IMPULSE DYNAMICS

Hope is Here

Implantabilní generátor impulzů OPTIMIZER® Smart Implantable Pulse Generator

NÁVOD K POUŽITÍ

Kat. č.: 13-290-008-cs Rev. 12

Impulse Dynamics (USA) Inc.
50 Lake Center Executive Parkway
Suite 100, 401 Route 73 N, Bldg. 50
Marlton, NJ 08053

EC REP

Impulse Dynamics Germany GmbH
MAC Main Airport Center
Untershweinstiege 2-14
60549 Frankfurt am Main, Germany

OPTIMIZER® je registrovaná ochranná známka ve vlastnictví společnosti Impulse Dynamics.
CCM™ je ochranná známka společnosti Impulse Dynamics.

Informace uvedené v tomto dokumentu se mohou změnit bez předchozího upozornění.

Žádnou část této příručky není povoleno reprodukovat ani přenášet v jakékoliv formě a jakýmikoliv způsobem, včetně elektronických a mechanických prostředků, bez předchozího výslovného písemného svolení společnosti Impulse Dynamics.

OPTIMIZER® Smart System a technologie CCM™ jsou chráněny několika americkými patenty. Aktualizovaný seznam relevantních patentů a patentových přihlášek naleznete na naší stránce patentů: http://www.impulse-dynamics.com/us/patents.

Před používáním prostředku si přečtěte kompletní dokumentaci.

CE 0344

[2016]

OBSAH

LEGENDA ZNAČEK NA ŠTÍTCÍCH **1**

1. SYSTÉM OPTIMIZER SMART SYSTEM: ZÁKLADNÍ INFORMACE **4**

1.1 Popis prostředku OPTIMIZER Smart IPG 4

1.2 Konektory elektrod OPTIMIZER Smart IPG 5

1.3 Fyzické parametry OPTIMIZER Smart IPG 5

1.4 Baterie prostředku OPTIMIZER Smart IPG 6

1.5 Fungování baterie prostředku OPTIMIZER Smart IPG 6

1.6 Extrapolovaná životnost baterie 7

1.7 Extrapolovaná výdrž nabití baterie 7

1.8 Profil uživatele a školení 9

2. INDIKACE **9**

3. KONTRAINDIKACE A BEZPEČNOSTNÍ OPATŘENÍ **9**

4. VAROVÁNÍ **10**

4.1 Potenciální komplikace implantace prostředku 10

4.1.1 Síňové a komorové arytmie potenciálně způsobené implantací elektrod 10

4.1.2 Komorové arytmie potenciálně způsobené signály CCM™ 10

4.1.3 Síňové arytmie potenciálně způsobené signály CCM™ 11

4.2 Manipulace 11

4.3 Skladování a manipulace 12

4.4 Informace o balení 12

4.5 Opětovná sterilizace a opakované použití 12

4.6 Kremace 12

5. UPOZORNĚNÍ **12**

5.1 Podmínky prostředí 12

5.2 Elektrokauterizace 13

5.3 RF ablace 13

5.4 Diatermie (terapeutické krátkovlnné indukční prohřívání) 14

5.5 Defibrilace a kardioverze 14

5.6 Radiační terapie 14

5.7 Nukleární magnetická rezonance (NMR), magnetická rezonance (MR) 15

5.8 Litotripsie 15

5.9 Terapeutický ultrazvuk 15

5.10 Transkutánní elektrická nervová stimulace (TENS) 16

5.11 Domácí spotřebiče 16

5.12 Systémy používané v obchodech k zabezpečení zboží proti krádežím / letištní bezpečnostní systémy 16

5.13 Průmyslové stroje 17
5.14 Vysílače 17
5.15 Buňkové a mobilní telefony 17

6. POTENCIÁLNÍ NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY 17

7. IMPLANTACE PROSTŘEDKU 18
7.1 Obecná pravidla 18
7.2 Vybalení elektrod ze sterilního balení 19
7.3 Vybalení prostředku OPTIMIZER Smart ze sterilního balení 19
7.4 Ověření umístění elektrod 20
7.4.1 Použití prodlužovacího kabelu elektrod a zkušebního zařízení OPTIMIZER 20
7.4.2 Bez použití prodlužovacího kabelu elektrod 22
7.5 Připojení implantovaných elektrod k prostředku OPTIMIZER Smart IPG 23
7.6 Disekce kapsy pro IPG 24
7.7 Vložení prostředku OPTIMIZER Smart IPG a uzavření kapsy 24

8. EXPLANTACE/VÝMĚNA PROSTŘEDKU 24

9. OPTIMIZER SMART IPG: FUNKCE A MOŽNOSTI PROGRAMOVÁNÍ 25
9.1 Provozní režimy 25
9.2 Stav CCM Off (Vypnutí CCM) 26
9.3 A/V snímání 26
9.3.1 A/V snímací elektrody 26
9.3.2 A/V snímací parametry 26
9.3.3 Refrakterní fáze 27
9.4 Možnosti aplikace CCM™ 27
9.5 Aplikace signálů CCM™ 27
9.5.1 Kanály 27
9.5.2 Parametry signálů CCM™ 28
9.5.3 Vyrovnávací fáze 28
9.5.4 Interakce parametrů 29
9.6 Parametry inhibice CCM™ 29
9.6.1 Počet tepů pro inhibici CCM™ 29
9.6.2 Podmínky způsobující inhibici 30
9.7 Local Sensing (Lokální snímání) 31
9.8 Spouštění CCM™ na základě událostí lokálního snímání 31
9.8.1 Okno upozornění lokálního snímání 32
9.8.2 Refrakterní fáze lokálního snímání 33
9.8.3 Poznámky 33
9.8.4 Interakce parametrů 34

10. SERVIS A ZÁRUKA **34**
10.1 Informace o omezené záruce 34
10.2 Povinné dobíjení baterie 34
PŘÍLOHA I **35**
Fyzické parametry 35
Baterie 35
Spotřeba proudu 36
Bezpečný režim 36
Naprogramovatelné parametry 36
Tovární nastavení 38
Nouzové programování 40
PŘÍLOHA II **42**
Komunikace/telemetrie 42
PŘÍLOHA III **42**
Postup testování interakce mezi prostředky 42
PŘÍLOHA IV **43**
A. Aktuální klinický souhrn: FIX-HF-5C 43
B. Aktuální klinický souhrn: FIX-HF-5C2 50
C. Studie registru CCM 70

TATO STRÁNKA JE ZÁMĚRNĚ PONECHÁNA PRÁZDNÁ

LEGENDA ZNAČEK NA ŠTÍTCÍCH

ZNAČKA	POPIS
	Výrobce
YYYY-MM	Datum výroby
CE 0344	Evropská shoda 0344 = číslo oznámeného subjektu pro aktivní implantabilní zdravotnické prostředky
	Čtěte návod k použití
	Pozor, prostudujte si průvodní dokumentaci
EC REP	Zplnomocněný zástupce v Evropském společenství
CC°C FF°F cc°C ff°F	Omezení přepravní teploty
STERILE EO	Sterilizováno ethylenoxidem
YYYY-MM-DD	Použít do data
	Nepoužívat opětovně
REF XXXX	Katalogové číslo
LOT XXXX	Číslo šarže
SN XXXX	Výrobní číslo
	Zde otevřít
	Momentový klíč
	Záslepka portu
	Nepoužívat, jestliže je balení poškozeno

ZNAČKA	POPIS
	Podmíněně bezpečný pro MR

TATO STRÁNKA JE ZÁMĚRNĚ PONECHÁNA PRÁZDNÁ

1. SYSTÉM OPTIMIZER SMART SYSTEM: ZÁKLADNÍ INFORMACE

Systém OPTIMIZER Smart System je určen k léčbě středně závažného až závažného srdečního selhání. Systém se skládá z těchto součástí:

- Programovatelného implantabilního generátoru impulzů OPTIMIZER Smart Implantable Pulse Generator, model CCM X10; záslepky portu, momentového klíče č. 2 k zajištění implantovaných elektrod
- Programátoru OMNI Smart Programmer, model OMNI™ II Programmer (se softwarem OMNI Smart Software)
- Nabíječky OPTIMIZER Smart Charger, model Mini Charger

Prostředek Optimizer SMART IPG je zkonstruován k použití dvou komerčně dostupných komorových elektrod, ale lze ho použít také s volitelnou síňovou elektrodou.

1.1 Popis prostředku OPTIMIZER Smart IPG

Implantabilní generátor impulzů OPTIMIZER Smart (Implantable Pulse Generator, IPG) je programovatelný prostředek s interní baterií a telemetrickými funkcemi. Systém je určen k léčbě srdečního selhání, což je zdravotní stav, kdy srdce nečerpá dostatečně krev, a tím se snižuje srdeční výdej. OPTIMIZER Smart IPG monitoruje vnitřní aktivitu srdce a dodává do srdečních tkání signály CCM™ během absolutně refrakterní komorové fáze, kdy srdeční tkáň není schopna aktivace, což znamená, že signál CCM™ není excitační. Aplikace signálu CCM™ je synchronizována s detekovanou lokální elektrickou aktivitou a je schopna dosáhnout požadovaného účinku na tkáň, tj. léčby srdečního selhání zvýšením srdečního výdeje nebo zvýšením kontraktility srdečního svalu.

Zmíněná možnost OPTIMIZER Smart IPG programovat znamená, že zdravotničtí odborníci mohou provozní parametry pomocí aplikace zařízení OMNI Smart Programmer přizpůsobit individuálním požadavkům každého pacienta. OPTIMIZER Smart IPG je napájen nabíjitelnou baterií (viz část 1.4), kterou lze transkutánně nabíjet induktivním přenosem energie prostřednictvím mininabíječky OPTIMIZER Mini Charger.

OPTIMIZER Smart IPG a OMNI II Programmer (se softwarem OMNI Smart Software) komunikují telemetricky (podrobné informace viz Přílohu II). Telemetrie se používá k programování IPG a k načítání diagnostických údajů z prostředku. Programátor zaznamenává údaje z prostředku, vede protokol systému, uchovává standardní programy pro pozdější použití, dává možnost v naléhavé situaci naprogramovat „bezpečné“ parametry atd.

K prostředku OPTIMIZER Smart IPG se připojí dvě (2) nebo tři (3) implantabilní elektrody; dvě (2) elektrody se implantují do pravé komory a (1) volitelná elektroda se implantuje do pravé síně. OPTIMIZER Smart IPG je kompatibilní se standardními kardiostimulačními elektrodami opatřenými konektory IS-1.

Implantující lékař může zvolit libovolné standardní komorové stimulační elektrody s těmito parametry:

- Bipolární elektroda schválená pro transvenózní intrakardiální komorovou stimulaci.
- Standardní bipolární konektor IS-1.
- Aktivní fixace s elektricky aktivní šroubovicovou distální elektrodou s minimální plochou elektricky aktivního povrchu 3,6 mm^2.
- Distální elektroda s nízkopolarizační povrchovou úpravou (např. nitrid titanu nebo oxid iridia).

Poznámka: Elektrody ověřené k aplikaci CCM™ signálů z prostředků OPTIMIZER IPG musí být komerčně dostupné modely schválené příslušnými regulačními orgány v geografické oblasti, ve které budou používány.

Implantující lékař může podle své preference vybrat volitelnou síňovou elektrodu.

1.2 Konektory elektrod OPTIMIZER Smart IPG

Konektorový blok přijme tři (3) bipolární konektory IS-1-BI. Značení terminálů:

- „A“: Síň („Atrium“)
- „V“: Komora („Ventricle“)
- „LS“: Lokální snímání („Local Sense“)

1.3 Fyzické parametry OPTIMIZER Smart IPG

Výška (mm)	69,4 ± 2,0
Šířka (mm)	47,5 ± 0,5
Tloušťka (mm)	11,5 ± 0,5
Objem (cm^3)	30,5 ± 0,5
Hmotnost (g)	46 ± 3,0
Exponovaný kovový povrch[a] (cm^2)	58,1
Rentgenový identifikátor ID se skládá z těchto 3 prvků: • ID výrobce Impulse Dynamics: „ID“ • Kód modelu: „OS“ (OPTIMIZER Smart) • Kód roku: A pro 2015, B pro 2016, C pro 2017 atd.	**ID. OS. r** „r“ je nahrazeno písmenem, které označuje rok výroby (viz Přílohu I).
Materiály v kontaktu s lidskými tkáněmi[b]	Titan, epoxidová pryskyřice, silikonový kaučuk
Konektory elektrod	3,2 mm; IS-1/VS-1

[a] Při použití unipolárního komorového nebo síňového snímání slouží pouzdro prostředku OPTIMIZER Smart jako indiferentní elektroda. Polarita lokálního snímání (LS) je vždy bipolární.
[b] Zkouškami bylo zjištěno, že tyto materiály jsou biokompatibilní. OPTIMIZER Smart IPG nezpůsobuje žádné zvýšení teploty schopné poškodit okolní tkáně.

Obr. 1: OPTIMIZER Smart IPG (přední strana)

Obr. 2: OPTIMIZER Smart IPG (zadní strana)

1.4 Baterie prostředku OPTIMIZER Smart IPG

OPTIMIZER Smart IPG je napájen lithium-iontovou (Li-Ion) baterií model QL0200I-A výrobce Quallion a má užitečnou kapacitu 0,2 Ah. Spotřeba proudu prostředku OPTIMIZER Smart IPG do značné míry závisí na energii CCM™ signálů aplikovaných pacientovi.

1.5 Fungování baterie prostředku OPTIMIZER Smart IPG

Napětí baterie OPTIMIZER Smart IPG je při plném dobití nabíjitelné baterie přibližně 4,1 V. Pokud napětí baterie poklesne na 3,3 V, prostředek přejde do režimu Standby (Pohotovost) (OOO) a přestane vykonávat veškeré funkce kromě telemetrické komunikace s programátorem a mininabíječkou OPTIMIZER Mini Charger. Normální fungování prostředku se obnoví, jakmile napětí vzroste nad 3,4 V. Pokud napětí baterie poklesne pod 3,0 V, prostředek odpojí své obvody od baterie a přestane vykonávat všechny funkce, včetně telemetrické komunikace s programátorem a mininabíječkou OPTIMIZER Mini Charger. Když napětí vzroste nad 3,0 V, prostředek se vrátí do režimu Standby (Pohotovost) (OOO).

Doporučuje se proto mininabíječku OPTIMIZER Mini Charger nabíjet nejméně jednou týdně. Dobíjení se také doporučuje, pokud je prostředek dotazován a napětí baterie je 3,5 V nebo nižší.

1.6 Extrapolovaná životnost baterie

Očekávaná životnost prostředku Optimizer Smart IPG je omezena očekávanou životností jeho nabíjitelné baterie. Nabíjitelná baterie uvnitř prostředku Optimizer Smart IPG by měla mít životnost nejméně patnáct let. V průběhu času ztratí baterie prostředku Optimizer Smart IPG při opakovaném dobíjení schopnost dobití na plnou kapacitu.

Když implantát dosáhne patnáctého roku používání, vstoupí do období volitelné výměny. Optimizer Smart IPG bude třeba vyměnit, když při pravidelném týdenním nabíjení nelze zajistit stimulaci na celý týden. V patnáctém roce používání je tedy důležité pacienty požádat, aby Optimizer Smart IPG plně dobili sedm dní před pravidelnými kontrolami, aby lékař mohl určit, zda je prostředek při každotýdenním dobíjení stále schopen zajistit terapii modulací srdeční kontraktility (cardiac contractility modulation, CCM) po celý týden.

Výměna prostředku Optimizer Smart IPG je indikována, jakmile při pravidelném týdenním dobíjení není schopen zajistit aplikaci CCM na celý týden.

1.7 Extrapolovaná výdrž nabití baterie

Výdrž baterie po nabití lze odhadnout z níže uvedených tabulek. Jedná se o konzervativní odhad výdrže nabití OPTIMIZER Smart IPG při 5 V a 7 V.

Pro aplikaci CCM™ 7 hodin denně, jako funkce impedance paralelních elektrod:

Impedance kanálů (Ω)	Amplituda stimulace (V)	Výdrž nabití (dnů)
220	5	20
220	7	11
300	5	26
300	7	15
600	5	46
600	7	28
900	5	60
900	7	38
1 200	5	65
1 200	7	44

Totéž, ale při 5 hodinách za den:

Impedance kanálů (Ω)	Amplituda stimulace (V)	Výdrž nabití (dnů)
220	5	28
220	7	15
300	5	36
300	7	21
600	5	65
600	7	39
900	5	84
900	7	53

Impedance kanálů (Ω)	Amplituda stimulace (V)	Výdrž nabití (dnů)
1 200	5	90
1 200	7	62

Údaje při následujících podmínkách:

- Počet impulzů na sled CCM™: 2
- Trvání fáze: 5,14 ms
- Srdeční frekvence: 85/min

Za těchto podmínek je průměrná spotřeba proudu z baterie během aplikace CCM™ přibližně následující:

Napětí baterie (V)	Impedance (Ω)	Amplituda stimulace (V)	Průměrná naměřená spotřeba proudu (µA)
3,4	220	5	1 420
3,4	220	7	2 603
3,4	300	5	1 094
3,4	300	7	1 848
3,4	600	5	613
3,4	600	7	1 015
3,4	900	5	468
3,4	900	7	734
3,4	1 200	5	412
3,4	1 200	7	596
4,1	220	5	1 159
4,1	220	7	2 124
4,1	300	5	909
4,1	300	7	1 652
4,1	600	5	511
4,1	600	7	879
4,1	900	5	402
4,1	900	7	652
4,1	1 200	5	394
4,1	1 200	7	582

Pokud OPTIMIZER Smart IPG není včas dobitý, může přejít do režimu Standby (Pohotovost) (OOO) a pozastavit aplikaci signálů CCM™. V tomto režimu je prostředek potřeba nejprve dobít a teprve potom obnoví aplikaci terapie.

