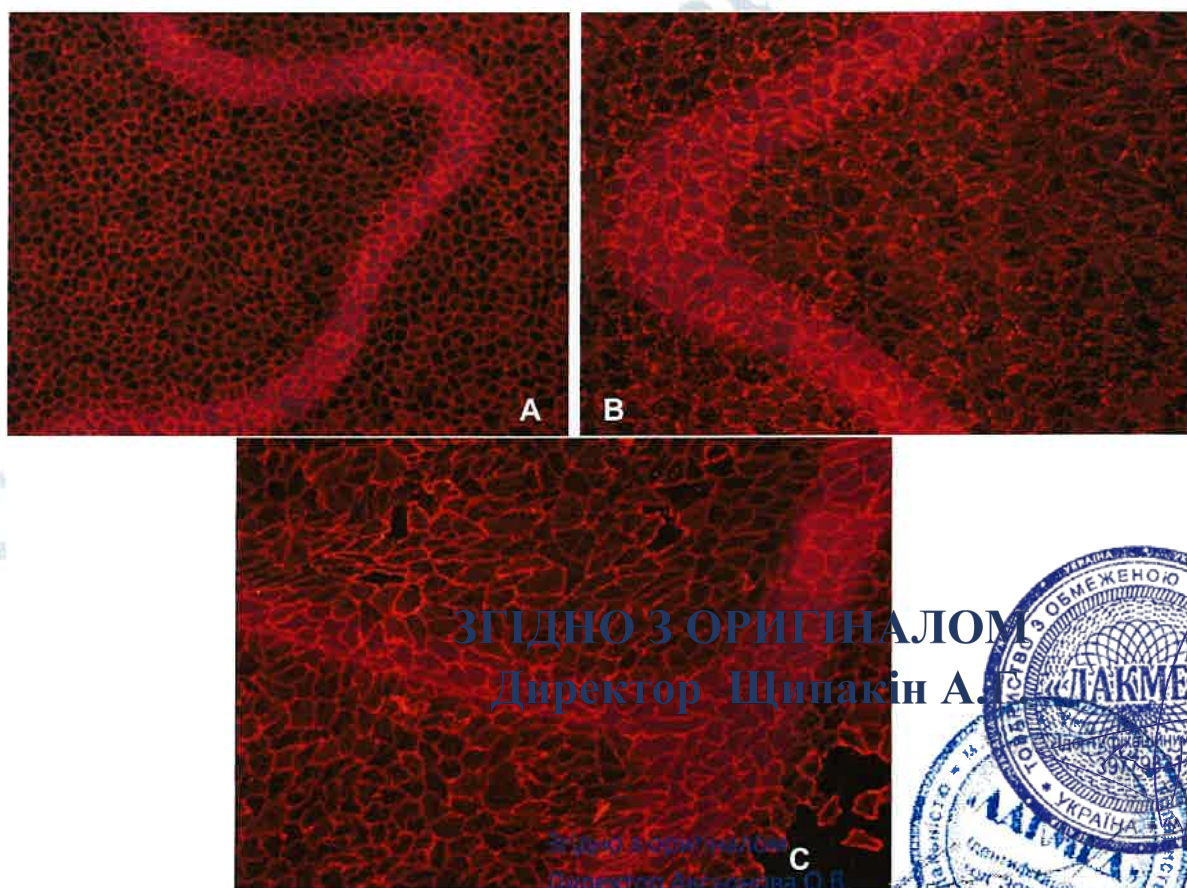


Figure 5. Representative luminal en face immunohistochemical staining for PECAM-1. Images show the confluent endothelial cell monolayer overlying stented regions of bare Liberté (A), bare Element (B), and PROMUS Element (C) stents 21 days post-implant in the rabbit aorta denudation model.

Discussion

This study demonstrates that strut thickness and drug coating can affect the rate of strut tissue coverage and luminal surface endothelialisation post stent implantation. The animal model used here, balloon denudation of the endothelial cell layer in rabbit iliac arteries, promotes delayed arterial healing kinetics, allowing for better discrimination in stent strut tissue coverage and endothelialisation between device types. At 14 days, strut tissue coverage as determined by SEM was significantly greater with the thinner bare metal stainless steel Liberté strut (88%) compared to the thicker Express (77%, $P=0.02$). The platinum chromium Element stent with the thinnest strut had the highest level of strut tissue coverage (95%, $P=0.001$ compared to Express) and the highest level of strut and luminal endothelialisation at 14 days (79 and 97%, $P>0.05$). By 21 days luminal and strut endothelialisation were complete for all three stent platforms. The addition of an everolimus-eluting coating to the Element stent delayed luminal endothelialisation by one week but it reached 89% by 21 days with strut endothelial coverage $>79\%$ in 80% of animals and total strut coverage $>96\%$ in 80% of animals.

In accordance with multiple consensus documents for the evaluation of drug-eluting coronary stents, typical preclinical safety evaluations include SEM analysis of the luminal flow surface of stented vessels 30, 90, and 180 days after stent implantation, most often in the non-injured porcine coronary model.^{2-11,23} Evaluations of Express, Liberté, Element, and PROMUS Element stents in the porcine model have shown complete luminal endothelial cell coverage by 30 days or earlier.^{12,13,24} The vascular compatibility of the polymer coating for PROMUS Element, which consists of the same combination of polymer layers found in the PROMUS everolimus-eluting stent⁴, has also been evaluated previously. In the rabbit model, complete endothelial cell coverage by 14 days was reported for stents with polymer-only coating²⁵ while in the pig complete endothelial cell coverage was documented by 30 days.²⁴ However, species and model dependent factors impact the time course of arterial healing following stent implant and some clinical evidence suggests that wide inter-individual variability exists in the human patient population.^{7,8,12,13,26,27} In the current work, inter-animal variability was evident in the healing of treated arteries. This could be attributed to the natural variation in vascular repair but could also be related to incomplete stent apposition at deployment where the resulting incomplete neointimal coverage of malapposed struts may be a predisposing factor for very late stent thrombosis in patients.²⁸ Optical coherence tomography can provide a high level of accuracy in evaluating heterogeneity of vascular response following stent implantation.²⁹ In both animal models and human clinical outcomes, further study of this variability is warranted. A recent comparison of four DES in the rabbit iliac model concluded that the first generation paclitaxel- and sirolimus-eluting stents delayed arterial healing compared to second generation everolimus- and zotarolimus-eluting stents.¹⁶ The results of our study, however, highlight the need to control for aspects of stent design such as strut thickness when conducting quantitative comparisons across DES platforms.

The pattern of re-endothelialisation for the stents tested here appeared to progress from uninjured areas (the proximal and distal segments of the stented vessel) toward areas of injury, with the middle region being the final area to develop complete endothelial cell coverage (Figure 1), as observed by others with this model.^{32,31} This is further illustrated by the finding that longer stents, and therefore longer regions of denudation, develop complete endothelialisation at a slower rate compared to shorter stents (Figures 1-3).

In this study, both Element and PROMUS Element stents showed nearly complete endothelialisation of the luminal surface area by 21 days with strut endothelial coverage $>91\%$ for all Element stents and $>79\%$ in 80% (4/5) of animals receiving PROMUS Element. These data are similar to the endothelialisation data at 28 days reported by Joner et al for the comparison of the XIENCE™ DES ($>70\%$ endothelialisation) with Multi-Link Vision™, the equivalent BMS ($>90\%$).¹⁶ In addition to SEM evaluation of endothelial cell morphology, immunostaining demonstrated no loss of PECAM-1 expression at cell-cell junctions for PROMUS Element compared to Element. Taken together, these data indicate that the everolimus-eluting coating on PROMUS Element accounts for minimal delayed arterial healing when delivered on thinner strut, lower profile stent platforms. This delay in endothelialisation is not unexpected: as an mTOR inhibitor, everolimus is known to impact endothelial cell growth and function³². It is important to note that this delay in endothelialisation was limited to the rabbit denudation model as there was no delay in endothelialisation associated with PROMUS Element in a standard porcine model⁴².

Autopsy studies have revealed a correlation between uncovered struts and stent thrombosis^{7,8,27} which has driven preclinical model development towards species and time points that better predict delayed arterial healing as evidenced by uncovered struts and incomplete endothelialisation following stenting. In the clinic, optical coherence tomography (OCT) imaging can provide some assessment of strut coverage after coronary stenting, including the detection and measurement of thin layers of neointimal coverage.^{23,33,34} Randomised clinical trials using OCT may help ascertain the effectiveness of new generation DES in improving vessel healing and reducing stent thrombosis.

Limitations of this study include, as with all preclinical models, the use of an animal model as a human clinical surrogate. However, the rabbit denudation model promotes delayed arterial healing kinetics allowing for better discrimination between device types and as such may provide a better approximation of the clinical situation than the non-injured swine coronary model often used for stent evaluations of DES. While the major difference between the DES assessed was strut thickness and strut length, it should be noted that the Element differed and the Element stent was made for a stainless steel alloy compared to the stainless steel Express and Liberté stents. The greater uncovered strut area observed for Express (82% vs 77%, $P=0.02$) however, suggests that strut thickness is the major determining factor in strut coverage and endothelialisation.

In conclusion, the current study is the first preclinical evaluation of BMS platforms to determine the impact of strut thickness on the

ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ

Директор Щипакін А.Б.

ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ

Директор Аксенова О.В.

rate of strut tissue coverage and endothelialisation post coronary stent implantation. Increased strut thickness was shown to reduce the rate of strut coverage and the addition of an everolimus-eluting polymer introduced a short delay in luminal endothelialisation. The results highlight the need to control for aspects of stent design such as strut thickness when comparing across BMS and DES platforms.

Acknowledgements

The authors wish to thank Prof. Willem J. van der Giessen, MD, PhD and Heleen van Beusekom, PhD of the Department of Cardiology, Erasmus Medical Center (Rotterdam, The Netherlands) for their critical review of this manuscript and Jerry Sedgewick, PhD of the Biomedical Imaging Processing Lab at the University of Minnesota, (Minneapolis, MN, USA) for his technical assistance with confocal image acquisition and processing. Additionally the authors thank Natalia Sushkova, MD for her technical assistance with development of the whole mount en face immunostaining procedure; Alisa Davis for SEM image acquisition; Bill Stoffregen, DVM, PhD for his training and oversight of the SEM image analysis; and Ruth M. Starzyk, PhD for her assistance with drafting and editing the manuscript (all of Boston Scientific Corporation).