1.8 Profil uživatele a školení

Operátory systému OPTIMIZER Smart System jsou pacienti, lékaři (a vyškolený zdravotnický personál, který jim asistuje) a zástupci společnosti Impulse Dynamics. Lékaři, zdravotnický personál a zástupci společnosti musí být obeznámeni s provozem elektronických zdravotnických prostředků, zejména IPG a programátorů.

Lékaři a zdravotnický personál absolvují program školení zajišťovaný společností, ve kterém získají teoretickou i praktickou průpravu ohledně této technologie a funkcí prostředku i podrobné pokyny k práci s IPG, programátorem a nabíječkou používanou pacientem. Potřebu budoucího doškolení ohledně systému OPTIMIZER Smart System stanoví pracovníci společnosti, a to na základě historie a četnosti implantací daného konkrétního zdravotnického odborníka.

Proškolení pacientů se omezí na používání mininabíječky OPTIMIZER Mini Charger a bude zajišťováno zástupci společnosti Impulse Dynamics po implantaci.

2. INDIKACE[1]

Systém OPTIMIZER Smart System je indikován pro použití u pacientů ve věku vyšším než 18 let se symptomatickým srdečním selháním z důvodu dysfunkce levé komory přes vhodnou farmakologickou léčbu. Bylo prokázáno, že terapie CCM aplikovaná systémem OPTIMIZER zlepšuje klinický stav, funkční kapacitu a kvalitu života a je prevencí hospitalizací u pacientů se symptomatickým levostranným srdečním selháním u pečlivě vybraných pacientů a při použití kardiology specializovanými na srdeční selhání.

Data podporující výše uvedené prohlášení ohledně indikace pro použití viz Abraham, W. et al., 2018 (JACC HF) a Anker, S. et al., 2019 (EJHF). Tři publikace (Kuschyk et al., 2015; Liu et al., 2016; Kloppe et al., 2016) prokazují kumulativně 109 let dlouhodobého sledování u více než 200 pacientů. Data k dlouhodobému sledování jsou navíc dostupná také ze 2 studií registrů (Mueller et al., 2017 a Anker, S. et al., 2019) zahrnujících 283 pacientů sledovaných po dobu až 3 let. Pokračující hodnocení dlouhodobé bezpečnosti a účinnosti se provádějí v probíhajících poregistračních studiích.

3. KONTRAINDIKACE A BEZPEČNOSTNÍ OPATŘENÍ

Použití systému OPTIMIZER Smart System je **kontraindikováno** u:

1. Pacientů s mechanickou trikuspidální chlopní
2. Pacientů, u nichž nelze zajistit cévní přístup k implantaci elektrod

[1] Informace o bezpečnosti a výkonu systému OPTIMIZER Smart System vychází z klinických zkoušek prováděných s prostředky předchozích generací, systémy OPTIMIZER IV a III, vzhledem k tomu, jak si jsou tyto systémy podobné co do funkce, určeného použití, konstrukčních vlastností a signálů CCM. Souhrnné informace o těchto studiích naleznete na webových stránkách společnosti Impulse Dynamics.

(http://www.impulse-dynamics.com/int/for-physicians/clinical-data/)

4. VAROVÁNÍ

4.1 Potenciální komplikace implantace prostředku

S implantací OPTIMIZER Smart IPG se stejně jako se všemi chirurgickými výkony pojí určité riziko. V literatuře byly kromě jiných hlášeny tyto komplikace implantace IPG: arytmie indukované IPG, včetně život ohrožujících arytmií (např. komorová fibrilace), infekce, nekróza kůže, přemístění implantátu, tvorba hematomu, seróm a histotoxické reakce (viz též: Potenciální nežádoucí účinky, část 6).

Naprogramováním vysoké citlivosti (tj. nastavení citlivosti pod hodnotou 2 mV) se může zvýšit vnímavost systému vůči elektromagnetickému rušení, což se může projevit inhibicí nebo naopak spuštěním aplikace signálu.

Akutní a chronické komplikace hlášené v literatuře jsou kromě jiného zlomení elektrod, posunutí elektrod, perforace síně nebo komory a vzácné případy perikardiální tamponády. Perforace stěny komory může indukovat přímou stimulaci bráničního nervu nebo bránice. Změna impedance prokázaná při kontrole může být indikací zlomení elektrod, posunutí elektrod nebo perforace (viz též: Potenciální nežádoucí účinky, část 6).

Ve velmi vzácných případech (<1%) může transvenózní implantace elektrod také vést k žilní trombóze a následnému syndromu horní duté žíly.

Ztráta snímání krátce po implantaci může být výsledkem posunutí elektrod. Ztráta aplikace signálu CCM™ může být následkem zlomení elektrod.

4.1.1 Síňové a komorové arytmie potenciálně způsobené implantací elektrod

Jak již bylo zmíněno, použití transvenózních elektrod může vést k arytmiím a některé z nich mohou být život ohrožující, jako např. komorová fibrilace a komorová tachykardie. Použití elektrod s fixací zašroubováním, jako jsou elektrody používané k aplikaci signálu CCM™, také potenciálně může způsobit poruchy vedení, např. raménkovou blokádu. Ty lze minimalizovat provedením implantace pod skiaskopickou kontrolou, kterou se zajistí správná poloha elektrod před fixací, a omezením manipulace s elektrodami. V zájmu minimalizace nežádoucích účinků v souvislosti s implantací elektrod si prosím nastudujte všechny pokyny z původních příruček pro lékaře pro elektrody, které plánujete použít, a řiďte se jimi.

4.1.2 Komorové arytmie potenciálně způsobené signály CCM™

Signály CCM™ jsou silnější než typické kardiostimulační impulzy, a jsou proto schopny vyvolat aktivaci srdeční tkáně, když jsou aplikovány mimo absolutní refrakterní fázi. Signály CCM™ aplikované mimo absolutní refrakterní fázi tak mají potenciál způsobit signálem indukované arytmie (z nichž některé, např. komorová fibrilace a tachykardie, mohou být život ohrožující). Z tohoto důvodu je zásadně důležité pečlivě vybrat parametry aplikace signálů CCM™. Nejdůležitější je zvolit různá nastavení související se stavy, které inhibují aplikaci signálů CCM™ (např. Long AV Delay [Dlouhá AV prodleva], Short AV Delay [Krátká AV prodleva], LS Alert Window [Okno upozornění LS], refrakterní fáze

a citlivosti IEGM), tak, aby umožňovala aplikaci signálů CCM™ pouze při tepech s normálním vedením, ale inhibovala je při tepech, u nichž je podezření, že jsou ektopického původu nebo předčasné.

Signály CCM™ mohou navíc způsobovat změny elektrické vodivosti tkáně. Z toho důvodu má aplikace signálů CCM™ na komorové septum potenciál způsobit raménkovou blokádu, která by mohla vést k bradykardii. Změny elektrické vodivosti myokardu indukované CCM mají podobnými mechanismy potenciál indukovat refrakternost tkáně, která může usnadnit indukci reentry tachyarytmií. Doporučuje se pečlivě monitorovat výskyt změn v pacientově rytmu při aplikaci signálů CCM™ během implantace elektrod, při první aktivaci prostředku OPTIMIZER Smart IPG a při následných kontrolách. Změny komorového rytmu způsobené aplikací signálů CCM™ si mohou vyžádat přemístění elektrod a přeprogramování prodlevy a amplitudy CCM™ na hodnoty, které nezpůsobují změny pacientova komorového rytmu.

4.1.3 Síňové arytmie potenciálně způsobené signály CCM™

Síňové a supraventrikulární arytmie mohou teoreticky být iniciovány, pokud je komorová aktivita indukovaná CCM vedena retrográdně do síní s následnou předčasnou síňovou depolarizací. OPTIMIZER Smart IPG může detekovat komorovou aktivaci následkem retrográdně indukované síňové události a v souladu s naprogramováním aplikovat CCM™. Kromě toho také mohou síně potenciálně simulovat silné signály CCM™ aplikované prostřednictvím elektrod implantovaných v bazální pozici blízko síní. Pokud aplikace CCM™ způsobuje některým z těchto mechanismů aktivaci síní a síňový signál je potom veden do komor, tento cyklus se může přeměnit na stav podobný tachykardii zprostředkované kardiostimulátorem (pacemaker-mediated tachycardia, PMT).

Hlavní proměnné, které mohou mít vliv na to, zda události CCM™ vedou k aktivaci síní, jsou místo implantace elektrody na septu prvé komory, amplituda CCM™ a prodleva CCM™. V zájmu prevence výskytu síňových arytmií způsobených aplikací signálů CCM™ se doporučuje neimplantovat elektrody bazálně. Potenciál přímé aktivace síní signály CCM™ lze během implantace odzkoušet aplikací nejsilnějšího možného signálu CCM™ po dobu 20 až 30 ms delší než prodleva LS-CCM, která bude pro IPG nakonec naprogramována, pokud tato prodleva včetně 40ms vyrovnávací fáze signál CCM™ umístí v plné délce do komorové absolutní refrakterní fáze, a monitorováním aktivací síní. V takovém případě je prodlevu potřeba naprogramovat na delší hodnotu a potvrdit, že nedochází k aktivaci síní. Kromě správného umístění elektrod a naprogramování parametrů CCM™ je pro prevenci síňových arytmií, které mohou být indukovány aplikací signálu CCM™, také potřeba na dostatečně nízkou hodnotu naprogramovat „frekvenci síňové tachykardie“.

4.2 Manipulace

OPTIMIZER Smart IPG neimplantujte, pokud je balení poškozené nebo pokud prostředek v přepravní krabici spadl na tvrdý povrch z výšky 30 cm nebo větší. Prostředek neimplantujte, pokud po vybalení spadl na tvrdý povrch. Poškozená balení a upuštěné prostředky je třeba vrátit společnosti Impulse Dynamics.

4.3 Skladování a manipulace

Doporučený rozsah teplot pro skladování prostředku OPTIMIZER Smart IPG je 0 °C až 40 °C. Atmosférický tlak a relativní vlhkost nemají na OPTIMIZER Smart IPG žádný vliv.

4.4 Informace o balení

OPTIMIZER Smart IPG se dodává v krabici s balíčkem dokumentace a sterilním balením. Sterilní balení bylo sterilizováno plynným ethylenoxidem a skládá se z vnějšího blistrového balení z materiálu TYVEK/PET, ve kterém je vnitřní TYVEK/PET blistr.

Obsah krabice:

- Samolepicí etikety k použití na implantační dokumentaci
- Sterilní balení

Vnitřní blistrové balení obsahuje:

- Jeden (1) implantabilní generátor impulzů OPTIMIZER Smart IPG
- Jeden (1) momentový inbusový klíč č. 2 (11 oz-in = 77,68 mNm)
- Jednu (1) záslepku portu

Než sterilní balení otevřete, zkontrolujte, zda nevykazuje známky poškození, které by naznačovaly možné narušení sterility balení nebo jeho obsahu. Poškozená balení je třeba vrátit společnosti Impulse Dynamics. Nepokoušejte se opětovně sterilizovat obsah sterilního balení, které bylo poškozeno nebo jakkoli narušeno.

4.5 Opětovná sterilizace a opakované použití

Neprovádějte opětovnou sterilizaci prostředku OPTIMIZER Smart IPG, záslepky portu ani inbusového klíče dodávaného s prostředkem. OPTIMIZER Smart IPG, který byl z jakéhokoli důvodu explantován, se nesmí znovu implantovat jinému pacientovi.

4.6 Kremace

OPTIMIZER Smart IPG obsahuje zapouzdřenou baterii, a nesmí proto být spálen. Před kremací zemřelého pacienta je nezbytně nutné prostředek explantovat.

5. UPOZORNĚNÍ

5.1 Podmínky prostředí

V následujícím textu o potenciálních nebezpečích, která představují vlivy prostředí, se hlavní důraz klade na zajištění maximální možné bezpečnosti pacienta. Ačkoli OPTIMIZER Smart IPG byl zkonstruován tak, aby zajišťoval nejvyšší možnou ochranu proti těmto rizikům, nelze vůči nim zaručit absolutní odolnost.

Poznámka: OPTIMIZER Smart IPG by se neměl používat v blízkosti jiných elektrických zařízení. Pokud nelze zajistit dostatečnou oddělovací vzdálenost, je třeba monitorovat, zda OPTIMIZER Smart IPG funguje normálně.

OPTIMIZER Smart IPG může stejně jako všechny ostatní implantabilní generátory impulzů být ovlivněn rušením magnetickými, elektrickými a elektromagnetickými signály, pokud jsou dostatečně silné nebo mají parametry podobné srdeční aktivitě. Většina rušení povede k inhibici aplikace signálu CCM™. Ve vzácných případech by rušivý signál mohl spustit nežádoucí aplikaci signálu CCM™. Navíc pokud rušivé signály přesáhnou určitou prahovou hodnotu, mohou na IPG působit energií dostatečnou k poškození obvodů IPG a/nebo tkáně myokardu v blízkosti elektrod. Příručka pro pacienty se těmto faktorům také věnuje a tato rizika je třeba pacientovi sdělit.

Vnímavost konkrétního prostředku závisí na umístění kapsy s IPG, typu rušivého signálu a naprogramovaných provozních parametrech.

Vzhledem k rozmanitosti potenciálních příčin elektromagnetického rušení nemůže společnost Impulse Dynamics v této příručce definovat a popsat všechny zdroje rušení a jejich účinky.

Varování: Pacienty je třeba poučit, aby byli opatrní v blízkosti zařízení, která generují elektrická nebo elektromagnetická pole, a aby se poradili s lékařem, než vstoupí do míst označených varováním před vstupem pro pacienty s kardiostimulátory (nebo jinými implantabilními zdravotnickými prostředky).

5.2 Elektrokauterizace

Použití chirurgických elektrokauterizačních prostředků může indukovat inhibici signálů CCM™ nebo může vynutit přechod prostředku OPTIMIZER Smart IPG do režimu DOWN (Neaktivní) [režim Standby (Pohotovost) (OOO) bez aplikace CCM™] s možnou ztrátou statistických dat. Prostředek může být poškozen, pokud na systém působí vysoké energie.

Provádění elektrokauterizace v těsné blízkosti prostředku OPTIMIZER Smart IPG také může způsobit vedení vysokofrekvenční energie přímo svody a hroty elektrod do tkáně myokardu s následnými popáleninami nebo případně srdečními arytmiemi. Pokud se používá elektrokauterizace, smí se aplikovat pouze krátké skupiny signálů a neutrální elektroda musí být umístěna tak, aby se minimalizoval proud působící na OPTIMIZER Smart IPG a k němu připojené elektrody. Riziko nežádoucích účinků lze snížit přeprogramováním prostředku OPTIMIZER Smart IPG do režimu Standby (Pohotovost) (OOO). V průběhu výkonu je třeba monitorovat periferní pulz pacienta a ihned po výkonu je třeba ověřit správnou funkci prostředku OPTIMIZER Smart IPG. Pokud prostředek přešel do režimu DOWN (Neaktivní), je nutné ho resetovat.

5.3 RF ablace

RF ablace může u prostředku OPTIMIZER Smart IPG způsobit inhibici aplikace signálů CCM™ nebo přechod do režimu DOWN (Neaktivní) [režim Standby (Pohotovost) (OOO) bez aplikace CCM™] s možnou ztrátou statistických dat. V závislosti na množství energie svedené do systému může také dojít k poškození prostředku. Provádění RF ablace v těsné blízkosti elektrod může způsobit vedení vysokofrekvenční energie hroty elektrod do myokardu s následnými popáleninami nebo případně srdečními arytmiemi.

Pokud je třeba provést RF ablaci, neutrální elektroda musí být umístěna tak, aby se minimalizoval proud protékající prostředkem OPTIMIZER Smart IPG a elektrodami. Zabraňte přímému kontaktu mezi ablačním katétrem a prostředkem OPTIMIZER Smart IPG nebo jeho elektrodami. Riziko nežádoucích účinků lze snížit přeprogramováním prostředku OPTIMIZER Smart IPG do režimu Standby (Pohotovost) (OOO). V průběhu výkonu je třeba monitorovat periferní pulz pacienta a ihned po výkonu je třeba ověřit správnou funkci prostředku OPTIMIZER Smart IPG. Pokud prostředek přešel do režimu DOWN (Neaktivní), je nutné ho resetovat.

5.4 Diatermie (terapeutické krátkovlnné indukční prohřívání)

Terapeutická diatermie je u pacientů s implantovanými prostředky obecně kontraindikována. Účinky energií těchto intenzit na OPTIMIZER Smart IPG nelze předpovídat. Ačkoli poškození myokardu a/nebo obvodů IPG se zdá nepravděpodobné, mohlo by k němu přesto dojít.

Pokud se přes kontraindikaci má diatermie použít, nesmí se aplikovat v blízkosti prostředku OPTIMIZER Smart IPG a jeho elektrod. Riziko nežádoucích účinků lze snížit přeprogramováním prostředku OPTIMIZER Smart IPG do režimu Standby (Pohotovost) (OOO). V průběhu výkonu je třeba monitorovat periferní pulz pacienta a ihned po výkonu je třeba ověřit správnou funkci prostředku OPTIMIZER Smart IPG. Pokud prostředek přešel do režimu DOWN (Neaktivní), je nutné ho resetovat.

5.5 Defibrilace a kardioverze

Všechny implantované prostředky mohou být poškozeny externí kardioverzí nebo defibrilací. Kromě toho může dojít k poškození myokardu v blízkosti hrotů elektrod a/nebo tkání v blízkosti prostředku. Jedním z následků také mohou být změněné prahové hodnoty signálů. Defibrilační proud může také vynutit přechod prostředku OPTIMIZER Smart IPG do režimu DOWN (Neaktivní) [režim Standby (Pohotovost) (OOO) bez aplikace CCM™] s možnou ztrátou statistických dat. Systém může být expozicí vysokým energiím poškozen.

Poškození nelze předejít specifickým umístěním pádel defibrilátoru. V zájmu snížení rizika se doporučuje pádla umístit co možná nejdále od prostředku OPTIMIZER Smart IPG. Navíc je třeba se vyhnout umístění pádel, při kterém by OPTIMIZER Smart IPG byl v přímé dráze defibrilačního proudu.

Po defibrilaci je třeba pečlivě monitorovat funkci implantovaného generátoru impulzů OPTIMIZER Smart IPG. Abnormální funkce není pravděpodobná, ale pokud by k ní došlo, může být potřeba změnit umístění elektrod (nebo je vyměnit) nebo IPG přeprogramovat. Pokud se zjistí, že prostředek přešel do režimu DOWN (Neaktivní), je nutné ho resetovat.

Interní defibrilace prostředek nepoškodí.

5.6 Radiační terapie

Varování: Terapeutická zařízení generující ionizující záření, např. lineární urychlovače a kobaltové přístroje používané k léčbě maligních onemocnění, mohou poškodit obvody používané ve většině aktivních implantabilních prostředků. Vzhledem k tomu, že účinek je kumulativní, závisí vznik a možný rozsah

poškození na dávkovém příkonu a celkové dávce. Upozorňujeme, že některé druhy poškození nemusí být ihned zřejmé. Funkci prostředku OPTIMIZER Smart IPG navíc mohou ovlivňovat elektromagnetická pole generovaná některými typy radiačních zařízení pro účely „řízení“ paprsků.

Radiační terapie může vést k širokému spektru účinků od přechodného rušení po trvalé poškození. Proto pokud se má použít radiační terapie, doporučuje se OPTIMIZER Smart IPG lokálně odstínit od radiace. Funkci IPG je třeba monitorovat v průběhu radiační léčby i po ní. Pokud je třeba ozařovat tkáň v blízkosti implantátu, může být vhodné IPG přemístit.

5.7 Nukleární magnetická rezonance (NMR), magnetická rezonance (MR)

Prostředek OPTIMIZER Smart IPG je podmíněně bezpečný pro magnetickou rezonanci (MR) a pacienty s tímto prostředkem lze bezpečně vyšetřit magnetickou rezonancí, **pokud jsou splněny všechny požadavky na implantované součásti a na skenování.**

Systém CCM OPTIMIZER Smart System je podmíněně bezpečný pro MR a skládá se z prostředku OPTIMIZER Smart IPG a elektrod podmíněně bezpečných pro MR vhodných pro aplikaci CCM a se stanovenými podmínkami pro bezpečné použití v prostředí MR 1,5 T.

VAROVÁNÍ: Skenování v jiných podmínkách může mít za následek vážné zranění nebo smrt pacienta nebo poruchu funkce prostředku.

Podrobné informace o bezpečnosti při vyšetření MR a o podmínkách použití, které je nutné dodržovat, naleznete v letáku o bezpečnosti při vyšetření MR přibaleném k IPG a na webových stránkách společnosti v sekci technické dokumentace.

5.8 Litotripsie

Varování: Při přímé expozici prostředku OPTIMIZER Smart IPG rázovým vlnám může dojít k poškození prostředku. Prostředek implantovaný mimo dráhu rázových vln není jednoznačnou kontraindikací litotripsie. Preventivním naprogramováním prostředku OPTIMIZER Smart IPG na režim Standby (Pohotovost) (OOO) se snižuje riziko nežádoucích účinků. V průběhu výkonu je třeba monitorovat periferní pulz pacienta. Ihned po léčbě je potřeba zkontrolovat správnou funkci implantovaného prostředku OPTIMIZER Smart IPG. Pokud se zjistí, že prostředek přešel do režimu DOWN (Neaktivní), je nutné ho resetovat.

5.9 Terapeutický ultrazvuk

Varování: Při přímé expozici prostředku OPTIMIZER Smart IPG terapeutickému ultrazvuku může dojít k poškození prostředku. Navíc nečekané zaměření ultrazvukového svazku může poranit pacienta.

Terapeutický ultrazvuk lze používat, pokud je implantát daleko od ultrazvukového pole a jednoznačně mimo toto pole. Preventivním naprogramováním prostředku OPTIMIZER Smart IPG na režim Standby (Pohotovost) (OOO) se snižuje riziko nežádoucích účinků. V průběhu výkonu je třeba monitorovat periferní pulz pacienta. Ihned po léčbě je potřeba zkontrolovat správnou funkci prostředku OPTIMIZER Smart IPG. Pokud se zjistí, že prostředek přešel do režimu DOWN (Neaktivní), je nutné ho resetovat.

5.10 Transkutánní elektrická nervová stimulace (TENS)

TENS je u pacientů s implantovanými elektrickými prostředky obecně kontraindikována. Vysokonapěťové impulzy vydávané do těla stimulátorem TENS mohou narušit provoz prostředku OPTIMIZER Smart IPG.

Pokud se stimulátor TENS přesto používá, je nutné elektrody TENS připojit co možná nejdále od prostředku OPTIMIZER Smart IPG a jeho elektrod. Kromě toho je třeba elektrody TENS umístit co možná nejblíže k sobě navzájem, aby se zkrátila proudová dráha. Při aplikaci TENS je třeba pečlivě monitorovat periferní pulz pacienta. Preventivním naprogramováním prostředku OPTIMIZER Smart IPG na režim Standby (Pohotovost) (OOO) se snižuje riziko nežádoucích účinků.

5.11 Domácí spotřebiče

Domácí a komerční mikrovlnné trouby neovlivňují funkci prostředku OPTIMIZER Smart IPG, pokud jsou v dobrém stavu a používané podle určení. Dokonce ani mikrovlnná energie ze značně poškozené mikrovlnné trouby vyzařující přímo na IPG prostředek nepoškodí, ačkoli může dojít k narušení funkce snímání, což by mohlo v konečném důsledku ovlivnit aplikaci signálu CCM™.

Pacienty s implantovaným prostředkem OPTIMIZER Smart IPG je však třeba poučit, aby nepoužívali indukční vařiče ani se nepřibližovali do jejich těsné blízkosti, protože by to mohlo způsobit rušení.

Pacienty s implantovaným prostředkem OPTIMIZER Smart IPG je třeba informovat, že některé elektrické holicí strojky, elektrické nářadí a elektrické zapalovací systémy, včetně elektrických zapalovačů benzinových motorů, mohou způsobovat rušení. Obecně platí, že pacienti, kterým byl implantován OPTIMIZER Smart IPG, mohou používat benzinové motory, pokud nejsou odstraněny ochranné karosérie, kryty a jiné izolující prvky.

5.12 Systémy používané v obchodech k zabezpečení zboží proti krádežím / letištní bezpečnostní systémy

Určité typy systémů na ochranu zboží proti krádežím, např. detektory u východů z obchodů, knihoven nebo jiných objektů, a bezpečnostní systémy na letištích mohou narušovat funkci prostředku OPTIMIZER Smart IPG. Rušení většinou vede k inhibici aplikace signálu CCM™. Pacienty je třeba poučit, aby těmito systémy procházeli normálním tempem, tj. aby při průchodu nezpomalovali. Před průchodem letištními bezpečnostními systémy by pacienti měli bezpečnostním pracovníkům sdělit, že mají implantát, a předložit identifikační kartu implantátu.

5.13 Průmyslové stroje

Vysokonapěťová vedení, elektrické a obloukové svářečky, elektrické tavicí pece a zařízení k výrobě energie mohou narušovat funkci prostředku OPTIMIZER Smart IPG. Z toho důvodu je třeba uvážit intenzity polí a parametry modulace všech elektromagnetických polí, kterým jsou pacienti vystaveni na pracovišti nebo v soukromém životě. Pacienti musí být specificky upozorněni na tato rizika, nebo je třeba OPTIMIZER Smart IPG naprogramovat k minimalizaci vnímavosti.

5.14 Vysílače

Sdělovací zařízení, např. rozhlasové a televizní vysílače (včetně amatérských radiostanic, mikrovlnných vysílačů a občanských (CB) radiostanic s výkonovými zesilovači), a radarové vysílače mohou narušovat funkci prostředku OPTIMIZER Smart IPG. Z toho důvodu je třeba uvážit intenzity polí a parametry modulace všech elektromagnetických polí, kterým jsou pacienti vystaveni na pracovišti nebo v soukromém životě. Pacienti musí být specificky upozorněni na tato rizika, nebo je třeba OPTIMIZER Smart IPG naprogramovat k minimalizaci vnímavosti.

5.15 Buňkové a mobilní telefony

Buňkové a jiné mobilní telefony mohou ovlivnit funkci prostředku OPTIMIZER Smart IPG. Tyto účinky mohou způsobovat rádiové frekvence emitované telefony nebo magnety v telefonních reproduktorech. Potenciální účinky zahrnují inhibici aplikace nebo nevhodnou aplikaci signálu CCM™, pokud je telefon ve velmi těsné blízkosti (do 25 cm / 10 palců) od prostředku OPTIMIZER Smart IPG. Vzhledem k velké rozmanitosti mobilních telefonů a značným fyziologickým rozdílům mezi pacienty nelze poskytnout obecně platná doporučení.

Obecně však platí, že pokud pacienti, kteří mají implantovaný prostředek OPTIMIZER Smart IPG, chtějí používat mobilní telefon, měli by ho držet u ucha na opačné straně těla, než na které je místo implantace. Pacienti by neměli telefon nosit v náprsní kapse ani na opasku blíže než 25 cm (10 palců) od implantovaného IPG, protože některé telefony emitují signály, i pokud nejsou používané, ale jsou zapnuté.

Přenosné (kufříkové) a trvale instalované (ve vozidlech nebo lodích) mobilní telefony obvykle vysílají na vyšších hladinách výkonů v porovnání s menšími mobilními telefony. U telefonů s vyššími hladinami výkonu se doporučuje udržovat oddělovací vzdálenost 50 cm (20 palců) mezi anténou a implantovaným IPG.

6. POTENCIÁLNÍ NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY

Příklady možných nežádoucích účinků chirurgického výkonu jsou uvedeny níže v pořadí podle své klinické závažnosti:

1. Smrt
2. Arytmie (bradyarytmie nebo tachyarytmie včetně fibrilace)
3. Mozková příhoda nebo TIA (tranzitorní ischemická ataka)
4. Respirační/ventilační selhání
5. Perforace PS/PK

6. Krvácení
7. Infekce
8. Pleurální nebo perikardiální výpotek
9. Pneumotorax

Příklady dalších nežádoucích účinků, které se potenciálně mohou vyskytnout následně po aplikaci signálů CCM™ jsou uvedeny v tabulce níže v pořadí podle své klinické závažnosti:

1. Abnormální srdeční funkce
2. Atriální a ventrikulární tachyarytmie
3. Atriální a ventrikulární bradyarytmie
4. Zhoršení srdečního selhání
5. Poškození tkáně myokardu
6. Bolest na hrudi

7. IMPLANTACE PROSTŘEDKU

7.1 Obecná pravidla

OPTIMIZER Smart IPG se obecně implantuje do pravé části hrudní krajiny. Preferuje se přístup přes v. subclavia před přístupem přes v. axillaris nebo v. cephalica, protože je potřeba zavést celkem dvě intrakardiální elektrody. Volitelnou síňovou elektrodu lze umístit do pravého srdečního ouška. Dvě pravokomorové elektrody se implantují k aplikaci signálu CCM™, jedna z nich přednostně v anteriorní septální a druhá v posteriorní septální poloze, přibližně v polovině vzdálenosti mezi bází a hrotem. Přípustnou alternativou je umístit obě elektrody v anteriorní nebo posteriorní septální poloze; musí však mezi nimi být oddělovací vzdálenost nejméně 2 cm. U pacientů s ICD je potřeba zajistit dostatečnou oddělovací vzdálenost mezi elektrodami CCM™ a elektrodami ICD.

Varování: Správným umístěním elektrod zabraňte kompresi ve v. subclavia. Po implantačním výkonu je pacienty potřeba pečlivě monitorovat.

Varování: Při implantaci elektrod postupujte opatrně, aby nedošlo ke zbytnění steroidního kroužku nebo vytvoření krevní sraženiny, což by mohlo zabránit stažení šroubovice.

Varování: Je důležité zamezit delší manipulaci s elektrodami a katétry v žilním systému, která by mohla vést k žilní trombóze.

Varování: Při implantaci je potřeba s elektrodami a katétry manipulovat zvlášť opatrně, aby se zabránilo perforaci stěny pravé komory. Po implantaci pořiďte rentgenové snímky, proveďte echokardiografii a dotazování prostředků s cílem zjistit perforace i v případě absence odpovídajících symptomů.

Varování: **V zájmu prevence poranění cév a krvácení buďte mimořádně opatrní při zavádění katétrů a elektrod do tepen a žil**.

7.2 Vybalení elektrod ze sterilního balení

Než elektrody vybalíte k implantaci, vizuálně zkontrolujte jejich balení. Postupujte podle návodu dodaného výrobcem elektrod. Pokud výrobce neuvede jiné pokyny, postupujte u každého sterilního balení takto:

- Otevřete krabici mimo sterilní pole a vyjměte z ní tvarovaný tác z materiálů TYVEK/PET.
- Použijte poskytnutý úchop a odloupněte TYVEK z vnějšího tvarovaného PET tácu; dbejte, abyste se nedotkli vnitřního sterilního balení.
- Přísně sterilní technikou otevřete vnitřní sterilní blistrové balení a zpřístupněte ho instrumentářce. V místě výřezu u tvarovaného jazýčku lze vnitřní obal z materiálů TYVEK/PET uchopit kleštěmi a vytáhnout z vnějšího tácu.
- Odloupněte vnitřní víčko počínaje poskytnutým úchopem.
- Vyjměte elektrodu z vnitřního balení a položte ji na sterilní povrch, který nepouští vlákna.

7.3 Vybalení prostředku OPTIMIZER Smart ze sterilního balení

OPTIMIZER Smart IPG se dodává v krabici, která obsahuje balíček dokumentace a sterilní balení sterilizované plynným ethylenoxidem. Sterilní balení se skládá z vnějšího blistrového balení z materiálu TYVEK/PET, ve kterém je vnitřní TYVEK/PET blistr. Předtím, než obsah vybalíte k implantaci, vizuálně balení zkontrolujte. Pokud jsou balení nebo uzávěr poškozené, kontaktujte svého zástupce společnosti Impulse Dynamics. Vnitřní blistrové balení obsahuje:

- Jeden (1) implantabilní generátor impulzů OPTIMIZER Smart IPG
- Jeden (1) momentový inbusový klíč č. 2 (11 oz-in = 77,68 mNm)
- Jednu (1) záslepku portu

Otevřete krabici mimo sterilní pole a vyjměte z ní tvarovanou vložku z materiálů TYVEK/PET. Postup otevření sterilního balení:

- Použijte poskytnutý úchop a odloupněte TYVEK z vnější tvarované PET vložky; dbejte, abyste se nedotkli sterilního vnitřního balení.
- Dodržujte přísně sterilní techniku a zpřístupněte vnitřní sterilní blistrové balení instrumentářce. Vnitřní obal z materiálů TYVEK/PET lze uchopit kleštěmi zasunutými do výřezu u tvarovaného jazýčku a vytáhnout z vnějšího tácu.
- Odloupněte vnitřní víčko počínaje poskytnutým úchopem.
- Vyjměte OPTIMIZER Smart IPG a příslušenství.

7.4 Ověření umístění elektrod

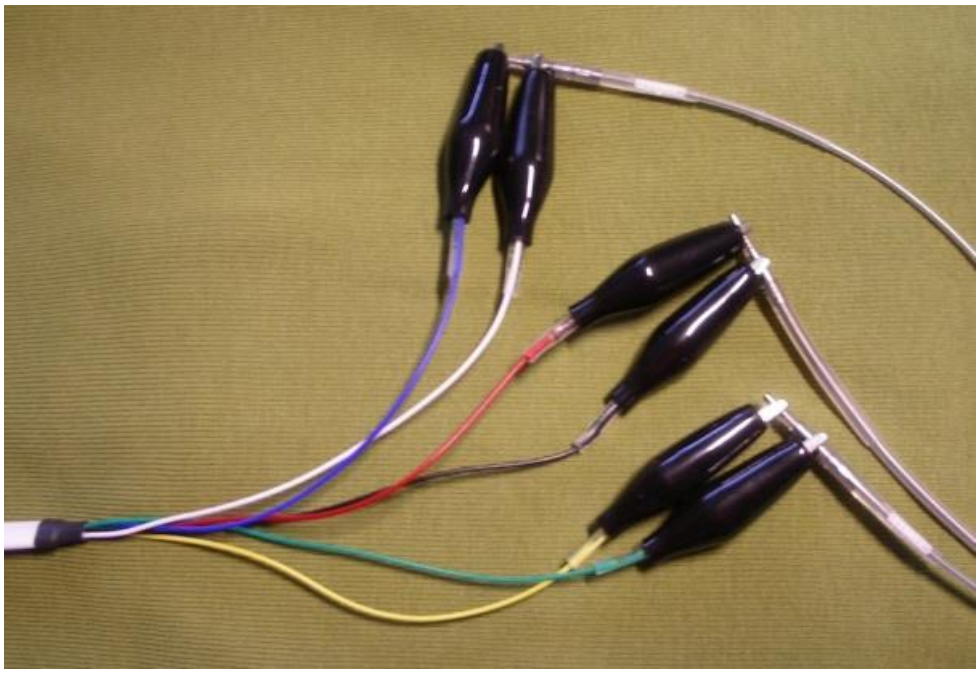
Poznámka: Koncovka programátoru systému OMNI II (se softwarem OMNI Smart) není sterilní a nelze ji sterilizovat. Před přenesením do sterilního pole se koncovka programátoru musí vložit do sterilního návleku.