References

1. Morice MC, Serruys PW, Sousa JE, Fajadet J, Ban Hayashi E, Perin M, Colombo A, Schuler G, Barragan P, Guagliumi G, Molnar F, Falotico R, Group RS. A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. *N Engl J Med*. 2002;346:1773-80.
2. Moses JW, Leon MB, Popma JJ, Fitzgerald PJ, Holmes DR, O'Shaughnessy C, Caputo RP, Kereiakes DJ, Williams DO, Teirstein PS, Jaeger JL, Kuntz RE. Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. *N Engl J Med*. 2003;349:1315-23.
3. Stone GW, Ellis SG, Cox DA, Hermiller J, O'Shaughnessy C, Mann JT, Turco M, Caputo R, Bergin P, Greenberg J, Popma JJ, Russell ME. A polymer-based, paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2004;350:221-31.
4. Serruys PW, Ong ATL, Piek JJ, Neumann FJ, van der Giessen WJ, Wiener M, Zeiher A, Grube E, Haase J, Thuesen L, Hamm C, Otto-Terlouw PC. A randomized comparison of a durable polymer everolimus-eluting stent with a bare metal coronary stent: The SPIRIT first trial. *EuroIntervention*. 2005;1:58-65.
5. Fajadet J, Wijns W, Laarman GJ, Kuck KH, Ormiston J, Munzel T, Popma JJ, Fitzgerald PJ, Bonan R, Kuntz RE. Randomized, double-blind, multicenter study of the Endeavor zotarolimus-eluting phosphorylcholine-encapsulated stent for treatment of native coronary artery lesions: clinical and angiographic results of the ENDEAVOR II trial. *Circulation*. 2006;114:798-806.
6. Stone GW, Moses JW, Ellis SG, Schofer J, Dawkins KD, Morice MC, Colombo A, Schampaert E, Grube E, Kirtane AJ, Cutlip DE, Tebbe M, Pocock SJ, Mehran R, Leon MB. Safety and efficacy of sirolimus- and paclitaxel-eluting coronary stents. *N Engl J Med*. 2007;356:998-1008.
7. Joner M, Finn AV, Farb A, Mont EK, Kolodgie FD, Ladich E, Kutys R, Skorija K, Gold HK, Virmani R. Pathology of drug-eluting stents in humans: delayed healing and late thrombotic risk. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48:193-202.
8. Finn AV, Nakazawa G, Joner M, Kolodgie FD, Mont EK, Gold HK, Virmani R. Vascular responses to drug eluting stents: importance of delayed healing. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2007;27:1500-10.
9. Schwartz RS, Edelman ER, Carter A, Chronos N, Rogers C, Robinson KA, Waksman R, Weinberger J, Wilensky RL, Jensen DN, Zuckerman BD, Virmani R. Drug-eluting stents in preclinical studies: recommended evaluation from a consensus group. *Circulation*. 2002;106:1867-73.
10. Boam AB. Regulatory issues facing the development of drug-eluting stents: a US FDA perspective. *Expert Rev Med Devices*. 2006;3:297-300.
11. Schwartz RS, Edelman E, Virmani R, Carter A, Granada JF, Kaluza GL, Chronos NAF, Robinson KA, Waksman R, Weinberger J, Wilson GJ, Wilensky RL. Drug-eluting stents in preclinical studies. Updated consensus recommendations for preclinical evaluation. *Circ Cardiovasc Intervent*. 2008;1:143-53.
12. Seifert PS, Huibregtse BA, Polovick J, Poff B. Early vascular response to overlapped paclitaxel-eluting stents in swine coronary arteries. *Cardiovasc Revasc Med*. 2007;8:251-8.
13. Wilson GJ, Polovick JE, Huibregtse BA, Poff BC. Overlapping paclitaxel-eluting stents: long-term effects in a porcine coronary artery model. *Cardiovasc Res*. 2007;76:361-72.
14. Wilson GJ, Nakazawa G, Schwartz RS, Huibregtse B, Poff B, Herbst TJ, Baim DS, Virmani R. Comparison of Inflammatory Response After Implantation of Sirolimus- and Paclitaxel-Eluting Stents in Porcine Coronary Arteries. *Circulation*. 2009;120:141-49.
15. Perkins LEL, Boeke-Purkis KH, Wang Q, Stringer SK, Coleman LA. XIENCE V™ Everolimus-Eluting Coronary Stent System: A preclinical assessment. *J Intervent Cardiol*. 2009;22:S28-S40.
16. Joner M, Nakazawa G, Finn AV, Quee SC, Coleman L, Acampado E, Wilson PS, Skorija K, Cheng Q, Xu X, Gold HK, Kolodgie F, Virmani R. Endothelial cell recovery between comparator polymer-based drug-eluting stents. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:333-42.
17. Simon C, Palmaz JC, Sprague EA. Influence of topography on endothelialization of stents: clues for new designs. *J Long Term Eff Med Implants*. 2000;10:143-51.
18. LaDisa JF, Jr., Olson LE, Douglas HA, Warltier DC, Kersten JR, Pagel PS. Alterations in regional vascular geometry produced by theoretical stent implantation influence distributions of wall shear stress: analysis of a curved coronary artery using 3D computational fluid dynamics modeling. *Biomed Eng Online*. 2006;5:40.
19. De Prado AP, Martinez CP, Ramon CC, Orden JM, Altonaga JR, Iglesias MJ, Purriños MR, Orden MA, Marin JF, Fernandez-Vazquez F. Endothelialization of nonapposed stent struts located over the origin of a side branch: results with different carbofilm-coated stents. *J Interv Cardiol*. 2009;22:222-7.
20. O'Brien BJ, Stinson JS, Jensen SG, Edmonson M, Carroll WJ, A. Platinium-Chromium-Cobalt alloy for cardiovascular devices. *Biomaterials*. 2010;31:3755-3761.
21. Alcocer DJ, Carrozzini D, Britt A, Hsieh J, Venkatesh A, Wehrenberg J, Kereiakes DJ. A prospective evaluation of the TAXUS paclitaxel-eluting coronary stent system for the treatment of de novo coronary artery lesions: Design and statistical methods of the PERSEUS clinical program. *Stats*. 2010;2010:1-10.
22. Farb A, John M, Acampado E, Kolodgie FD, Prescott MF, Virmani R. Oral everolimus inhibits in-stent neointimal growth. *Circulation*. 2002;106:2379-84.

23. Guidelines on the clinical and non-clinical evaluations during the consultation procedure on medical substances contained in drug eluting (medical substance-eluting) coronary stents. EMEA/CHMP/EWP/110540/2007. <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ewp/11054007enfin.pdf>.

24. Wilson GJ, Huijbregtse BA, Stejskal EA, Crary J, Starzyk RM, Dawkins KD, Barry JJ. Vascular response to a third generation everolimus-eluting stent. *EuroIntervention*, 2010;6:512-519.

25. Chin-Quee SL, Hsu SH, Nguyen-Ehrenreich KL, Tai JT, Abraham GM, Pacetti SD, Chan YF, Nakazawa G, Kolodgie FD, Virmani R, Ding NN, Coleman LA. Endothelial cell recovery, acute thrombogenicity, and monocyte adhesion and activation on fluorinated copolymer and phosphorylcholine polymer stent coatings. *Biomaterials*. 2010;31:648-657.

26. van Pelt-Verkuil E, Knoester J, van Pelt W, Brink M, Jense D, Emeis JJ. Time course of arterial repair following endothelial denudation in the rat carotid artery. *Virchows Arch [Pathol Anat]*. 1986;408:559-74.

27. Finn AV, Joner M, Nakazawa G, Kolodgie F, Newell J, John MC, Gold HK, Virmani R. Pathological correlates of late drug-eluting stent thrombosis: strut coverage as a marker of endothelialization. *Circulation*. 2007;115:2435-41.

28. Cook S, Wenaweser P, Togni M, Billinger M, Morger C, Seiler C, Vogel R, Hess O, Meier B, Windecker S. Incomplete stent apposition and

very late stent thrombosis after drug-eluting stent implantation. *Circulation*. 2007;115:2426-34.

29. Bezerra HG, Costa MA, Guagliumi G, Rollins AM, Simon DI. Intracoronary optical coherence tomography: a comprehensive review clinical and research applications. *JACC Cardiovasc Interv*. 2009;2:1035-46.

30. Ferns GA, Stewart-Lee AL, Anggard EE. Arterial response to mechanical injury: balloon catheter de-endothelialization. *Atherosclerosis*. 1992;92:89-104.

31. Doornekamp FN, Borst C, Post MJ. Endothelial cell recovery and intimal hyperplasia after endothelium removal with or without smooth muscle cell necrosis in the rabbit carotid artery. *J Vasc Res*. 1996;33:146-55.

32. Lane HA, Wood JM, McSheehy PM, Allegrini PR, Boulay A, Brueggen J, Littlewood-Evans A, Maira SM, Martiny-Baron G, Schnell CR, Sini P, O'Reilly T. mTOR inhibitor RAD001 (everolimus) has antiangiogenic/vascular properties distinct from a VEGFR tyrosine kinase inhibitor. *Clin Cancer Res*. 2009;15:1612-22.

33. Kume T, Akasaka T, Kawamoto T, Watanabe N, Toyota E, Sukmawan R, Sadahira Y, Yoshida K. Visualization of neointima formation by optical coherence tomography. *Int Heart J*. 2005;46:1133-36.