Umístěte koncovku programátoru nad IPG. Požádejte pracovníka, který obsluhuje programátor (mimo sterilní pole), aby změřil impedance elektrod a zkontroloval, zda jsou adekvátní.

Poznámka: Jakákoli významná odchylka impedance elektrod při následných kontrolách může být známkou posunutí elektrod nebo poukazovat na jiný problém vyžadující další šetření.

7.4.1 Použití prodlužovacího kabelu elektrod a zkušebního zařízení OPTIMIZER

- Přísně sterilní technikou otevřete sterilní balení prodlužovacího kabelu elektrod (Lead Extension Cable, LEC) a zpřístupněte ho instrumentářce.
- Požádejte instrumentářku / pracovníka ve sterilním poli, aby podal šedou zástrčku konektoru typu LEMO pomocnému technikovi mimo sterilní pole.
- Zástrčka LEMO se připojí k adaptérovému kabelu IS-1 zkušebního zařízení OPTIMIZER.
- Pracovník ve sterilním poli připojí krokosvorky LEC k implantovaným elektrodám podle tohoto popisu:
    - Připojte elektrodu implantovanou jako „PK elektroda“ k ČERVENÉ (hrot) a ČERNÉ (prstenec) krokosvorce.
    - Připojte elektrodu implantovanou jako „elektroda LS“ (lokálního snímání) ke ŽLUTÉ (hrot) a ZELENÉ (prstenec) krokosvorce.
    - Pokud se používá síňová elektroda, připojte elektrodu implantovanou jako „PS elektroda“ k MODRÉ (hrot) a BÍLÉ (prstenec) krokosvorce.



Obr. 3: Krokosvorky prodlužovacího kabelu elektrod připojené k elektrodám

- Pomocný technik by nyní měl být schopen dotazovat zkušební zařízení OPTIMIZER a zobrazit markery obou 2 (nebo všech 3) implantovaných elektrod.

Poznámka: Konečné rozhodnutí o tom, která elektroda bude určena jako „PK“ nebo „LS“ (lokální snímání) by mělo vycházet z toho, která elektroda bude snímat elektrický signál z komory dříve. Obecně platí, že PK elektroda by měla signál z komory detekovat dříve než elektroda LS.

- Požádejte pracovníka, který obsluhuje programátor (mimo sterilní pole), aby umístil koncovku programátoru na zkušební zařízení OPTIMIZER a dotazováním z něj načetl údaje.
- Změřte snímací hodnoty elektrody a ověřte, že jsou adekvátní.
- Upravujte snímací hodnoty pro každou elektrodu, dokud nedosáhnete konzistentní detekce elektrických signálů srdce, a potom zahajte terapii modulací srdeční kontraktility se sníženou amplitudou 5,0 V.
- Změřte impedance elektrod a ověřte, že jsou v rozsahu očekávaných hodnot.

Poznámka: Jakákoli významná odchylka impedance elektrod nebo snímacích hodnot při následných kontrolách může být známkou posunutí elektrod nebo poukazovat na jiný problém vyžadující další šetření.

- Zeptejte se pacienta, zda jakkoli pociťuje aplikaci terapie modulací srdeční kontraktility zkušebním zařízením OPTIMIZER. Pokud ji pacient nepociťuje, zvyšte amplitudu CCM™ na 7,5 V a zeptejte se pacienta znovu, zda terapii pociťuje.

- Pokud pacient hlásí diskomfort nebo jakýkoli jiný pocit, identifikujte elektrodu, která ho způsobuje, vypnutím aplikace CCM™ do kanálu V. Pokud to nemá žádný účinek, zapněte znovu kanál V a vypněte kanál LS. Pokud je to možné, měla by se elektroda, která tyto pocity způsobuje, přemístit, aby bylo terapii modulací srdeční kontraktility možné aplikovat při maximální amplitudě.
- Když jsou elektrody na svém místě, lze LEC od elektrod odpojit. Připevněte každou elektrodu ke svému fixačnímu návleku. Před připevněním fixačního návleku k elektrodě vyčistěte tělo elektrody sterilním fyziologickým roztokem. Zajistěte fixační návlek dvěma nevstřebatelnými podvazy a mírně utáhněte – **neutahujte nadměrně**.

7.4.2 Bez použití prodlužovacího kabelu elektrod

Poznámka: Koncovka programátoru systému OMNI II (se softwarem OMNI Smart) není sterilní a nelze ji sterilizovat. Před přenesením do sterilního pole se koncovka programátoru musí vložit do sterilního návleku.

- Připojte implantované elektrody k prostředku OPTIMIZER Smart IPG (podrobné informace viz 7.5).
- Umístěte koncovku programátoru nad IPG.
- Ve spolupráci s pracovníkem, který obsluhuje programátor (mimo sterilní pole), proveďte tyto úkony:
  - Změřte snímací hodnoty elektrody a ověřte, že jsou adekvátní.
  - Upravujte snímací hodnoty pro každou elektrodu, dokud nedosáhnete konzistentní detekce elektrických signálů srdce, a potom zahajte terapii modulací srdeční kontraktility se sníženou amplitudou 5,0 V.
  - Změřte impedance elektrod a ověřte, že jsou v rozsahu očekávaných hodnot.

Poznámka: Jakákoli významná odchylka impedance elektrod nebo snímacích hodnot při následných kontrolách může být známkou posunutí elektrod nebo poukazovat na jiný problém vyžadující další šetření.

- Zeptejte se pacienta, zda jakkoli pociťuje aplikaci terapie modulací srdeční kontraktility zkušebním zařízením OPTIMIZER. Pokud ji pacient nepociťuje, zvyšte amplitudu CCM™ na 7,5 V a zeptejte se pacienta znovu, zda terapii pociťuje.
- Pokud pacient hlásí diskomfort nebo jakýkoli jiný pocit, identifikujte elektrodu, která ho způsobuje, vypnutím aplikace CCM™ do kanálu V. Pokud to nemá žádný účinek, zapněte znovu kanál V a vypněte kanál LS. Pokud je to možné, měla by se elektroda, která tyto pocity způsobuje, přemístit, aby bylo terapii modulací srdeční kontraktility možné aplikovat při maximální amplitudě.

- Když jsou elektrody na svém místě, připevněte každou elektrodu k jejímu fixačnímu návleku. Před připevněním fixačního návleku k elektrodě vyčistěte tělo elektrody sterilním fyziologickým roztokem. Zajistěte fixační návlek dvěma nevstřebatelnými podvazy a mírně utáhněte – **neutahujte nadměrně**.

7.5 Připojení implantovaných elektrod k prostředku OPTIMIZER Smart IPG

Důležité:

- Při dotahování nebo uvolňování fixačních šroubů vždy zasuňte špičku momentového klíče plně do fixačního šroubu a ve stejné ose s ním. Nezasouvejte klíč do fixačního šroubu pod úhlem.
- Před zasunutím konektorů elektrod IS-1-BI vizuálně ověřte, že žádný fixační šroub nevyčnívá do žádných dutin hlavice IPG (viz nákres na IPG). Pokud kterýkoli šroub vyčnívá za stěnu do dutiny hlavice, stáhněte ho zpět otáčením inbusovým klíčem proti směru hodinových ručiček. Vyšroubujte ho jen natolik, aby jeho hrot již nezasahoval dovnitř dutiny hlavice. Dbejte, abyste fixační šroub zcela nevyšroubovali z konektorového bloku.
- Do portů na konektorovém terminálu IPG se za žádných okolností nesmí zasouvat nic kromě konektorů implantabilních elektrod (nebo záslepek portu).

Poznámka: Pokud jsou konektory správně nainstalované, jsou v terminálech zadržovány silou nejméně 10 N.

Očistěte zástrčky elektrod sterilní destilovanou vodou (pokud používáte fyziologický roztok, zástrčky po očištění osušte chirurgickou houbičkou) a zasuňte každou zástrčku zcela do příslušného terminálu konektoru na IPG. Zkontrolujte, že konce zástrček elektrod jsou zasunuty za příslušný terminál hrotu elektrody.

Poznámka: Před dotažením fixačních šroubů se ujistěte, že kolík konektoru každé elektrody je zcela zasunut do příslušného terminálu konektoru OPTIMIZER Smart IPG.

Sterilním momentovým inbusovým klíčem č. 2 dodaným spolu s IPG fixační šrouby dotáhněte. Otáčejte momentovým klíčem po směru hodinových ručiček, dokud neuslyšíte/nepocítíte zřetelné cvaknutí. Tato funkce zabraňuje nadměrnému utažení šroubu. Opatrným zatažením za flexibilní koncovku každé elektrody se přesvědčte, že elektrody jsou bezpečně zajištěné v terminálu. Nakonec dotáhněte fixační šrouby, které zabezpečují kontakt mezi prstenci zástrček a příslušnými částmi konektorového bloku.

Poznámka: Pokud nebudete s prostředkem OPTIMIZER Smart IPG používat síňovou elektrodu, zasuňte do portu „A“ IPG záslepku portu dodávanou v balení prostředku OPTIMIZER Smart IPG a jemně dotáhněte pouze fixační šroub prstence. Vyčnívající délku záslepky portu lze zkrátit, ale doporučuje se ponechat nejméně 1 cm vyčnívat vně IPG, aby v budoucnu bylo možné záslepku portu odstranit, pokud bude nutné připojit snímací síňovou elektrodu.

Varování: Neutahujte fixační šroub hrotu, mohlo by dojít k poškození záslepky portu!

Poznámka: K zaslepení síňového portu na OPTIMIZER Smart IPG lze také použít libovolnou komerčně dostupnou bipolární záslepku portu IS-1.

7.6 Disekce kapsy pro IPG

Preferovanou metodou vytvoření kapsy je tupá disekce přímo na fascii. Kapsa musí být dostatečně velká, aby se do ní vešel IPG a smyčky při nadbytečné délce elektrod.

Poznámka: Při disekci k vytvoření kapsy pamatujte, že dobíjení je podmíněno tím, že vzdálenost mezi nabíjecím terminálem a prostředkem OPTIMIZER Smart IPG nebude přesahovat 4 cm (1,5 palce).

7.7 Vložení prostředku OPTIMIZER Smart IPG a uzavření kapsy

Vložte OPTIMIZER Smart IPG do podkožní kapsy. Ačkoli je teoreticky možné provádět dotazování a dobíjení prostředku OPTIMIZER Smart IPG v libovolné poloze, preferovaná poloha je popisky směrem dopředu, čímž se zajistí nejlepší spojení mezi nabíjecí cívkou v hlavici a mininabíječkou OPTIMIZER Mini Charger.

Pro správné dotazování a dobíjení prostředku je doporučená maximální hloubka implantace 2,5 cm. Pokud elektrody mají nadbytečnou délku, smotejte je do smyček a smyčky uložte kolem IPG nebo do kapsy pod prostředkem. Zajistěte, aby elektrody na výstupu z konektorového bloku IPG nebyly zahnuty více než jen do mírného oblouku a aby na ně nepůsobily tah ani zátěž. Zafixujte IPG k fascii nevstřebatelným vláknem a zavřete kapsu.

Po implantaci prostředku je třeba k vyloučení pneumotoraxu pořídit rentgenové snímky, a to i při absenci příznaků. Dále je potřeba ověřit správnou funkci prostředku dotazováním, které také může detekovat posunutí elektrod. Pacientům následně po dobu minimálně 24 hodin před propuštěním poskytujte běžnou pooperační péči. Je třeba minimalizovat používání narkotik k úlevě od bolesti.

Poznámka: Pokud má pacient také implantovaný ICD, je potřeba provést testování interakce souběžně používaných prostředků (viz Příloha III).

8. EXPLANTACE/VÝMĚNA PROSTŘEDKU

Při otevření kapsy je třeba postupovat zvlášť opatrně, aby se zabránilo poškození elektrod implantovaných s prostředkem OPTIMIZER Smart IPG. Když IPG vyjmete z kapsy, lze sterilním inbusovým klíčem č. 2 uvolnit fixační šrouby. Držte IPG v jedné ruce a palcem a ukazovákem uchopte silikonový konektor každé elektrody. Vytáhněte konektory elektrod z terminálu opatrným rovnoměrným tahem. Vytažení lze usnadnit uchopením zástrček sterilním polštářkem. Za žádných okolností netahejte za vlastní tělo elektrody; mohlo by to vést k poškození a selhání elektrod.

Poznámka:

- Při dotahování nebo uvolňování fixačního šroubu vždy zasuňte špičku momentového klíče plně do fixačního šroubu a ve stejné ose s ním. Nezasouvejte momentový klíč do fixačního šroubu pod úhlem.

- Před zasunutím konektorů elektrod IS-1-BI vizuálně ověřte, že žádný fixační šroub nevyčnívá do žádných dutin hlavice IPG. Pokud kterýkoli šroub vyčnívá za stěnu do dutiny hlavice, stáhněte ho zpět vyšroubováním inbusovým klíčem proti směru hodinových ručiček. Vyšroubujte ho jen natolik, aby jeho hrot již nezasahoval dovnitř dutiny hlavice. Dbejte, abyste fixační šroub zcela nevyšroubovali z konektorového bloku.

Očistěte zástrčky elektrod sterilní destilovanou vodou (pokud používáte fyziologický roztok, zástrčky po očištění osušte chirurgickou houbičkou) a zasuňte zástrčku zcela do příslušného terminálu konektoru na OPTIMIZER Smart IPG. Zkontrolujte, že hroty zástrček elektrod jsou zasunuty za příslušný terminál hrotu elektrody. Sterilním momentovým inbusovým klíčem č. 2 dodaným spolu s prostředkem OPTIMIZER Smart IPG fixační šrouby dotáhněte. Otáčejte inbusovým klíčem po směru hodinových ručiček, dokud zřetelně neuslyšíte a nepocítíte cvaknutí, které limituje použití nadměrného točivého momentu na fixační šroub. Opatrným zatažením za flexibilní koncovku každé elektrody se přesvědčte, že elektrody jsou bezpečně zajištěné v terminálu. Nakonec dotáhněte fixační šrouby, které zabezpečují kontakt mezi prstenci zástrček a příslušnými částmi konektorového bloku.

Při výměně prostředku OPTIMIZER Smart IPG vizuálně zkontrolujte, že izolace elektrod není porušená. V této fázi je také třeba vyhodnotit impedance a prahové hodnoty snímání pomocí PSA.

Pokud se OPTIMIZER Smart IPG explantuje, ale nenahrazuje, je potřeba ponechané implantované elektrody po odpojení z IPG opatřit koncovými krytkami.

Explantované prostředky OPTIMIZER Smart IPG je třeba vrátit společnosti Impulse Dynamics k testování a analýze, které mohou poskytnout cenné informace k dalšímu zvyšování kvality a spolehlivosti prostředku.

Varování: OPTIMIZER Smart IPG za žádných okolností nespalujte. IPG se musí před kremací zemřelého pacienta explantovat.

Varování: Implantabilní součásti se nesmí opakovaně používat, pokud již byly implantovány jinému pacientovi.

9. OPTIMIZER SMART IPG: FUNKCE A MOŽNOSTI PROGRAMOVÁNÍ

9.1 Provozní režimy

OPTIMIZER Smart IPG má tři provozní režimy:

- Standby (Pohotovost) (OOO): Prostředek je v režimu pohotovosti; nejsou snímány žádné události a nejsou aplikovány žádné sledy signálů CCM™.
- Active (Aktivní) ODO-LS-CCM: Prostředek snímá síňové a komorové události a události lokálního snímání a je schopen aplikovat signály CCM™.
- Active (Aktivní) OVO-LS-CCM: Prostředek snímá komorové události a události lokálního snímání a je schopen aplikovat signály CCM™ bez potřeby detekovat síňové snímané události.

9.2 Stav CCM Off (Vypnutí CCM)

Za určitých níže uvedených podmínek je OPTIMIZER Smart IPG uveden do speciálního „Off“ (Vypnutého) stavu:

- **Permanent Off (Permanentní vypnutí):** V tomto stavu OPTIMIZER Smart IPG nevydává signály CCM™, snímá však a klasifikuje srdeční události. Tento stav lze změnit pouze pomocí aplikace programátoru OMNI Smart Programmer k přeprogramování prostředku OPTIMIZER Smart IPG pod dohledem lékaře. Pacient nebo lékař může vynutit přechod prostředku OPTIMIZER Smart IPG do stavu **Permanent Off** (Permanentní vypnutí) přiložením magnetu na místo implantace OPTIMIZER Smart IPG a přidržením v těsné blízkosti prostředku po dobu nejméně dvou srdečních cyklů (2–3 sekundy).

  Poznámka: Stav **Permanent Off** (Permanentní vypnutí) přetrvává i po odstranění magnetu z místa implantace.

- **DOWN (Neaktivní):** V tomto stavu OPTIMIZER Smart IPG nevydává signály CCM™ a nemusí ani snímat srdeční události. Tento stav lze přeměnit pouze resetováním OPTIMIZER Smart IPG pomocí aplikace programátoru OMNI Smart Programmer pod dohledem lékaře. Nejednotná funkce logických obvodů systému není pravděpodobná, ale pokud by k ní došlo, OPTIMIZER Smart IPG automaticky přejde do stavu **DOWN** (Neaktivní).

9.3 A/V snímání

OPTIMIZER Smart IPG může prostřednictvím elektrod implantovaných v srdci snímat, detekovat a analyzovat aktivitu ve formě elektrických signálů generovaných srdcem, např. elektrické depolarizační události, k nimž dochází během srdečního cyklu. Řídicí obvody a obvody pro generování signálů prostředku OPTIMIZER Smart IPG jsou naprogramovány tak, aby přijímaly signály detekované elektrodami a snímacími obvody a podle detekovaného signálu analyzovaly jejich parametry (včetně např. síly a načasování) a určily, zda se má spustit aplikace signálu CCM™ a kdy se má signál CCM™ aplikovat.

Poznámka: Nastavení atriálního (A) parametru je aktivní, pouze pokud OPTIMIZER Smart IPG je v aktivním režimu ODO-LS-CCM.

9.3.1 A/V snímací elektrody

Pravostranné srdeční události jsou snímány dvěma snímacími elektrodami:

- **A elektroda:** Elektroda umístěná v pravé síni (atrium, A)
- **V elektroda:** Elektroda umístěná v pravé komoře (ventricle, V)

9.3.2 A/V snímací parametry

Polarita a citlivost A a V jsou parametry, které určují, jak jsou pravostranné srdeční události snímány.

- **Citlivost:** Pomocí aplikace programátoru OMNI Smart Programmer lze atriální citlivost nastavit na jednu ze 13 hodnot od 0,1 mV do 5,0 mV a ventrikulární citlivost na jednu z 18 hodnot od 0,1 mV do 10,0 mV.

Poznámka: Když je OPTIMIZER Smart IPG v aktivním režimu OVO-LS-CCM, je minimální přípustná hodnota nastavení ventrikulární citlivosti 1,0 mV.

- **Polarita:** OPTIMIZER Smart IPG nabízí tyto možnosti konfigurace A a V snímání:
  - **Bipolární:** Je snímán signál mezi „hrotem“ (distální elektroda) a „prstencem“ (proximální elektroda) bipolární elektrody.
  - **Unipolární:** Je snímán signál mezi hrotem (distální elektroda) a pouzdrem prostředku OPTIMIZER Smart IPG.

9.3.3 Refrakterní fáze

Refrakterní fáze jsou časové intervaly, kdy OPTIMIZER Smart IPG nedetekuje vstupní události. Refrakterní fáze je relevantní pro pravostranné srdeční snímání:

- **Refrakterní:** Signály snímané během této fáze po síňové nebo komorové události nejsou registrovány jako síňové nebo komorové události. Pomocí aplikace programátoru OMNI Smart Programmer lze A/V refrakterní fázi nastavit na hodnoty od 148 ms do 453 ms v přírůstcích po 8 ms.

9.4 Možnosti aplikace CCM™

OPTIMIZER Smart IPG nabízí tři možnosti naplánování aplikace CCM™:

- **CCM OFF (CCM vypnutá):** Nedochází k aplikaci CCM™.
- **Timed (Načasovaná):** Prostředek je naprogramován k aplikaci terapie modulací srdeční kontraktility v časovém rámci mezi Start Time (Čas zahájení) (výchozí: 0:00) a End Time (Čas ukončení) (výchozí: 23:59) po dobu specifikovanou parametrem ON Time (Doba zapnutí) (výchozí: 1 h) s pozastavením po dobu specifikovanou parametrem OFF Time (Doba vypnutí) (výchozí: 2 h 25 min.). Ve výchozím nastavení je terapie modulací srdeční kontraktility aplikována 7 hodin denně.

  Poznámka: Fáze ON (Zapnuta) se zahajuje po každém nabití. Časovač se vrátí k normálnímu programu následující půlnoc.
- **Continuous (Nepřetržitá):** Kontinuální aplikace signálů CCM™ (pouze pro účely testování).

9.5 Aplikace signálů CCM™

V této části je popsáno, jak prostředek OPTIMIZER Smart IPG aplikuje signály CCM™ do srdce.

9.5.1 Kanály

Signály CCM™ mohou být aplikovány jedním z níže uvedených kanálů nebo jejich kombinací:

- **V elektroda**
- **Elektroda lokálního snímání (LS)**

9.5.2 Parametry signálů CCM™

Signál CCM™ je sled impulzů, který sestává z naprogramovatelného počtu po sobě jdoucích impulzů, z nichž každý má dvě fáze opačné polarity a naprogramovatelnou délku trvání.

- **Počet impulzů:** Pomocí aplikace programátoru OMNI Smart Programmer lze počet impulzů nastavit na 1, 2 nebo 3.
- **Prodleva:** Aplikaci signálu CCM™ spouští událost lokálního snímání. Parametr prodlevy (vazební interval) je časový interval mezi náběhovou hranou spouštěcí události lokálního snímání a zahájením aplikace sledu impulzů CCM™. Pomocí aplikace programátoru OMNI Smart Programmer lze parametr prodlevy nastavit na hodnoty od 3 ms do 140 ms v přírůstcích po 1 ms.

  Poznámka: Když je OPTIMIZER Smart IPG v aktivním režimu OVO-LS-CCM, je maximální přípustná hodnota nastavení tohoto parametru 45 ms.
- **Amplituda:** Počáteční napětí signálu CCM™. Pomocí aplikace programátoru OMNI Smart Programmer lze amplitudu nastavit na hodnoty od 4,0 V do 7,5 V v přírůstcích po 0,5 V.
- **Trvání fáze:** Trvání fáze impulzů, ze kterých se skládá signál CCM™, lze pomocí aplikace programátoru OMNI Smart Programmer naprogramovat na jednu ze 4 možných hodnot mezi 5,14 ms a 6,60 ms. Trvání obou fází se automaticky nastaví na totožnou hodnotu.
- **Polarita fáze:** Polarita fáze impulzů, ze kterých se skládá signál CCM™, lze pomocí aplikace programátoru OMNI Smart Programmer naprogramovat na „pozitivní“ nebo „negativní“. Pokud je polarita FÁZE 1 nastavena na jednu hodnotu, polarita FÁZE 2 se automaticky nastaví na opačnou hodnotu.

9.5.3 Vyrovnávací fáze

Aplikace každého sledu impulzů CCM™ je dokončena vyrovnávací fází, v níž se zruší zbytková polarizace na rozhraní elektroda/tkáň. Vyrovnání se provede zkratováním kanálů použitých k aplikaci signálu CCM™ na dobu 40 ms.

9.5.4 Interakce parametrů

Aby se zabránilo falešným detekcím událostí, je nutné signál CCM™ v úplnosti aplikovat během refrakterní fáze pravé síně a pravé komory. Před koncem těchto refrakterních fází se aktivuje okno šumu v délce 86 ms k detekci externího rušení. Aplikaci signálu CCM™ je proto nutné dokončit předtím, než se otevře okno šumu. Toho se dosáhne tímto omezením:

- *Součet hodnot Alert Start (Začátek upozornění), Alert Width (Šířka upozornění), CCM Delay (Prodleva CCM) a CCM Train Total Duration (Celkové trvání sledu CCM) musí být menší než nižší z těchto dvou hodnot: refrakterní fáze pravé síně, refrakterní fáze pravé komory minus 86 ms.*

Pokud se k aplikaci signálu CCM™ používá kanál V, musí být před zahájením okna šumu také dokončena vyrovnávací fáze. To lze zaručit tímto omezením:

- *Pokud se k aplikaci signálu CCM™ používá kanál V, součet hodnot Alert Start (Začátek upozornění), Alert Width (Šířka upozornění), CCM Delay (Prodleva CCM), CCM™ Train Total Duration (Celkové trvání sledu CCM™) a Balancing Phase (Vyrovnávací fáze) (40 ms) musí být menší než nižší z těchto dvou hodnot: refrakterní fáze pravé síně, refrakterní fáze pravé komory minus 86 ms.*

Čas Alert Start (Začátek upozornění) se týká pravokomorové události. Pokud je tedy hodnota Alert Start (Začátek upozornění) negativní a pokud je během AV intervalu detekována událost lokálního snímání, bude muset proběhnout a být detekována pravokomorová událost dříve, než prostředek může určit, zda tato událost spadala do okna upozornění. Z toho vyplývá, že OPTIMIZER Smart IPG nemůže signál CCM™ aplikovat před tím, než dojde k pravokomorové události. To formuluje toto omezení:

- *Součet Alert Start (Začátek upozornění) a CCM Delay (Prodleva CCM) se musí rovnat nebo být větší než 3 ms.*

9.6 Parametry inhibice CCM™

Analýzou sledu snímaných srdečních událostí na základě jejich posloupnosti a časového uspořádání prostředek OPTIMIZER Smart IPG pro každou srdeční akci „rozhodne“, zda aplikovat signály CCM™.

9.6.1 Počet tepů pro inhibici CCM™

Pro období, kdy je aplikace signálu CCM™ inhibována, lze naprogramovat počet tepů, po které bude aplikace signálu CCM™ nadále inhibována po počáteční inhibující události. Pomocí aplikace programátoru OMNI Smart Programmer lze počet inhibovaných tepů nastavit na libovolnou hodnotu mezi 1 a 16. To znamená, že aplikaci CCM™ lze inhibovat po dalších nula až 15 tepů následně po tepu, který vedl k úvodní inhibující události.

Upozorňujeme, že tento počet inhibovaných cyklů platí pro nejnovější událost vedoucí k inhibici signálu, tj. nová inhibující podmínka, k níž dojde během stávající fáze inhibice aplikace signálu CCM™, spustí novou fázi inhibice.

9.6.2 Podmínky způsobující inhibici

Když je prostředek OPTIMIZER Smart IPG ve stavu **Active** (Aktivní), snímá a detekuje níže uvedené události. Tyto události se také zadávají do souboru statistických údajů a náleží k přenášeným markerovým událostem. Pokud je aplikace sledu CCM™ zapnutá, tyto události inhibují aplikaci signálu CCM™.

- **Short AV (Krátký AV):** Intervaly mezi atriální a ventrikulární událostí se považují za Short AV (Krátký AV), pokud nedosáhnou naprogramované prahové hodnoty. Pomocí aplikace programátoru OMNI Smart Programmer lze prahovou hodnotu Short AV (Krátký AV) nastavit na jednu ze 49 možných hodnot mezi 23 ms a 398 ms. Aplikace signálu CCM™ je *vždy inhibována*, pokud je detekována podmínka Short AV (Krátký AV).

  Poznámka: Tento parametr je aktivní, pouze pokud OPTIMIZER Smart IPG je v aktivním režimu ODO-LS-CCM.

- **Long AV (Dlouhý AV):** Intervaly mezi atriální a ventrikulární událostí se považují za Long AV (Dlouhý AV), pokud přesáhnou naprogramovanou prahovou hodnotu. Pomocí aplikace programátoru OMNI Smart Programmer lze prahovou hodnotu Long AV (Dlouhý AV) nastavit na jednu ze 49 možných hodnot mezi 23 ms a 398 ms. Aplikace signálu CCM™ je *vždy inhibována*, pokud je detekována podmínka Long AV (Dlouhý AV).

  Poznámka: Tento parametr je aktivní, pouze pokud OPTIMIZER Smart IPG je v aktivním režimu ODO-LS-CCM.

- **Atrial Tachycardia (Síňová tachykardie):** Libovolná síňová frekvence přesahující určitou prahovou hodnotu se považuje za síňovou tachykardii. Pomocí aplikace programátoru OMNI Smart Programmer lze prahovou frekvenci síňové tachykardie nastavit na jednu z 51 možných hodnot mezi 62/min a 179/min. Aplikace signálu CCM™ je *vždy inhibována*, pokud je detekována síňová tachykardie.

  Poznámka: Tento parametr je aktivní, pouze pokud OPTIMIZER Smart IPG je v aktivním režimu ODO-LS-CCM.

- **Premature Ventricular Contractions (PVC) (Předčasné komorové stahy):** Snímaná pravokomorová událost se považuje za PVC, pokud jí bez vložené události atriálního snímání předcházela jiná událost snímání pravé komory. Aplikace signálu CCM™ je *inhibována pokaždé,* když je detekována podmínka PVC.

  Poznámka: Tento parametr je aktivní, pouze pokud OPTIMIZER Smart IPG je v aktivním režimu ODO-LS-CCM.

- **LS Out of Alert (LS mimo okno upozornění):** Událost lokálního snímání detekovaná po ukončení okna Local Sense Alert Window (Okno upozornění lokálního snímání) spouští podmínku LS Out of Alert (LS mimo okno upozornění). Local Sense Alert Window (Okno upozornění lokálního snímání) je časový interval, během kterého náběhová hrana platných událostí lokálního snímání spouští aplikaci signálů CCM™. Způsob programování je podrobně popsaný v části 9.8.1.
- **Ventricular Tachycardia (VT) (Komorová tachykardie):** Libovolná komorová frekvence přesahující určitou prahovou hodnotu se považuje za komorovou tachykardii. Pomocí aplikace programátoru OMNI Smart Programmer lze prahovou frekvenci komorové tachykardie nastavit na jednu z 19 možných hodnot mezi 62/min a 110/min. Aplikace signálu CCM™ je *vždy inhibována*, pokud je detekována komorová tachykardie.

  Poznámka: Tento parametr je aktivní, pouze pokud OPTIMIZER Smart IPG je v aktivním režimu OVO-LS-CCM.
- **Atrial and ventricular noise (Atriální a ventrikulární šum):** Navzdory různým metodám detekování a filtrování šumových signálů, které prostředek OPTIMIZER Smart IPG používá, šum ze silných elektromagnetických zdrojů (např. přenosných telefonů, rádiových vysílačů apod.) i šum z fyziologických událostí (např. myopotenciály apod.) může rušit detekci srdečních událostí.

  Kdykoliv jsou v atriálním nebo ventrikulárním kanálu detekovány signály o vyšší frekvenci (větší než 11,6 Hz), řídicí logika prostředku OPTIMIZER Smart IPG předpokládá přítomnost šumu a vyhlásí podmínku A/V šumu. Aplikace signálu CCM™ je *vždy inhibována*, pokud je detekován atriální nebo ventrikulární šum.

9.7 Local Sensing (Lokální snímání)

Lokální elektrická aktivita ventrikulárního myokardu je detekována elektrodou lokálního snímání (LS). Citlivost kanálu LS lze prostřednictvím aplikace programátoru OMNI Smart Programmer nastavit na jednu z 18 hodnot mezi 0,1 mV a 10,0 mV.

Poznámka: Když je OPTIMIZER Smart IPG v aktivním režimu OVO-LS-CCM, je minimální přípustná hodnota nastavení tohoto parametru 1.0 mV.

9.8 Spouštění CCM™ na základě událostí lokálního snímání

Aplikace sledů signálů CCM™ je synchronizována s vnitřní elektrickou aktivitou myokardu v blízkosti elektrody lokálního snímání (LS). Kanál LS je nakonfigurován ke snímání elektrické aktivity malé, omezené oblasti srdce (poblíž místa fixace elektrody LS). V reakci na tuto snímanou aktivitu prostředek OPTIMIZER Smart IPG vyhodnotí elektrický signál myokardu s cílem stanovit, zda splňuje kritéria definovaná souborem nastavených hodnot parametrů LS naprogramovaných v prostředku. Pokud jsou kritéria splněna, pak prostředek aplikuje stimulaci CCM™. Hlavním kritériem, podle kterého prostředek OPTIMIZER Smart IPG cyklus klasifikuje jako normální nebo abnormální,

je načasování signálu detekovaného prostřednictvím kanálu LS v rámci srdečního cyklu, a to zejména ve vztahu k R vlně. Signály CCM™ *nejsou aplikovány* během cyklů klasifikovaných jako abnormální.

Pokud aplikace signálů CCM™ není zakázána detekováním události lokálního snímání v rozporu s oknem upozornění, prostředek OPTIMIZER Smart IPG může v průběhu dne aplikovat impulzy CCM™ do tisíců srdečních tepů. Může např. aplikovat CCM™ do několika tisíc tepů z 50 000 po sobě jdoucích tepů.

9.8.1 Okno upozornění lokálního snímání

Když vnitřní logika prostředku detekuje ventrikulární události odpovídající srdečním cyklům, které nejsou klasifikované jako abnormální vzhledem k šumu, síňové tachykardii nebo podezření na PVC, otevře Local Sense Alert Window (Okno upozornění lokálního snímání). Okno upozornění může být uvnitř AV intervalu, uvnitř VA intervalu nebo částečně uvnitř AV a částečně uvnitř VA intervalu.

První událost detekovaná v rámci tohoto okna slouží jako spouštěč aplikace signálu CCM™.

Platné události lokálního snímání detekované mimo okno upozornění se považují za PVC a inhibují aplikaci signálu CCM™ na programovatelný počet cyklů. Inhibující události lokálního snímání mohou být detekovány mezi spouštěcí událostí lokálního snímání a začátkem příslušného signálu CCM™, který v tomto případně nebude aplikován.

Local Sense Alert Window (Okno upozornění lokálního snímání) je časový interval, během kterého náběhová hrana platných událostí lokálního snímání slouží k spuštění aplikace signálů CCM™.

Výskyt tohoto okna v čase určují dva naprogramovatelné parametry:

- **Alert Start (Začátek upozornění):** Začíná pravokomorovou událostí. Pomocí aplikace programátoru OMNI Smart Programmer lze parametr Alert Start (Začátek upozornění) nastavit na hodnoty od –100 ms do 100 ms v přírůstcích po 2 ms. Upozorňujeme, že pokud je tato hodnota negativní, okno upozornění začíná uvnitř AV intervalu.
- **Alert Width (Šířka upozornění):** Rovná se trvání okna upozornění. Pomocí aplikace programátoru OMNI Smart Programmer lze parametr Alert Width (Šířka upozornění) nastavit na hodnoty od –1 ms do 40 ms v přírůstcích po 1 ms. Pokud je součet **Alert Start** (Začátek upozornění) a **Alert Width** (Šířka upozornění) negativní, okno upozornění končí uvnitř AV intervalu.

  Poznámka: Když je OPTIMIZER Smart IPG v aktivním režimu OVO-LS-CCM, je maximální přípustná hodnota nastavení tohoto parametru 30 ms.

Náběhová hrana první události detekované v tomto oknu slouží ke spuštění aplikace signálů CCM™. Pokud je detekována událost, okno upozornění lokálního snímání se okamžitě uzavře. Veškeré události lokálního snímání detekované po uzavření okna se považují za vnější vůči oknu upozornění a vedou ke stavu **LS Out of Alert** (LS mimo okno upozornění).