34. Guagliumi G, Sirbu V. Optical coherence tomography: high resolution intravascular imaging to evaluate vascular healing after coronary stenting. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2008;72:237-47.

ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ
Директор Щипакін А.

Згідно з оригіналом
Директор Аксьонова О.В.

Переклад

Експериментальні дослідження EuroIntervention

**Покриття тканинами розшарування та покриття ендотеліальними клітинами:
порівняння між голими металевими стентовими платформами та платиновими хромовими
стендами з покриттям, що елюєє еверолімус та без нього.**

Ніколь В. Соусі, доктор філософії; Кандидат юридичних наук Юлія Михайлівна Фейгін; Радхіка Тунсталл, доктор філософії; Мелісса А. Кейсі, бакалавр наук; Доктор філософії Дуглас Е. Пеннінгтон; Barbara A. Huijbregtse*, DVM; Джеймс Дж. Баррі, доктор філософії
Boston Scientific Corporation, Natick, MA, США

Анотація

Цілі: У моделі денудатії кроликів оцінити вплив товщини розпірки на загоєння артерій, порівнявши покриття ендотеліальних клітин та покриття тканини стійки після імплантації голих металевих стентів різної товщини; оцінити ефект стента, що елюєє еверолімус.

Методи та результати: Тканинне заростання стінки стента та ендотелізацію оцінювали через 14 та 21 день після імплантації методами кількісного визначення за допомогою скануючої електронної мікроскопії та імунофарбуванням проти маркера ендотеліальних клітин PECAM-1 (CD-31). Через 14 днів покриття тканини стійки було вищим за допомогою стента Liberté з нержавіючої сталі (88%, 97 мкм) проти Express (77%, 132 мкм). Стент з платинового хрому з найтоншою стійкою (81 мкм) мав найвищий рівень (95%). До 21 дня ендотелізація була завершена для всіх. Стент Element з лікарським покриттям еверолімус- мав 1-тижневу затримку ендотелізації просвіту, але становив > 89% на 21 день; Ендотеліальне покриття підкосів становило > 79% у 80% (4/5) тварин, із загальним покриттям тканин стовпа > 95%.

Висновки: Це дослідження продемонструвало, що товщина стійки впливає на покриття тканини стійки після імплантації стенту, а додавання полімеру, що елюєє еверолімус, призводить до короткої затримки ендотелізації. Результати підкреслюють необхідність контролю таких аспектів конструкції стентів, як товщина стійки, при порівнянні на різних платформах стентів, що видаляються ліками.

Вступ

Клінічні випробування перших поколінь коронарних стентів, що елюють лікарські засоби (DES), продемонстрували знижену частоту рестенозу порівняно з контролем стентів з чистого металу¹⁻⁵ без збільшення смертності чи інфаркту міокарда.⁶ Однак дані розтину свідчать про те, що непокриті розпірки можуть відігравати роль у деякі події пізнього тромбозу стента, що спостерігаються клінічно. модель пораненої коронарної свині.⁹⁻¹¹ У моделі свиней повна ендотелізація зазвичай спостерігається через 30 днів після імплантації стенту для продаваних пристроїв DES, при цьому жодних відмінностей між DES та стентами з голих металів компаратора (BMS) на момент оцінки не було.^{12,13} Навіть якщо оцінюватись у більш ранні терміни, дослідження свідчать про дого наслідком порівняння між голими пристроями та пристроями DES.¹¹ Навпаки, модель кроликової клубової кістки з допомогою балонної денудатії шару ендотеліальних клітин¹⁴ дозволила порівняти покриття ендотеліальних клітин DES порівняно з BMS¹⁶, а також повідомляти про невідповідність частот повного ендотелізації серед різних порівняльних груп.¹⁵ Однак відносний внесок покриття ендотеліальних клітин DES до товщини стійки стента не був очевидним через природу просвіту дослідження. Інші дослідження

ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ

Директор Шинакін А.В.

ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ

Директор Аксьонова О.В.

залучали товщину стійки стента до кінетики повторної ендотелізації 17-19, і це також могло сприяти деяким результатам, які спостерігалися у дослідженні Джонера.

Метою поточного дослідження було визначити вплив товщини стійки стента на швидкість повторної ендотелізації після імплантації трьох різних BMS (Express®, Libert®, Ele та Element v; Boston Scientific Corporation [BSC], Natick, MA, США) у моделі денудації кроликів. Ці три типи стентів являють собою еволюцію дизайну платформи та архітектури від найтоншого експрес-матеріалу з нержавіючої сталі 132 мкм до найтоншого елемента стента розміром 81 мкм, виготовленого з нового платиновихромоного сплаву.²⁰ Крім того, вплив на ендотелізацію та покриття стійки еверолімусу -досліджено елюююче покриття на стентовій платформі Element (PROMUS Element).

Методи

Опис пристрою

Три оцінених у цьому дослідженні BMS включали балон, що розширюється, Експрес (товщина стійки 132 мкм; ширина стійки 71-91 мкм) та лібертьє (товщина стійки 97 мкм; ширина стійки 76 мкм) стенти з нержавіючої сталі та Елементний стент з платиновихромоного сплаву (товщина стійки 81 мкм; ширина стійки 66 мкм). Поряд з відмінностями в товщині та ширині стійки, архітектура стенту варіювалась між трьома BMS.²¹ Також був досліджений елемент PROMUS® в елементі, який містить антипроліферативний агент еверолімус²², нанесений на стент елемента з використанням тієї самої комбінації полімерних шарів, що міститься в еверолімусі PROMUS. елююючий стент.⁴ Усі стенти мали діаметр 2,75 мм і довжину 16 мм, за винятком початкові випробування з екстенс-стентами довжиною 8 мм для розробки методу. Усі стенти були виготовлені компанією BSC, Natick, MA, США.

Догляд та використання тварин

Протоколи досліджень були переглянуті та схвалені Комітетом інституційного догляду та використання тварин при Американських доклінічних службах (Міннеаполіс, штат Міннесота, США), а експерименти проводилися відповідно до Національного посібника з догляду та використання лабораторних тварин (Національні інститути США) публікації охорони здоров'я 85-23, переглянута 1996).

Анестезовані дорослі самки новозеландських білих кроликів зазнали ендотеліальної денудації обох клубових артерій за допомогою балонного катетера для ангіопластики (Maverick, 2,25 мм × 15 мм, BSC, Natick, MA, США). Денудація була досягнута трьома балонами при співвідношенні балон до артерії приблизно 1,05: 1. Відразу після денудації кульок стенти були розгорнуті при співвідношенні цільового стента до артерії 1,3: 1. За один момент часу імплантували по п'ять -шість пристроїв кожного типу, причому кожен кролик отримував один стент на клубову артерію. Кроликів підтримували на аспірині (40 мг/добу, перорально), починаючи за 24 години до катетеризації з продовженням дозування протягом усього життєвого етапу дослідження. Крім того, гепарин вводили під час катетеризації в дозах від 20-250 МО/кг для підтримки активованого часу згортання 250 секунд або вище. Після імплантації пристрою була проведена післяопераційна ангіографія для перевірки розміщення стента та прохідності, і тваринам дозволили відновитися.

Через 7, 14 або 21 день тварин евтаназували, а стентовані артерії перфузували розчином Рінгера з лактатом для видалення крові та фіксували у 4% параформальдегіді. Стентовані судини розділяли вздовж навпіл, одну половину обробляли для РЕМ, а протилежну - для гистологічного фарбування цілих судин.

Директор Щипакін А.

Кількісний аналіз покриття ендотеліальної поверхні

Зображення та кількісне визначення методом РЕМ по суті проводяться згідно з протоколом Джонера та ін.¹⁶ Коротко кажучи, серії зображень були сформовані по малюнку збільшення 10-кратне (збільшення) та зібрані в цифровому вигляді для огляду всієї площі поверхні пристрою. Збільшені

зображення (200 -кратне збільшення) були оцінені кваліфікованим аналітиком, і покриття поверхні ендотелію було відстежено та виміряно за допомогою програмного забезпечення Image Pro Plus (Media Cybernetics Inc, Bethesda, MD, США) та повідомлено як відсоток охопленої площі стійки та відсоток просвітленої площі покриття. Крім того, ділянки стентових стійок, не покриті ендотелієм, додатково характеризувалися як непокриті або покриті білковим матриксом, що складається з вогнищевих тромбоцитарних та фібринових агрегатів, змішаних з еритроцитами та клітинами запалення. Площу поверхні стійки розраховували на основі факситронних зображень з високою роздільною здатністю.

Імунофарбування для обличчя на ціле кріплення для обличчя PECAM-1

Імунофарбування для PECAM-1 проводили з модифікацією методів Joner et al.15. Поздовжньорозділені посудини промивали у фосфатно-сольовому розчині (PBS) та інкубували у PBS з Tween 20 (Serotec, Raleigh, NC, США), що містить 10% нормальний козячої сироватки (Invitrogen, Карлсбад, Каліфорнія, США) протягом однієї години при кімнатній температурі. Після етапу блокування судини інкубували з первинним антитілом проти PECAM-1 (анти-PECAM-1, розведення 1:10; Dako, Carpinteria, CA, США) протягом ночі при 4 ° C. Конкретне зв'язування візуалізували за допомогою козячого антимишачого антитіла, міченого розведенням Alexa Fluor 594,1: 200 (Invitrogen, Карлсбад, Каліфорнія, США), у темряві протягом однієї години при кімнатній температурі.

Конфокальні зображення були отримані за допомогою швидкого сканування з 20 -кратною занурювальною лінзою на Olympus Fluoview 1000, BX61 з попередньою автоматичною стадією Proscap (програмне забезпечення FV.AS.10) в лабораторії обробки біомедичних зображень Університету Міннесоти, штат Міннеаполіс, штат Міннесота, США. Флуоресцентні зображення були накладені та об'єднані фото з зображеннями диференціальної інтерференційної контрастності (DIC) для позначення структури покриття ендотеліальних клітин над стінковими стійками.

Статистичний аналіз

Дані виражені як середнє \pm стандартне відхилення. Для кількісних даних РЕМ використовувався В - аналіз дисперсії для порівняння всіх груп. Індивідуальні порівняння між групами проводилися за допомогою парного тесту порівняння Тукі. Значення $P < 0,05$ вважалися статистично значущими.

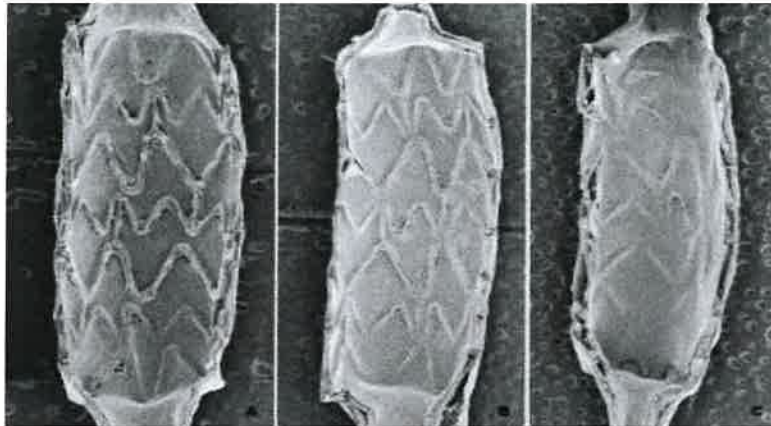
Результати

Кінетика та закономірності повторної ендотелізації після стентування оголеного металу

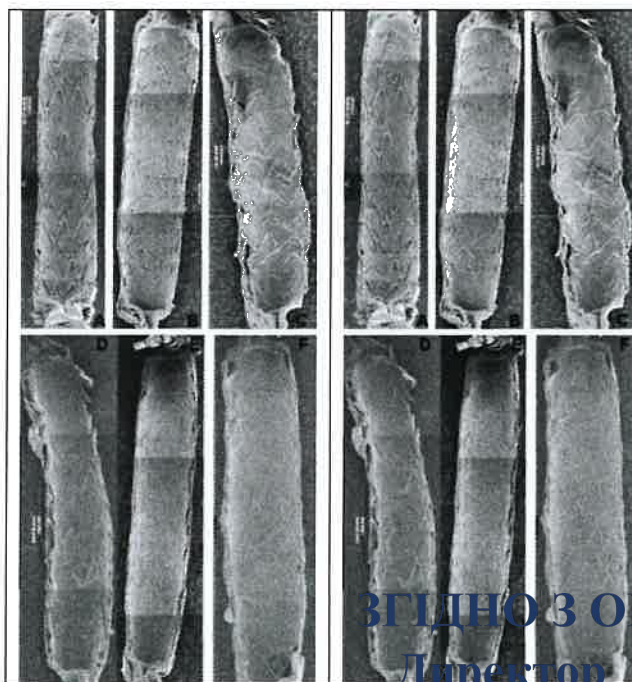
Попереднє дослідження для визначення відповідних часових моментів для оцінки ендотелізації після денудації кульок та стентування в клубовій артерії кролика було проведено за допомогою експрес-BMS під час спостереження 0, 7, 14, 21 та 28 днів, з розмірами вибірки 5-6 стентованих судин за час. Відразу після розгортання (0 днів) було визначено, що $89 \pm 15\%$ площі поверхні просвіту вільні від ендотеліальних клітин за допомогою візуалізації SEM. Через сім днів після розгортання $88,3 \pm 5,0\%$ площі просвіту було покрито ендотеліальними клітинами, і покриття було повним через 14 днів ($97,8 \pm 3,6\%$), 21 день ($99,5 \pm 0,7\%$) та 28 днів ($100\% \pm 0\%$). Ендотелізація проходила по чіткій схемі, прогресуючи від проксимального та дистального кінців стента до середини (Малюнок 1). Було проведено додаткове дослідження, присвячене впливу довжини пристрою на ендотелізацію на 14 та 21 день (дані не показані). На підставі цього аналізу для подальшого аналізу були обрані періоди спостереження 14 та 21 день. Крім того, згідно з оригіналом була збільшена з 8 мм до 16 мм довжина пристрою, щоб збільшити швидкість ендотелізації та дозволити більш дискримінаційну модифікацію металу.