Pokud je událost lokálního snímání detekována mimo okno upozornění, aplikace signálu CCM™ je *vždy inhibována.*

9.8.2 Refrakterní fáze lokálního snímání

S výjimkou událostí, které se vyskytnou během refrakterních fází lokálního snímání, jsou všechny události detekované prostřednictvím kanálu LS považované za platné události lokálního snímání.

Refrakterní fáze lokálního snímání zahrnují:

- **Pre A Refractory Period (Refrakterní fáze před A):** Končí atriální událostí. Pomocí aplikace programátoru OMNI Smart Programmer lze trvání nastavit na hodnoty od 0 ms do 55 ms v přírůstcích po 5 ms.

  Poznámka: Tento parametr je aktivní, pouze pokud OPTIMIZER Smart IPG je v aktivním režimu ODO-LS-CCM.

- **Post A Refractory Period (Refrakterní fáze po A):** Začíná atriální událostí. Pomocí aplikace programátoru OMNI Smart Programmer lze trvání nastavit na hodnoty od 0 ms do 55 ms v přírůstcích po 5 ms.

  Poznámka: Tento parametr je aktivní, pouze pokud OPTIMIZER Smart IPG je v aktivním režimu ODO-LS-CCM.

- **Pre V Refractory Period (Refrakterní fáze před V):** Končí ventrikulární událostí. Pomocí aplikace programátoru OMNI Smart Programmer lze trvání nastavit na hodnoty od 0 ms do 55 ms v přírůstcích po 5 ms.

- **Post V Refractory Period (Refrakterní fáze po V):** Začíná ventrikulární událostí. Pomocí aplikace programátoru OMNI Smart Programmer lze trvání nastavit na hodnoty od 0 ms do 39 ms v přírůstcích po 1 ms.

- **Post LS Refractory Period (Refrakterní fáze po LS):** Začíná platnou událostí LS. Pomocí aplikace programátoru OMNI Smart Programmer lze trvání nastavit na jednu z 56 možných hodnot mezi 15 ms a 250 ms.

- **Post CCM™ Refractory Period (Refrakterní fáze po CCM™):** Začíná zahájením sledu signálů CCM™ a končí koncem **Right V Refractory Period** (Pravokomorová refrakterní fáze).

9.8.3 Poznámky

Pokud jsou preventrikulární a postventrikulární refrakterní fáze LS uvnitř okna upozornění lokálního snímání (tj. pokud je začátek upozornění negativní a součet začátku upozornění a šířky upozornění je delší než postventrikulární refrakterní fáze), budou aplikaci signálu CCM™ spouštět pouze události lokálního snímání, které jsou uvnitř okna upozornění a mimo ventrikulární refrakterní fáze LS.

Pokud je událost lokálního snímání detekována po uzavření okna a před zahájením aplikace sledu signálů CCM™, tato nová událost se považuje za vnější vůči oknu upozornění a aplikace signálu CCM™ bude inhibována.

V aktivním režimu ODO-LS-CCM nemůže okno upozornění lokálního snímání začít před atriální událostí. Pokud se tedy začátek upozornění vyskytne před koncem postatriální refrakterní fáze (začátek upozornění je negativní a AV interval minus postatriální refrakterní fáze je menší než absolutní hodnota začátku upozornění), okno upozornění lokálního snímání začne na konci postatriální refrakterní fáze.

9.8.4 Interakce parametrů

Signály lokálního snímání jsou během refrakterních fází lokálního snímání ignorovány. Aplikace programátoru OMNI Smart Programmer proto nepovolí, aby *okno upozornění začínalo nebo končilo uvnitř preventrikulární a/nebo postventrikulární refrakterní fáze.*

10. SERVIS A ZÁRUKA

Odborní techničtí pracovníci společnosti Impulse Dynamics jsou pro podporu v naléhavých situacích nepřetržitě telefonicky k dispozici. Pokud budete potřebovat podporu, obraťte se na svého místního zástupce společnosti Impulse Dynamics.

10.1 Informace o omezené záruce

Společnost Impulse Dynamics zaručuje, že všechny IPG (včetně příslušného firmwaru a softwaru) budou po počáteční implantaci bez závad zpracování a materiálu po dobu 24 měsíců, nevyžadují-li platné zákony delší období („záruční doba“).

Pokud se bude zdát, že kterýkoli IPG nebo jeho součást jsou vadné co do zpracování nebo materiálů nebo že nesplňují příslušné specifikace, společnost Impulse Dynamics vymění nebo opraví vadné nebo specifikace nesplňující implantabilní komponenty nebo vymění vadné nebo specifikace nesplňující neimplantabilní komponenty. Záruční doba vyměněného nebo opraveného IPG bude doba zbývající v původní záruční době nebo devět měsíců od dodání opraveného nebo náhradního IPG podle toho, co je delší.

Na základě této záruky neponese společnost Impulse Dynamics zodpovědnost, pokud zkoušky a analýzy prokáží, že hlášená vada nebo nesplnění specifikací byly způsobené nesprávným použitím, nedbalostí, nesprávnou implantací nebo následnými činnostmi, neoprávněnými pokusy o opravu ze strany uživatele nebo vzhledem k nehodě, požáru, blesku nebo jiným rizikům.

10.2 Povinné dobíjení baterie

Nabíjitelná baterie v prostředku OPTIMIZER Smart IPG pro optimální funkci konstrukčně vyžaduje plné dobití každý týden. Ačkoli je přípustné – pokud se to nestává často – nechat mezi cykly úplného dobití uplynout více než jeden týden, pravidelné týdenní dobíjení je nutné k prevenci zhoršení vlastností baterie, které by v konečném důsledku snížilo životnost prostředku.

PŘÍLOHA I

Pro praktickou potřebu uživatele uvádíme v tomto přehledu stručný souhrn údajů o implantabilním generátoru impulzů OPTIMIZER Smart IPG. Některé tyto údaje jsou také rozepsané v příručce.

Fyzické parametry

Model	OPTIMIZER Smart IPG
Výška (mm)	69,4 ± 2,0
Šířka (mm)	47,5 ± 0,5
Tloušťka (mm)	11,5 ± 0,5
Objem (cm^3)	30,5 ± 0,5
Hmotnost (g)	46 ± 3,0
Exponovaná plocha kovového pouzdra (cm^2)	58,1
Rentgenokontrastní ID	**ID OS r**[1]
Materiály v kontaktu s lidskými tkáněmi	Titan Epoxidová pryskyřice Silikonový kaučuk
Konektory elektrod	3,2 mm; IS-1/VS-1

[1]Kód výrobce označuje Impulse Dynamics; kód modelu prostředku OPTIMIZER je „OS“; „r“ je kód roku: A pro 2015, B pro 2016, C pro 2017, D pro 2018 atd.

Baterie

Model a typ dle IEC	QL02001, nabíjitelná
Výrobce	Quallion
Chemické složení	Lithium-iontová
Indikátor slabé baterie	3,3 V
Životnost baterie do konce životnosti	>15 let[1]
Přibližná kapacita po dobití při indikátoru slabé baterie	200 mAh

[1] Výměna IPG je indikována, když při pravidelném týdenním dobíjení není schopen zajistit aplikaci CCM na celý týden.

Spotřeba proudu

Režim	Proud
OOO	Méně než 40 µA
ODO-LS-CCM OFF (CCM vypnutá)	Méně než 45 µA
ODO-LS-CCM ON (CCM zapnutá)	Méně než 1 200 µA[1]

[1]Spotřeba proudu prostředku OPTIMIZER Smart IPG do značné míry závisí na energii dodané sledem signálů CCM™.

Bezpečný režim

Režim	Popis
DOWN (Neaktivní)	Když prostředek zjistí podmínky, které považuje za výsledek chyby v obvodech nebo softwaru, přepne se do režimu DOWN (Neaktivní). V režimu DOWN (Neaktivní) je prostředek zcela neaktivní; nevydává signály CCM™ a nesnímá srdeční události. Prostředek se k převedení z tohoto stavu musí po dohledem lékaře resetovat.

Naprogramovatelné parametry

PROVOZNÍ REŽIMY

Režim	Vlastnosti
OOO	Režim pohotovosti: nejsou snímány žádné události a nejsou aplikovány žádné sledy signálů CCM™.
ODO-LS-CCM	Aktivní režim, v kterém prostředek snímá síňové a komorové události a události lokálního snímání a je schopen aplikovat signály CCM™.
OVO-LS-CCM	Aktivní režim, v kterém prostředek snímá komorové události a události lokálního snímání a je schopen aplikovat signály CCM™ bez potřeby detekovat síňové snímané události.

A/V SNÍMACÍ PARAMETRY

Název parametru	Hodnoty
Citlivost zesilovače atriálního snímání	13 možných hodnot mezi 0,1 mV a 5,0 mV[1]
Citlivost zesilovače ventrikulárního snímání	18 možných hodnot mezi 0,1 mV a 10,0 mV
Polarita atriálního snímání[1]	Unipolární, bipolární
Polarita ventrikulárního snímání	Unipolární, bipolární
Atriální refrakterní fáze[1]	Mezi 148 ms a 453 ms v přírůstcích 8 ms
Ventrikulární refrakterní fáze	Mezi 148 ms a 453 ms v přírůstcích 8 ms

[1]: Aktivní, pouze pokud OPTIMIZER Smart IPG je v aktivním režimu ODO-LS-CCM.

PARAMETRY SLEDU CCM™

Název parametru	Hodnoty	
Režim CCM	CCM OFF (CCM vypnutá)	Žádný sled impulzů není povolen
	Timed (Načasovaná)	Definováno hodnotami parametrů naprogramovaných v záložce CCM Scheduling (Plánování CCM).
	Continuous (Nepřetržitá)	Sled impulzů je povolen na celý den.
Počet impulzů	1, 2 nebo 3	
Prodleva sledu CCM™	Mezi 3 ms a 140 ms v přírůstcích 1 ms	
Amplituda impulzu CCM™	Mezi 4,0 V a 7,5 V v přírůstcích 0,5 V	
Kanály aplikace CCM™	LS a/nebo V	
Trvání fáze 1	4 možná mezi 5,14 ms a 6,60 ms	
Polarita fáze 1	„Pozitivní“ nebo „negativní“	

PARAMETRY INHIBICE CCM™

Název parametru	Hodnoty
Počet	Mezi 1 a 16 v přírůstcích po 1
Krátký AV[1]	49 možných hodnot mezi 23 ms a 398 ms
Dlouhý AV[1]	49 možných hodnot mezi 23 ms a 398 ms
Frekvence síňové tachykardie[1]	51 možných hodnot mezi 62/min a 179/min
Frekvence komorové tachykardie[2]	19 možných hodnot mezi 62/min a 110/min

[1]: Aktivní, pouze pokud OPTIMIZER Smart IPG je v aktivním režimu ODO-LS-CCM.
[2]: Aktivní, pouze pokud OPTIMIZER Smart IPG je v aktivním režimu OVO-LS-CCM.

PARAMETRY LOKÁLNÍHO SNÍMÁNÍ

Název parametru	Hodnoty
Citlivost lokálního snímání	18 možných hodnot mezi 0,1 mV a 10,0 mV
Začátek upozornění lokálního snímání	Mezi –100 ms a 100 ms v přírůstcích 2 ms
Šířka upozornění lokálního snímání	Mezi 1 ms a 40 ms v přírůstcích 1 ms
Preatriální refrakterní fáze lokálního snímání[1]	Mezi 0 ms a 55 ms v přírůstcích 5 ms
Postatriální refrakterní fáze lokálního snímání[1]	Mezi 0 ms a 55 ms v přírůstcích 5 ms
Preventrikulární refrakterní fáze lokálního snímání	Mezi 0 ms a 55 ms v přírůstcích 5 ms
Postventrikulární refrakterní fáze lokálního snímání	Mezi 0 ms a 39 ms v přírůstcích 1 ms
Refrakterní fáze lokálního snímání po LS	Mezi 15 ms a 25 ms v přírůstcích 1 ms a mezi 25 ms a 250 ms v přírůstcích 5 ms

[1]: Aktivní, pouze pokud OPTIMIZER Smart IPG je v aktivním režimu ODO-LS-CCM.

Tovární nastavení

PARAMETRY ŘÍDÍCÍ SNÍMÁNÍ PRAVÉ STRANY SRDCE

Režim	OOO
Citlivost zesilovače atriálního snímání	1,3 mV
Citlivost zesilovače ventrikulárního snímání	2,0 mV
Polarita ventrikulárního snímání	Bipolární
Polarita atriálního snímání	Bipolární
Ventrikulární refrakterní fáze	250 ms
Postventrikulární atriální refrakterní fáze	250 ms

AKTIVACE SLEDU IMPULZŮ CCM™

Povolení sledu impulzů CCM™	Vypnuto

NAČASOVÁNÍ SLEDU IMPULZŮ CCM™

Počet impulzů	2
Prodleva sledu	35 ms
Trvání fáze 1	5,14 ms
Trvání fáze 2	5,14 ms
Polarita fáze 1	Pozitivní
Polarita fáze 2	Negativní
Amplituda impulzu CCM™	7,5 V
Kanál aplikace signálů CCM™	LS, V
Interval	0 ms

ALGORITMUS INHIBICE CCM™

Počet inhibic CCM™	2 tepy
Krátká AV prodleva	70 ms
Dlouhá AV prodleva	398 ms
Frekvence síňové tachykardie	154/min

NAPROGRAMOVATELNÉ PARAMETRY KANÁLU LS

Citlivost LS	2,0 mV
Začátek okna upozornění LS	–10 ms
Šířka okna upozornění LS	30 ms
Preatriální LS refrakterní fáze LS	5 ms
Postatriální LS refrakterní fáze LS	5 ms
Preventrikulární LS refrakterní fáze LS	0 ms
Postventrikulární LS refrakterní fáze LS	0 ms
LS refrakterní fáze po LS	20 ms

PARAMETRY NAPLÁNOVÁNÍ CCM™

Čas zahájení	00:00
Čas ukončení	23:59
Čas zapnutí	01:00
Čas vypnutí	02:25

PARAMETRY ALARMU NABÍJEČKY

Minimální cílové % pro aplikaci CCM™	30 %
Maximální posunutí elektrod	20 %

Nouzové programování

PARAMETRY ŘÍDÍCÍ SNÍMÁNÍ PRAVÉ STRANY SRDCE

Režim	OOO
Citlivost zesilovače atriálního snímání	1,3 mV
Citlivost zesilovače ventrikulárního snímání	2,0 mV
Polarita ventrikulárního snímání	Bipolární
Polarita atriálního snímání	Bipolární
Ventrikulární refrakterní fáze	250 ms
Postventrikulární atriální refrakterní fáze	250 ms

AKTIVACE SLEDU IMPULZŮ CCM™

Povolení sledu impulzů CCM™	Vypnuto

NAČASOVÁNÍ SLEDU IMPULZŮ CCM™

Počet impulzů	2
Prodleva sledu	35 ms
Trvání fáze 1	5,14 ms
Trvání fáze 2	5,14 ms
Polarita fáze 1	Pozitivní
Polarita fáze 2	Negativní
Amplituda impulzu CCM™	7,5 V
Kanál aplikace signálů CCM™	LS, V
Interval	0 ms

ALGORITMUS INHIBICE CCM™

Naprogramovatelné parametry k inhibici aplikace signálů CCM™	
Počet inhibic CCM™	2 tepy
Krátká AV prodleva	70 ms
Dlouhá AV prodleva	398 ms
Frekvence síňové tachykardie	154/min

NAPROGRAMOVATELNÉ PARAMETRY KANÁLU LS

Citlivost LS	2,0 mV
Začátek okna upozornění LS	–10 ms
Šířka okna upozornění LS	30 ms
Preatriální LS refrakterní fáze LS	5 ms
Postatriální LS refrakterní fáze LS	5 ms
Preventrikulární LS refrakterní fáze LS	0 ms
Postventrikulární LS refrakterní fáze LS	0 ms
LS refrakterní fáze po LS	20 ms

PARAMETRY NAPLÁNOVÁNÍ CCM™

Čas zahájení	00:00
Čas ukončení	23:59
Čas zapnutí	01:00
Čas vypnutí	02:25

PARAMETRY ALARMU NABÍJEČKY

Minimální cílové % pro aplikaci CCM™	30 %
Maximální posunutí elektrod	20 %

PŘÍLOHA II

Komunikace/telemetrie

Mezi prostředkem OPTIMIZER Smart IPG a programátorem OMNI II Programmer (se softwarem OMNI Smart):

- **Z prostředku OPTIMIZER Smart IPG na programátor OMNI II Programmer (se softwarem OMNI Smart):**
  - PPM (impulzů za minutu): „0“ = 180 µs, „1“ = 270 µs
  - 14,5 kHz LC (induktor-kondenzátor) excitované impulzem
  - 1 cyklus na pulz do redukce na 10 %
  - Energie vynaložená na impulz 0,36 µJ → 5,14 mW_{vrchol} na impulz; 1,8 $mW_{průměr}$
- **Z programátoru OMNI II Programmer (se softwarem OMNI Smart) na prostředek OPTIMIZER Smart IPG:**
  - AM: „0“ = bez nosiče, „1“ = nosič pro 305 µs
  - Nosný kmitočet 23 kHz
  - Výkon: 0,56 W_{vrchol}; 0,27 $W_{průměr}$

Příloha III

Postup testování interakce mezi prostředky

U pacientů s dalším implantovaným prostředkem (např. implantovaný kardioverter-defibrilátor [ICD], kardiostimulátor) je potřeba na závěr implantace provést další testování, aby byla zaručena řádná funkce jak prostředku OPTIMIZER Smart IPG, tak i dalšího implantovaného prostředku. Postup požadovaného testování:

1. Naprogramujte ICD tak, aby během testu nevydával antitachykardickou stimulaci.
2. Aktivujte terapii modulací srdeční kontraktility a naprogramujte snímací okno prostředku OPTIMIZER Smart IPG tak, aby v přítomnosti dalšího implantovaného prostředku soustavně aplikoval terapii modulací srdeční kontraktility.
3. Opakovaně prodlužujte prodlevu sledu CCM™ a sledováním intrakardiálních elektrogramů (ICD-EGM) v reálném čase stanovte maximální přípustnou prodlevu sledu CCM™ předtím, než ICD začne nesprávně snímat impulzy terapie modulací srdeční kontraktility jako R vlny.
4. Maximální prodlevu sledu CCM™ zdokumentujte.
5. Přeprogramujte prodlevu sledu CCM™ na hodnotu před testem.
6. Přeprogramování prodlevy sledu CCM™ dokumentujte výtiskem parametrů nastavení IPG.
7. Přeprogramujte ICD tak, aby byl schopen vydávat antitachykardickou stimulaci.
8. Reaktivaci antitachykardické stimulace dokumentujte výtiskem parametrů nastavení ICD.