Кількісні порівняння SEM по всьому світу металеві стентові платформи

На 14В добу площа просвіту була повністю не ендотелізована для Express та Liberte, але майже повна для Element (Малюнок 2, А-С та Таблиця 1). До 21 дня ендотелізація площі поверхні просвіту та опор стента була в основному завершена для всіх трьох (Малюнок 2, D-F та Таблиця 1). Загальне покриття тканини розпірки, включаючи покриття ендотеліальними клітинами плюс покриття неендотеліальними клітинами (вогнищеві тромбоцитарні та фібринові агрегати, змішані з еритроцитами та клітинами запалення), було значно нижчим через 14 В днів з більш товстими експрес-стійками (77%) порівняно з Liberte (88%, $P = 0,05$) та Елемент (95%, $P = 0,001$) (Малюнок 3). На 14й день



Малюнок 1. Шаблон повторної ендотелізації після стентування. Стентування оголених клубових артерій кролика з голими металевими стентами відбувається за передбачуваною схемою та часовим ходом, при цьому повторна ендотелізація прогресує від проксимального та дистального кінців до середини (А-С). До семи днів після імплантації $88,3\% \pm 5,0\%$ площі просвітної поверхні повторно ендотелізується (А), з повною ендотелізацією на 14 ($97,8\% \pm 3,6\%$, В) та 21 день після імплантації ($99,5\% \pm 0,7\%$, В).



Малюнок 2. Зображення зі скануючої електронної мікрофотографії після імплантації в оголених клубових артеріях кролика. Зображення є репрезентативними прикладами голих металів Express (А, D), голих металів Liberte® (В, Е) та елементів з чистого металу (С, F) через 14 днів (А-С) або 21 день (D-F).

ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ

Директор Щипакін А.Д.

Згідно з оригіналом

Директор Аксьонова О.В.

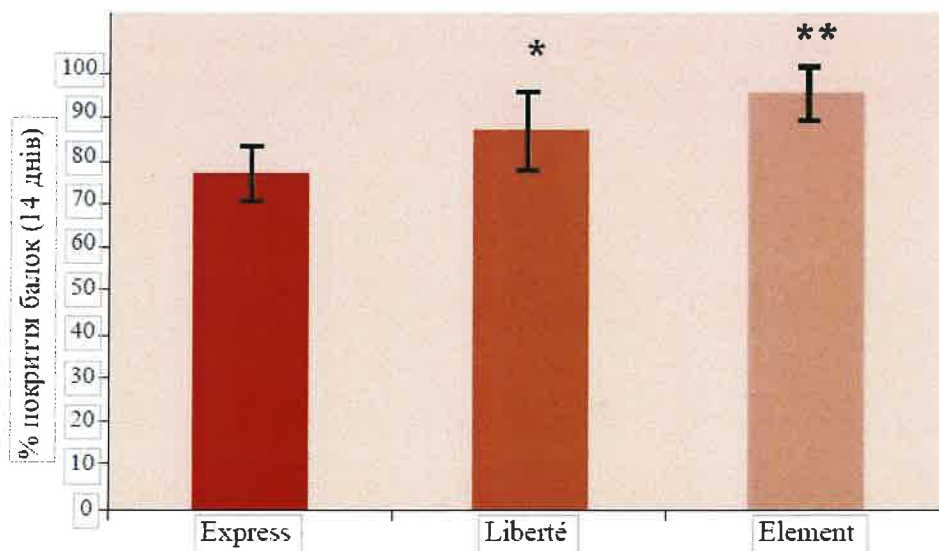
охоплення тканинами та іншими типами клітин, крім ендотеліальних, становить 15% для Express, 28% для Liberte та 16% для Element (табл. 1). До 21 го дня покриття майже повністю забезпечувалося



ендотеліальними клітинами, оскільки на неендотелій припадало 9%, 2% та 5% покриття відповідно Express, Liberté та Element.

Таблиця 1. Порівняння ендотелізації на 14 та 21 день для екстенсів, лібертесвих, елементних та PROMUS -елементів, імплантованих у модель денудації клубової кістки.

	Розмір моделі	Покриття не ендотеліальними клітинами (% площі стента)	Покриття ендотеліальними клітинами (% площі стента)	Ендотелізація (% площі просвіту)
14 днів				
Express	6	15±11	61±10	89±19
Liberté	5	28±21	60±27	76±16
Element	5	16±13	79±14	91±5
Promus Element	5	19±16	39±32	76±16
21 день				
Express	6	9±19	86±24	97±4
Liberté	5	2±4	96±5	98±2
Element	6	5±5	91±8	95±4
Promus Element	5	17±11	68±29	89±9



Малюнок 3. Вплив товщини балок на кінетику покриття тканин. Через 14 днів після імплантації 77 В ± 6% опор для стентів Express з чистого металу мали певну форму покриття тканин порівняно з 88 В ± 7% оголеного Ліберта (* P = 0,05) та 95 В ± 4% оголеного елемента (** P = 0,001) стійки.

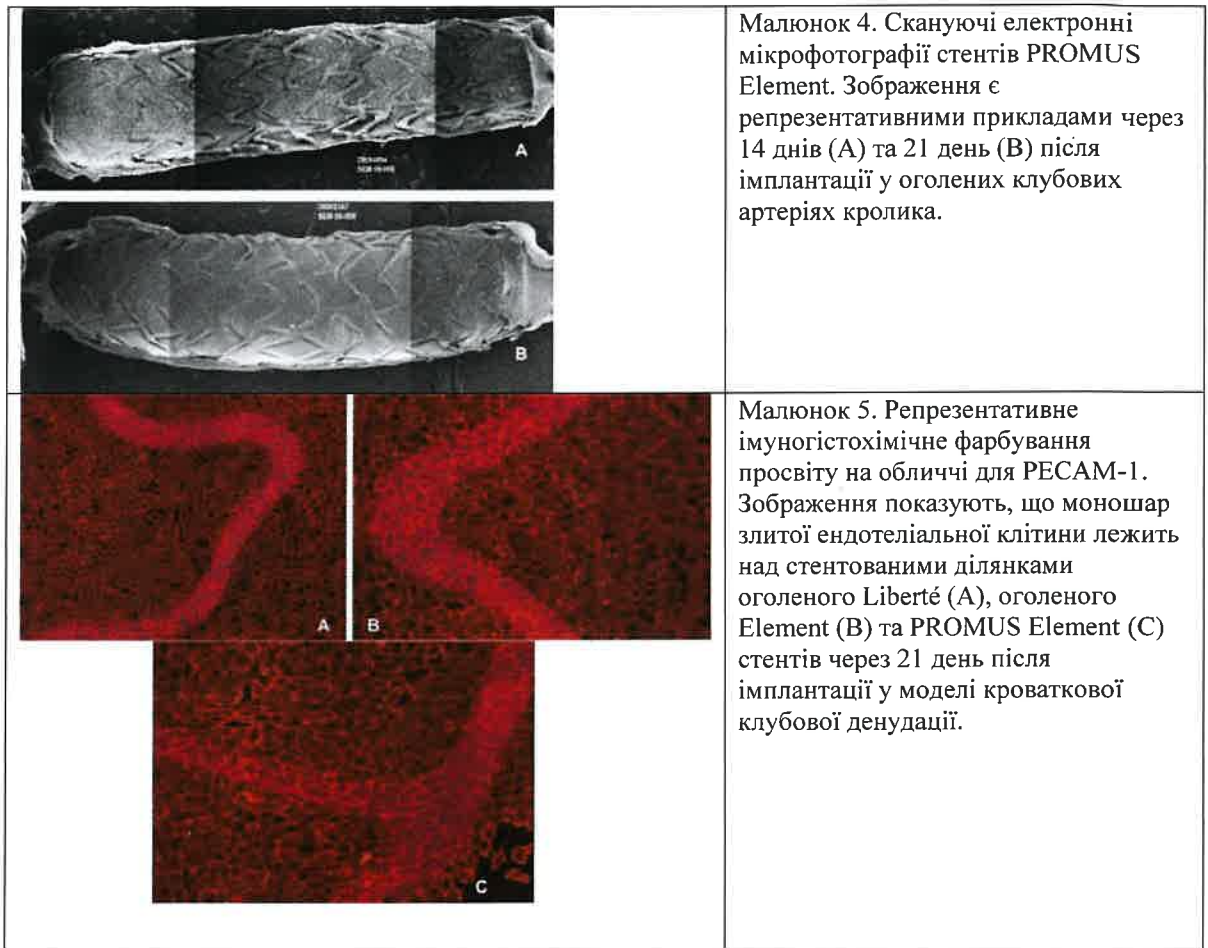
Кількісне порівняння SEM між Element і стент PROMUS Element

Через 14 днів ендотелізація площі поверхні просвіту була меншою за допомогою елементів PROMUS порівняно з елементом, але була майже збережена після 21 дня імплантації (Малюнок 4 та Таблиця 1). Однак у когорті PROMUS Element виявлено повністю ендотелізовані елементи через 21 день (68 ± 29%, табл. 1). Це значною мірою пов'язано з мікрохімією покриття, а саме з покриттям ендотеліальними клітинами розмірні (1% порівняно з 79% для решти досліджуваних елементів).

для тварин, що залишилися у когорті. Компоненти покриття стентами неендотеліальних клітин через 21 день за допомогою DES були подібними до тих, що спостерігалися для BMS.

Порівняння фарбування PECAM-1 між ними стентами Element та PROMUS Element

Імуно фарбування суцільних судин, встановлених на лицьовій стороні, для PECAM-1 продемонструвало злиті моношари ендотеліальних клітин, що оцінюється шляхом фарбування по колу клітин, де відбуваються взаємодії між клітинами. Морфологія ендотеліальних клітин на 21В день була схожою для всіх чотирьох типів стентів (Малюнок 5).



Обговорення

Це дослідження демонструє, що товщина стійки та покриття препаратом можуть впливати на швидкість покриття тканини розпірки та ендотелізацію просвітної поверхні після імплантації стенту. Використовувана тут модель тварин, балонна денудація шару ендотеліальних клітин у клубових артеріях кролика, сприяє затримці кінетики загоєння артерій, що дозволяє краще розрізнити покриття тканини стійки стента та ендотелізацію між типами пристроїв. Через 14 днів після імплантації розпірки, визначене методом SEM, було значно більшим за допомогою тонкого пропуску металу з нержавіючої сталі Liberté (88,9%) порівняно з нержавіючим Express (77,4%) та стентом з титаново-нікелем з найтоншим розпірком мав найнижчий рівень охоплення тканиною розпірки (49,7%) (Р=0,001 у порівнянні з Експрес) та найвищий рівень ендотелізації стовпа та просвіту стенту (74,5%) (Р=0,001, Р=0,05). До 21В дня люмінальна та ендотелізація підкосів були завершені для всіх досліджуваних

платформ. Додавання покриття, що елюєє еверолімум, до стента Element затримує ендотелізацію просвіту на один тиждень, але воно досягло 89% на 21В день з ендотеліальним покриттям стовпа > 79% у 80% тварин та загальним покриттям стовпа > 96% у 80% тварин .