PŘÍLOHA IV

A. Aktuální klinický souhrn: FIX-HF-5C

1.0 Uspořádání studie

FIX-HF-5C byla prospektivní randomizovaná multicentrická studie se zaslepenou třetí stranou, do níž bylo zařazeno 160 pacientů. Klíčová kritéria pro zařazení zahrnovala EF ≥ 25 % a ≤ 45 %, normální sinusový rytmus, trvání QRS < 130 ms a srdeční selhání funkční třídy NYHA III nebo IV ambulantní navzdory dodržování doporučené farmakologické a režimové léčby (včetně ICD, pokud je indikován). Hlavní kritéria pro vyloučení zahrnovala vrcholovou hodnotu VO_2 < 9 nebo > 20 ml/min/kg ve výchozím stavu, hospitalizaci pro srdeční selhání 30 dní před zařazením, klinicky významnou ambientní ektopii (> 8 900 předčasných komorových stahů [premature ventricular contraction, PVC] / 24 hodin), PR interval > 375 ms a chronickou fibrilaci síní nebo flutter síní během 30 dní do zařazení.

U všech způsobilých pacientů bylo naplánováno datum implantace prostředku, které pro všechny pacienty také bylo datem zahájení studie (study start date, SSD). Pacienti byli poté randomizováni v poměru 1 : 1 buď do skupiny se samotnou optimální farmakoterapií (kontrolní skupina), nebo do skupiny s optimální farmakoterapií plus CCM (skupina CCM). Pacientům randomizovaným do skupiny CCM potom byl implantován prostředek a datum implantace bylo zrušeno u pacientů randomizovaných do kontrolní skupiny. Pacienti se na pracoviště vrátili ke kontrolám po 2 týdnech, 12 týdnech a 24 týdnech. Na kontrolách byla provedena 2× ergometrie, zaslepené vyhodnocení dle NYHA, vyhodnocení kvality života MLWHFQ a vyhodnocení nežádoucích příhod.

Zaslepení NYHA a ergometrie

Funkční klasifikaci NYHA zaslepeně provedl lékař na pracovišti podle na něm platného standardního klinického postupu.

Ergometrie byla vyhodnocena nezávislou centrální laboratoří zaslepenou vůči přiřazení jednotlivých pacientů na základě randomizace.

Primární koncový bod účinnosti

Primární koncový bod účinnosti byl definován jako změna vrcholového VO_2 po 24 týdnech od výchozího stavu mezi kontrolní skupinou a skupinou s CCM podle vyhodnocení zaslepené centrální laboratoře. Při analýze primární účinnosti byl k odhadu rozdílů vrcholového VO_2 po 24 týdnech od výchozího stavu mezi skupinami použit bayesovský lineární model opakovaných měření s 30% výpůjčkou informací (70% zatížení) z odpovídajícího rozdílu mezi léčebnými skupinami zjištěného v podskupině studie FIX-HF-5 definované jako EF ≥ 25 %.

Sekundární koncové body účinnosti

Protože bylo testováno více sekundárních hypotéz, metoda alfa kontroly byla uzavřenou (closed-form) hierarchickou metodou. U těchto analýz byla nulová hypotéza zamítnuta, pokud byla jednostranná p-hodnota pro sekundární koncový bod ≤ 0,025, a byl testován další sekundární koncový bod. Hierarchie testování sekundárních koncových bodů je následující:

- Dotazník kvality života Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire
- Klasifikace NYHA
- Vrcholový VO_2 s vrcholovým poměrem respirační výměny (respiratory equivalent ratio, RER) ≥ 1,05

Koncové body bezpečnosti

Primárním koncovým bodem bezpečnosti byl podíl pacientů, u kterých se podle hodnocení posudkové komise (events adjudication committee, EAC) do kontroly po 24 týdnech projevily komplikace související s prostředkem OPTIMIZER nebo výkonem. Primární koncový bod bezpečnosti byl vyhodnocen v porovnání s předem definovaným cílem 70 %, který byl odvozen z několika dříve provedených studií ohledně CRT (č. PMA P010012: Contak CD CRT D, P030005: Contak Renewal TR, P030035: St. Jude Frontier a P010012/S37: Contak Renewal 3AVT; Van Rees, 2011).

Další bezpečnostní koncové body zahrnovaly úmrtí ze všech příčin, složenou míru úmrtí ze všech příčin nebo hospitalizací ze všech příčin, složenou míru úmrtí z kardiovaskulárních příčin nebo hospitalizací z důvodu zhoršování srdečního selhání a celkovou míru nežádoucích příhod (AE) a závažných nežádoucích příhod (SAE).

2.0 Demografické údaje a parametry výchozího stavu

Ze 160 způsobilých pacientů bylo 74 randomizováno do skupiny CCM a 86 do kontrolní skupiny. Ve skupině CCM nebyl prostředek implantován 6 pacientům a 2 pacienti zemřeli před kontrolou po 24 týdnech (1 z nich zemřel před randomizací). V kontrolní skupině zemřeli 4 pacienti a 3 pacienti odstoupili před kontrolou po 24 týdnech.

Skupiny byly dobře vyvážené, pokud jde o demografické složení a parametry výchozího stavu (***tab. 1***). Průměrný věk byl celkově 63 let. Většina pacientů byla bílé rasy a mužského pohlaví a etiologie byla převážně ischemická kardiomyopatie, což jsou parametry, které odpovídají studiím srdečního selhání provedeným v poslední době. Průměrný vrcholový VO_2 ve výchozím stavu byl přibližně 15 ml/kg/min, což v porovnání s normální populací představuje mírné snížení. Parametry u pacientů prospektivně zařazených do FIX-HF-5C byly podobné jako u podskupiny FIX-HF-5 používané k bayesovské analýze (tab. 1).

Tab. 1: Demografické údaje a parametry výchozího stavu

	FIX-HF-5C		Podskupina FIX-HF-5 (25 % ≤ EF ≤ 35 %)	
	CCM (N = 74)	**Kontrola (N = 86)**	**CCM (N = 117)**	**Kontrola (N = 112)**
Průměrný věk (let)	63	63	59	60
Muž	73 %	79 %	71 %	74 %
Bílá rasa	74 %	71 %	75 %	72 %
Ischemické srdeční selhání	62 %	59 %	72 %	69 %
IM v anamnéze	49 %	59 %	67 %	59 %
Dříve implantovaný kardiostimulátor/ICD	88 %	85 %	80 %	79 %
Diabetes	51 %	49 %	49 %	52 %
NYHA Třída III Třída IV	 87 % 14 %	 91 % 9 %	 93 % 7 %	 87 % 13 %
Trvání QRS (ms)	103	104	99	101
EFLK (%)	33	33	31	32
LVEDD (mm)	58	60	57	56
Vrcholový VO_2 (ml/kg/min)	15,5	15,4	14,6	14,8
Délka ergometrie (min)	11,4	10,6	11,3	11,7
Šestiminutový test chůzí (6MHW) (m)	317	324	326	324
MLWHFQ (celkové skóre)	56	57	60	56

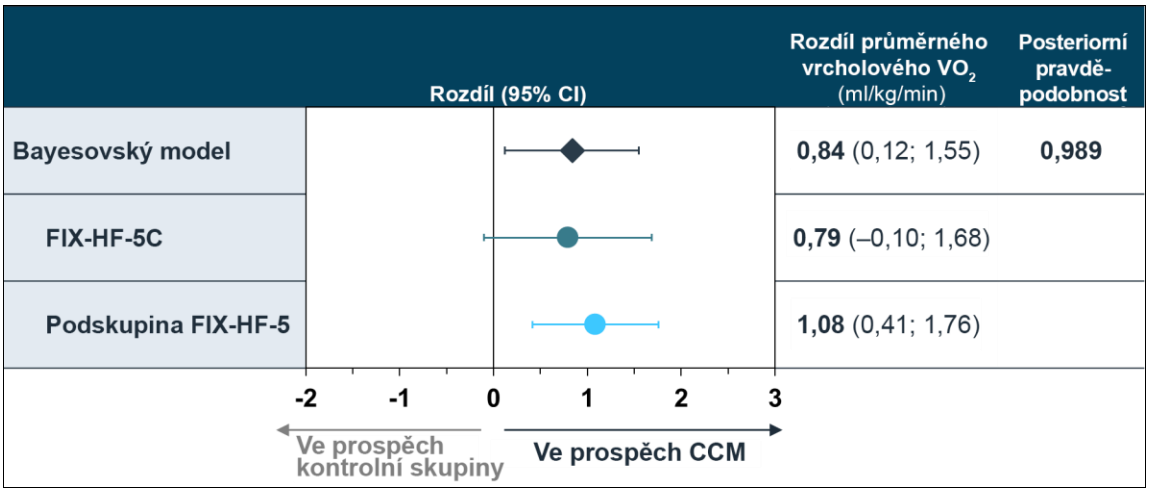
Průměr nebo % (n/N)

3.0 Výsledky účinnosti

a. Primární koncový bod účinnosti

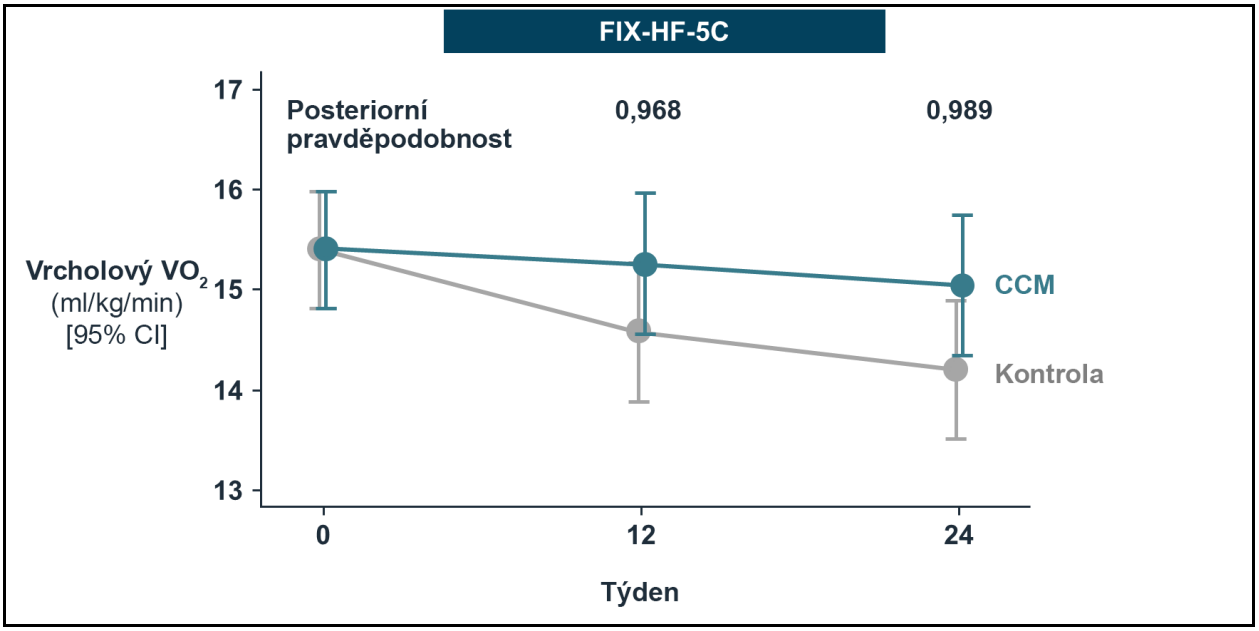
Primární koncový bod účinnosti byl dosažen. Na základě modelu byl mezi skupinou CCM a kontrolní skupinou předpokládán průměrný rozdíl vrcholového VO_2 po 24 týdnech ve výši 0,84 ml/kg/min při 95% bayesovském credible intervalu (0,12; 1,55) ml/kg/min. Pravděpodobnost, že CCM je superiorní vůči kontrole, byla 0,989, což převyšuje kritérium 0,975 vyžadované pro statistickou významnost primárního koncového bodu.

Obr. 1 ukazuje, že odhad bodů podle bayesovského modelu je velmi podobný odhadu jen na základě studie FIX-HF-5C. Model však navíc zahrnuje vysoce kvalitní data z předchozí randomizované zaslepené klinické zkoušky, což zvyšuje preciznost odhadu. Pokud by FIX-HF-5C byla samostatnou klinickou zkouškou, prostřední CI by byl adekvátní. Bayesovský model nám však umožňuje zahrnout úhrn klinických zkušeností, což představuje zvýšení preciznosti odhadu velikosti účinku vyznačené užším 95% CI při bayesovském odhadu.



Obr. 1: Vrcholový VO_2 podle studie

Ke zlepšení vrcholového VO_2 docházelo s postupem času od 3 do 6 měsíců (obr. 2). Z tohoto grafu je patrné, že účinek léčby je výsledkem významného poklesu VO_2 u kontrolní skupiny při relativně malém zvýšení VO_2 u léčebné skupiny.



Obr. 2: Časový průběh účinku léčby na vrcholový VO_2 (FIX-HF-5C)

Pro primární koncový bod účinnosti byly provedeny analýzy citlivosti, v nichž bylo s chybějícími daty nakládáno při použití různých mechanismů nebo modifikací (*tab. 2*). Metoda imputace měla vliv na výsledky a odhad VO_2 se v závislosti na metodě pohyboval mezi 0,48 a 0,84. Všechny analýzy citlivosti soustavně dávaly výsledek superiority CCM s ohledem na vrcholový VO_2. Kromě toho by primární analýza dosáhla statistické významnosti při zatížení výpůjčkou ve výši 0,11 nebo vyšší (jak jsme se zmínili výše, plán analýzy předem definoval hodnotu 0,30).

Tab. 2: Účinek léčby na vrcholový VO_2 napříč studiemi

Studie	Populace	Bayesovský odhad VO_2	Bayesovská posteriorní pravděpodobnost
Primární analýza s výpůjčkou FIX-HF-5C a FIX-HF-5	Imputace (smrt = 0)	0,836	0,989
	Imputace (smrt = nejnižší vrcholový VO_2)	0,693	0,988
	Dokončené případy (bez imputace)	0,603	0,978
Sdružené FIX-HF-5C a FIX-HF-5	Dokončené případy (bez imputace)	0,749	0,999
FIX-HF-5C samotná	Imputace (smrt = 0)	0,799	0,960
	Imputace (smrt = nejnižší vrcholový VO_2)	0,611	0,957
	Dokončené případy (bez imputace)	0,480	0,916
FIX-HF-5 samotná	Imputace (smrt = 0)	1,074	1,00
	Dokončený případ (bez imputace)	1,080	1,00

b. Sekundární koncové body účinnosti

Výsledky dotazníku MLWHFQ po 24 týdnech jsou uvedeny v tab. 3 a dokládají, že skupina CCM byla v každé studii statisticky významně superiorní kontrolní skupině ($p < 0,001$).

Tab. 3: Změna MLWHFQ po 24 týdnech podle studie

	Rozdíl celkového skóre MLWHFQ mezi skupinami (95% CI)	p-hodnota (jednostranná)
Sdružená data	–10,9 (–14,6; –7,2)	<0,001
FIX-HF-5C	–11,7 (–17,6; –5,9)	<0,001
Podskupina FIX-HF-5	–10,8 (–15,6; –6,1)	<0,001

Procento pacientů se zlepšením o nejméně 1 třídu NYHA bylo pro jednotlivé studie statisticky významně superiorní pro skupinu CCM ve srovnání s kontrolní skupinou ($p < 0,001$ v každé studii; tab. 4).

Tab. 4: Pacienti, kteří po 24 týdnech dosáhli zlepšení o ≥ 1 třídu NYHA podle studie

Změna ≥ 1 třídy NYHA	CCM	Kontrola	p-hodnota (jednostranná)
Sdružená data	104/173 (60,1 %)	59/169 (34,9 %)	<0,001
FIX-HF-5C	57/70 (81,4 %)	32/75 (42,7 %)	<0,001
Podskupina FIX-HF-5	47/103 (45,6 %)	27/94 (28,7 %)	<0,001

Ve studii FIX-HF-5C měla p-hodnota pro porovnání průměrného vrcholového VO_2 po 24 týdnech mezi skupinou CCM a kontrolní skupinou u hlášeného RER > 1,05 výši 0,1100. Tento sekundární koncový bod účinnosti proto nebyl dosažen na základě dat jen z FIX-HF-5C. Při sdružení dat ze studií FIX-HF-5 a FIX-HF-5C byl účinek léčby odhadován na 0,62 ml/kg/min při p-hodnotě 0,009. Koncového bodu navíc bylo dosaženo v podskupině FIX-HF-5 (tab. 5).

Tab. 5: Změna vrcholového VO_2 u testů s RER ≥ 1,05 po 24 týdnech podle studie

	Rozdíl (95% CI) vrcholového VO_2 (ml/kg/min) mezi skupinami	**p-hodnota (jednostranná)**
Sdružená data	0,62 (0,11; 1,14)	0,009
FIX-HF-5C	0,43 (–0,25; 1,11)	0,1100
Podskupina FIX-HF-5	0,83 (0,06; 1,61)	0,017

Významný účinek léčby byl zjištěn u 6 výzkumných výsledků. Nebyl žádný významný účinek na změnu VE/VCO_2 po 24 týdnech.