Відповідно до численних консенсусних документів для оцінки коронарних стентів, що видаляються лікарськими засобами, типові доклінічні оцінки безпеки включають SEM-аналіз поверхні прохідного потоку стентованих судин через 30, 90 та 180 днів після імплантації стенту, найчастіше у нетравмованих свиней коронарна модель. 9-11,23 Оцінка стентів Express, Liberté, Element та PROMUS Element у моделі свиней показала повне охоплення клітин ендотелію просвіту за 30 днів або раніше. 12,13,24 Судинна сумісність полімерного покриття для PROMUS Element, який складається з тієї самої комбінації полімерних шарів, що міститься у стенті, що елюєє еверолімум PROMUS4, також оцінювався раніше. У моделі кроликів було повідомлено про повне охоплення ендотеліальними клітинами на 14В днів для стентів із покриттям, що містить лише полімери²⁵, тоді як у свині повне покриття ендотеліальних клітин було задокументовано за 30 днів.²⁴ Однак види та залежні від моделі фактори впливають на тривалість артеріального загоєння після імплантації стента та деякі клінічні дані свідчать про те, що в популяції пацієнтів людини існує велика міжособистісна мінливість.^{7,8,12,13,26,27} Це можна пояснити природними змінами у відновленні судин, але також може бути пов'язано з неповним встановленням стента під час розгортання, де в результаті неповне неоінтимальне покриття неправильно розташованих підкосів може бути схильним фактором для дуже пізнього тромбозу стента у пацієнтів.²⁸ Оптична когерентна томографія може забезпечити високий рівень точності в оцінці неоднорідності судинної відповіді після імплантації стенту.²⁹ Як в моделях тварин, так і в клінічних результатах людини, виправдане подальше вивчення цієї мінливості. Нещодавнє порівняння чотирьох DES у моделі клубової кістки кролика прийшло до висновку, що стенти першого покоління, що вимивають паклітаксел та сиролімум, затримують загоєння артерій у порівнянні зі стентами, що вимивають еверолімум та зотаролімум другого покоління.¹⁶ Однак результати нашого дослідження підкреслюють необхідність контролювати такі аспекти конструкції стента, як товщина стійки під час кількісного порівняння на платформах DES.

Шаблон повторної ендотелізації для випробуваних тут стентів, здається, прогресує від неушкоджених ділянок (проксимальних та дистальних сегментів стентованої судини) до областей пошкодження, причому середня область є кінцевою областю для розвитку повного покриття ендотеліальними клітинами (малюнок 1), як спостерігали інші в цій моделі.^{30,31} Це додатково ілюструється висновком, що довші стенти, а отже, і довші ділянки денудації, розвивають повну ендотелізацію повільніше порівняно з коротшими стентами (малюнки 1-3).

У цьому дослідженні як стенти Element, так і PROMUS Element показали майже повну ендотелізацію площі поверхні просвіту на 21В день із ендотеліальним покриттям стовпа > 91% для всіх стентів Element та > 79% у 80% (4/5) тварин, які отримували PROMUS Element . Ці дані подібні до даних ендотелізації за 28В днів, повідомлених Jone et al. Для порівняння XIENCE® DES (> 70% ендотелізації) з Multi-Link Vision®, еквівалентної BMS (> 90%). на додаток до оцінки морфології ендотеліальних клітин методом РЕМ, імунне фарбування не продемонструвало втрати експресії PECAM-1 на стиках клітини-клітини для елемента PROMUS порівняно з елементом.

У сукупності ці дані вказують на те, що евелюючий еверолімум покриття на елементі PROMUS Element забезпечує мінімальне уповільнене загоєння артерій при доставці на більш тонкі стійки, нижньопрофільні стентові платформи. Ця затримка ендотелізації не є несподіваною: відомо, що як інгібітор mTOR, еверолімум впливає на ріст та функцію ендотеліальних клітин³². Важливо відзначити, що ця затримка в ендотелізації була обмежена моделлю денудації кроликів, оскільки не було затримки в ендотелізації, пов'язаній з елементом PROMUS у стандартній моделі свиней²².

Аутопсійні дослідження виявили кореляцію між непокритими розпірками та тривалістю загоєння, що зумовило розвиток доклінічної моделі у напрямку до видів та часових моментів, що краще передбачають затримку загоєння згідно з клінічними даними. Ці результати також свідчать про те, що після стентування. У клініці візуалізація оптичною когерентною томографією (ОКТ) може застосовуватися

Згідно з оригіналом
Згідно з оригіналом
Директор Аксьонова О.В.

деяку оцінку покриття стійки після коронарного стентування, включаючи виявлення та вимірювання тонких шарів неоінтимального покриття.29,33,34. DES нового покоління для поліпшення загоєння судин та зменшення тромбозу стента.

Обмеження цього дослідження включають, як і всі інші доклінічні моделі, використання моделі тварин як клінічного сурогату людини. Однак модель денудації кроликів сприяє затримці кінетики загоєння артерій, що дозволяє краще розрізняти типи пристроїв і, як така, може забезпечити кращу апроксимацію клінічної ситуації, ніж модель коронарних свиней без травм, яка часто використовується для оцінки безпеки DES. Хоча головною відмінністю оцінюваної BMS була товщина стійки та ширина стійок, слід зазначити, що малюнок розпірки відрізнявся, а стент елемента був виготовлений з платиного хромого сплаву порівняно зі стентами Express та Liberté з нержавіючої сталі. Значно більша відкрита площа стійок, що спостерігається для Express проти Liberté ($P = 0,02$), однак свідчить про те, що товщина стійки є основним визначальним фактором покриття стійки та повторної ендотелізації.

На закінчення, поточне дослідження є першою доклінічною оцінкою платформ BMS для визначення впливу товщини стійки на швидкість охоплення тканинами стійки та ендотелізація після імплантації коронарного стента. Було показано, що збільшення товщини стійки зменшує швидкість покриття стійки, а додавання полімеру, що елює еверолімус, спричинив коротку затримку ендотелізації просвіту. Результати підкреслюють необхідність контролю таких аспектів конструкції стента, як товщина стійки при порівнянні на платформах BMS та DES.

Подяки

Автори хочуть подякувати проф. Вілему Дж. Ван дер Гіссену, доктору медичних наук та Хелен ван Беусеком, доктору кафедри кардіології Медичного центру «Еразмус» (Роттердам, Нідерланди) за критичний огляд цього рукопису та Джеррі Седжвіку, Доктор філософії лабораторії обробки біомедичних зображень Університету Мінесоти (Міннеаполіс, штат Мінесота, США) за технічну допомогу в отриманні та обробці конфокальних зображень. Крім того, автори дякують Наталії Сушківій, доктору медицини, за її технічну допомогу у розробці всієї процедури імуно фарбування на лицьовій стороні; Аліса Девіс для отримання зображення SEM; Білл Стоффреген, д.м.н., за навчання та нагляд за аналізом зображень SEM; та Рут М. Старжик, доктор філософії за її допомогу у складанні та редагуванні рукопису (усі з Бостонської наукової корпорації).

Посилання

Morice MC, Serruys PW, Sousa JE, Fajadet J, Ban Hayashi E, Perin M, Colombo A, Schuler G, Barragan P, Guagliumi G, Molnár F, Falotico R, Group RS. A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. N Engl J Med. 2002;346:1773-80.

Згідно з оригіналом

Директор Аксьонова О.В.

ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ

Директор Щипакін А.