4.0 Výsledky bezpečnosti

Výskyt nežádoucích příhod byl v této studii relativně nízký. Porovnání skupin nevykázala žádné statistické rozdíly mezi skupinou CCM a kontrolní skupinou a pokud jde o nežádoucí příhody v tabulkovém formátu k analýze.

a. Primární koncový bod bezpečnosti

Primární koncový bod účinnosti byl dosažen, jak uvádí ***tab. 6***. Podíl kohorty skupiny CCM bez komplikací byl 89,7 % (61/68) s nižším limitem spolehlivosti 79,9 % (jednostranná alfa = 0,025), což převyšuje předdefinovaný práh 70 %. Většinovou komplikací (5/7, 71,4 %) byla dislokace elektrod.

Tab. 6: Primární koncový bod bezpečnosti (FIX-HF-5C, pouze skutečně odléčená [„as treated“] skupina CCM)

Podíl bez komplikací n/N (%)	**95% dolní limit spolehlivosti (LCL)**	**95% horní limit spolehlivosti (UCL)**
61/68 (89,7 %)	79,9 %	95,8 %

b. Sekundární koncový bod bezpečnosti (FIX-HF-5C)

Jak je patrné z tab. 7, nepřítomnost úmrtí, nepřítomnost úmrtí z kardiovaskulárních příčin a nepřítomnost úmrtí ze všech příčin nebo hospitalizace ze všech příčin po 24 týdnech byly podobné u obou skupin.

Tab. 7. Sekundární koncový bod bezpečnosti po 24 týdnech (FIX-HF-5C)

Nepřítomnost	CCM	Kontrola	p-hodnota
Úmrtí ze všech příčin	98,3 %	95,3 %	0,2549
Úmrtí z kardiovaskulárních příčin	100 %	96,5 %	0,1198
Úmrtí ze všech příčin nebo hospitalizace ze všech příčin	78,1 %	77,7 %	0,9437

Odkaz:

Abraham, W. T., Kuck, K.-H., Goldsmith, R. L., Lindenfeld, J., Reddy, V. Y., Carson, P. E., … Hasenfuß, G. (2018). A Randomized Controlled Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Cardiac Contractility Modulation. JACC: Heart Failure, 6(10), 874–883. doi: 10.1016/j.jchf.2018.04.010

B. Aktuální klinický souhrn: FIX-HF-5C2

Úvod

Předchozí verze prostředku OPTIMIZER používané na základě aktuální výjimky pro zkoušený prostředek udělené v USA vyžadovaly ke správnému načasování aplikace impulzů CCM snímání síňové depolarizace síňovou elektrodou. Výskyt fibrilace nebo flutteru síní proto aplikaci signálů CCM technicky omezoval. Aktuální verze prostředku OPTIMIZER, dvouelektrodový OPTIMIZER Smart, překonala potřebu atriálního snímání při zachování bezpečné a účinné aplikace CCM do komory. Dvouelektrodový OPTIMIZER Smart redukuje celkový počet potřebných elektrod ze 3 na 2, což umožňuje terapii CCM poskytnout širšímu spektru symptomatických pacientů se srdečním selháním a zároveň redukovat celkovou hardwarovou zátěž a spojené nežádoucí příhody související s elektrodami u všech pacientů, kterým je aplikována CCM.

V klinických zkouškách FIX-HF-5 a FIX-HF-5C byly nejčastěji hlášenými komplikacemi dislokace elektrod, narušení izolace elektrod a zlomení elektrod s nutností dalšího chirurgického výkonu k opravě nebo výměně elektrod. To je podobné CRT, ICD a kardiostimulátorům, u nichž jsou tyto komplikace související s elektrodami také nejčastěji hlášenými komplikacemi. Z toho vyplývá, že snížením celkového počtu elektrod potřebných pro daný prostředek, v tomto případě OPTIMIZER Smart, se pro něj potenciálně sníží celková míra výskytu komplikací. Zlepšení inherentní bezpečnosti prostředku OPTIMIZER Smart lékařům umožní jeho širší používání a umožní jim pomoci více pacientům s chronickým srdečním selháním.

1.0 Přehled uspořádání studie

Studie FIX-HF-5C2 byla multicentrická prospektivní studie pouze s jednou skupinou dvouelektrodové konfigurace systému OPTIMIZER Smart System. Zařazeno bylo 60 pacientů, kterým byl implantován systém OPTIMIZER Smart System. Primárním koncovým bodem účinnosti bylo zlepšení tolerance zátěže měřené vrcholovým VO_2 při ergometrii. Data z ergometrie byla vyhodnocena nezávislou centrální laboratoří. Výsledky pro subjekty, kterým byl implantován prostředek OPTIMIZER Smart, byly porovnány s výsledky pro vrcholové VO_2 u subjektů v kontrolní skupině studie FIX-HF-5C, pokud jde o průměrnou změnu vrcholového VO_2 po 24 týdnech od výchozího stavu.

Sekundárním koncovým bodem účinnosti bylo ve studii FIX-HF-5C2 vyhodnocení průměrného denního množství terapie CCM aplikovaného v průběhu 24týdenní studie. Bylo provedeno porovnání subjektů s dvouelektrodovými prostředky OPTIMIZER ve studii FIX-HF-5C2 se subjekty s trojelektrodovými prostředky ve studii FIX-HF-5C s cílem určit, zda je rozdíl mezi terapiemi zajišťovanými těmito dvěma konfiguracemi prostředku.

Primárním koncovým bodem bezpečnosti byl ve studii FIX-HF-5C2 procentuální podíl subjektů, u kterých se do kontroly po 24 týdnech projevily komplikace související s prostředkem OPTIMIZER nebo výkonem. Komplikace byly posouzeny nezávislou posudkovou komisí.

2.0 Přehled metodologie

Pracoviště vytipovala potenciální pacienty ve své populaci pacientů s chronickým srdečním selháním. Cílová populace pacientů se skládala ze subjektů s ejekční frakcí od 25 do 45 % (včetně), jejichž symptomy odpovídaly funkční třídě III nebo IV ambulantní dle NYHA. Od potenciálních subjektů byl získán informovaný souhlas a subjekty potom byly zařazeny do studie k provedení výchozích screeningových testů ke stanovení způsobilosti pro studii. Screening výchozího stavu zahrnoval: anamnézu, fyzikální vyšetření, farmakologickou anamnézu, krevní testy, ergometrii ke stanovení vrcholového VO_2, echokardiografii ke stanovení ejekční frakce levé komory (EFLK), 12svodové EKG a klasifikaci dle NYHA. Data z ergometrie a echokardiografie byla vyhodnocena nezávislou centrální laboratoří.

U subjektů, které prošly výchozím testováním a splnily kritéria způsobilosti, byla v nejbližším možném termínu naplánovaná implantace prostředku OPTIMIZER Smart se 2 elektrodami. Subjekty se potom na pracoviště vrátily k vyhodnocení po 2 týdnech, 12 týdnech a 24 týdnech po počáteční implantaci. Při kontrolách po 12 a 24 týdnech bylo u subjektů provedeno fyzikální vyšetření, vyhodnocení farmakoterapie, krevní testy, ergometrie, vyhodnocení NYHA a vyhodnocení nežádoucích příhod. Sběr dat k vyhodnocení koncových bodů studie byl ukončen kontrolou po 24 týdnech.

3.0 Výsledky

3.1 Počet zkoušejících a pracovišť

Studie FIX-HF-5C2 se účastnilo 8 pracovišť a 8 hlavních zkoušejících, jak uvádí *tab. 1* níže.

Tab. 1: Seznam pracovišť

Zkoušející / pracoviště provádějící klinickou zkoušku	Screening	Zařazeno
Pracoviště A	7	4 (6,7 %)
Pracoviště B	33	18 (30,0 %)
Pracoviště C	3	1 (1,7 %)
Pracoviště D	43	12 (20,0 %)
Pracoviště E	8	3 (5,0 %)
Pracoviště F	14	3 (5,0 %)
Pracoviště G	6	1 (1,7 %)
Pracoviště H	39	18 (30,0 %)
CELKEM	**153**	**60**

3.2 Dohled nad subjekty prostřednictvím kontrol

V ***tab. 2*** jsou uvedeny přehledné statistiky pacientů. Screeningem prošlo 153 subjektů. Z nich bylo 60 zařazeno a 60 subjektům byl implantován zkoušený prostředek. Jeden subjekt odstoupil před uplynutím 24 týdnů. Nedošlo k žádným úmrtím. V tabulce jsou uvedena následná vyšetření podle kontroly spolu s počty a procentuálním podílem subjektů, které úspěšně absolvovaly zátěžové testy pro primární koncový bod. K zátěžovým testům po 12 týdnech se dostavilo 53 subjektů a 55 subjektů absolvovalo zátěžové testy při kontrole po 24 týdnech. U jednoho (1) subjektu bylo testování po 12 týdnech považováno za neadekvátní a po 24 týdnech byly testy neadekvátní u 3 subjektů; to znamená, že po 12 týdnech bylo 52 vyhodnotitelných testů a po 24 týdnech bylo 52 vyhodnotitelných testů. Jeden subjekt ze studie odstoupil před uplynutím 24 týdnů.

Tab. 2: Přehledné statistiky pacientů

Proměnná	OPTIMIZER FIX-HF-5C2
Screening	153
Zařazeno/implantováno	60 (39,2 %)
Podle protokolu (PP)	59 (98,3 %)
Zemřelo[1]	0 (0,0 %)
Odstoupilo[1]	1 (1,7 %)
Absolvovalo kontrolu po 12 týdnech	59 (98,3 %)
Absolvovalo test tolerance zátěže po 12 týdnech	53 (88,3 %)
Vyhodnotitelný test tolerance zátěže po 12 týdnech[2]	52 (86,7 %)
Absolvovalo kontrolu po 24 týdnech	59 (98,3 %)
Absolvovalo test tolerance zátěže po 24 týdnech	55 (91,7 %)
Vyhodnotitelný test tolerance zátěže po 24 týdnech[2]	52 (86,7 %)

[1] Před kontrolou po 24 týdnech
[2] Zahrnuje pouze subjekty, které podle hodnocení centrální laboratoře měly při uvedené kontrole platný vrcholový VO_2.

3.3 Výchozí parametry

Výchozí parametry subjektů ve studii FIX-HF-5C2 uvádí ***tab. 4*** spolu s výchozími parametry subjektů ve studii FIX-HF-5C v rozdělení podle skupiny. Primární pozornost zaslouží porovnání mezi skupinou OPTIMIZER ve studii FIX-HF-5C2 a kontrolní skupinou ve studii FIX-HF-5C, protože tyto skupiny představují primární srovnávací skupiny pro analýzy účinnosti. Při nominální hladině významnosti 0,05 byly subjekty ve studii FIX-HF-5C2 starší (66,3 ± 8,9 vs. 62,8 ± 11,4), měly nižší prevalenci diabetes (30 % vs. 48,8 %) a nižší hodnotu LVEDD (57,7 ± 6,8 vs. 60,2 ± 7,0) než subjekty v kontrolní skupině FIX-HF-5C. Ačkoli subjekty ve

FIX-HF-5C2 měly menší LVEDD, nebyl mezi skupinami statisticky významný rozdíl v EFLK (34,1 + 6,1 vs. 32,5 + 5,2 %). Vrcholový VO_2 při výchozí ergometrii byl u obou skupin podobný, ale subjekty ve FIX-HF-5C2 v průměru byly v zátěži o plnou minutu déle než subjekty z kontrolní skupiny FIX-HF-5C (11,6 + 2,9 vs. 10,6 + 3,1 min). Tento rozdíl byl statisticky významný ($p < 0,04$).

V souladu s účelem a návrhem studie mělo významně více subjektů ve studii FIX-HF-5C2 ve výchozím stavu permanentní fibrilaci síní doloženou přítomností fibrilace síní na vstupním EKG. Nebylo sice dosaženo statistické významnosti, ale pouze 1 subjekt ve studii FIX-HF-5C2 měl klasifikaci NYHA IV, zatímco ve studii FIX-HF-5C mělo klasifikaci NYHA IV 8 subjektů. Tento rozdíl odráží klinickou praxi. Nejedná se o regulační omezení, protože protokol byl vypracován před zúžením indikací pro použití na subjekty s NYHA III a akceptováním subjektů s NYHA IV do studie FIX-HF-5C2. Jasný výběr subjektů s NYHA III do studie FIX-HF-5C2 podle klinické praxe potvrzuje, že skupina s funkční klasifikací NYHA III je vhodným cílem pro terapii CCM. Všechny ostatní parametry byly u obou skupin podobné.

Informace o farmakologické léčbě ve výchozím stavu jsou uvedeny v ***tab. 5*****.**

Tab. 4: Výchozí parametry: Populace ITT

	FIX-HF-5C2	FIX-HF-5C			
Proměnná	**OPTIMIZER**	**OPTIMIZER**	**p-hodnota[1]**	**Kontrola**	**p-hodnota[1]**
Věk (let)	66,3 ± 8,9 (60)	63,1 ± 10,9 (74)	0,071	62,8 ± 11,4 (86)	0,049
Muž	53 (88,3 %)	54 (73,0 %)	0,032	68 (79,1 %)	0,182
Etnicita (bílá rasa)	40 (66,7 %)	55 (74,3 %)	0,346	61 (70,9 %)	0,590
Etiologie kongestivního srdečního selhání (ischemického)	41 (68,3 %)	46 (62,2 %)	0,473	51 (59,3 %)	0,299
IM v anamnéze	36 (60,0 %)	36 (48,6 %)	0,224	51 (59,3 %)	1,000
CABG v anamnéze	13 (21,7 %)	18 (24,3 %)	0,837	23 (26,7 %)	0,560
Dříve implantovaný ICD/kardiostimulátor	55 (91,7 %)	67 (94,4 %)	0,731	73 (85,9 %)	0,432
Dříve implantovaný ICD (ICD, CRT-D, S-ICD)	53 (88,3 %)	66 (93,0 %)	0,382	73 (85,9 %)	0,804
Dříve implantovaný kardiostimulátor	2 (3,3 %)	1 (1,4 %)	0,593	0 (0,0 %)	0,170
Angina pectoris	2 (3,3 %)	5 (6,8 %)	0,459	6 (7,0 %)	0,471
Diabetes	18 (30,0 %)	38 (51,4 %)	0,014	42 (48,8 %)	0,027
Výchozí permanentní fibrilace síní	9 (15,0 %)	0 (0 %)	0,0005	0 (0 %)	0,0002
Síňové arytmie v anamnéze	34 (56,7 %)	25 (33,8 %)	0,009	35 (40,7 %)	0,065
Flutter síní	5 (8,3 %)	8 (10,8 %)	0,772	6 (7,0 %)	0,761
Fibrilace síní	28 (46,7 %)	20 (27,0 %)	0,029	27 (31,4 %)	0,082
Časté PAC	3 (5,0 %)	3 (4,1 %)	1,000	1 (1,2 %)	0,306
Jiné síňové abnormality	2 (3,3 %)	2 (2,7 %)	1,000	3 (3,5 %)	1,000
Komorové arytmie v anamnéze	17 (28,3 %)	26 (35,1 %)	0,459	28 (32,6 %)	0,716
Fibrilace komor	5 (8,3 %)	5 (6,8 %)	0,752	8 (9,3 %)	1,000
Komorová tachykardie	13 (21,7 %)	19 (25,7 %)	0,685	19 (22,1 %)	1,000
Časté PVC	5 (8,3 %)	8 (10,8 %)	0,772	7 (8,1 %)	1,000
NYHA					
Třída III	59 (98,3 %)	64 (86,5 %)	0,023	78 (90,7 %)	0,082

	FIX-HF-5C2	FIX-HF-5C			
Proměnná	**OPTIMIZER**	**OPTIMIZER**	**p-hodnota[1]**	**Kontrola**	**p-hodnota[1]**
Třída IV	1 (1,7 %)	10 (13,5 %)	0,023	8 (9,3 %)	0,082

[1] V porovnání se skupinou OPTIMIZER ve studii FIX-HF-5C2 prostřednictvím Fisherova exaktního testu pro binární proměnné a dvouvýběrového t-testu pro spojité proměnné.

Tab. 5: Výchozí medikace: Populace ITT

	FIX-HF-5C2	FIX-HF-5C			
Proměnná	**OPTIMIZER**	**OPTIMIZER**	**p-hodnota[1]**	**Kontrola**	**p-hodnota[1]**
ACEi/ARB/ARNi	45 (75,0 %)	61 (82,4 %)	0,393	72 (83,7 %)	0,212
Inhibitor ACE	29 (48,3 %)	40 (54,1 %)	0,603	49 (57,0 %)	0,317
ARB	8 (13,3 %)	18 (24,3 %)	0,128	22 (25,6 %)	0,096
ARNi	9 (15,0 %)	3 (4,1 %)	0,035	3 (3,5 %)	0,028
Betablokátor	57 (95,0 %)	72 (97,3 %)	0,656	82 (95,3 %)	1,000
Diuretikum	44 (73,3 %)	57 (77,0 %)	0,689	67 (77,9 %)	0,558
Sekundární diuretikum	5 (8,3 %)	6 (8,1 %)	1,000	8 (9,3 %)	1,000
Ivabradin	3 (5,0 %)	2 (2,7 %)	0,656	4 (4,7 %)	1,000
Digoxin	4 (6,7 %)	10 (13,5 %)	0,260	8 (9,3 %)	0,762
Inhibitor aldosteronu	25 (41,7 %)	26 (35,1 %)	0,477	33 (38,4 %)	0,733
Hydralazin	3 (5,0 %)	5 (6,8 %)	0,731	10 (11,6 %)	0,240
Nitráty	11 (18,3 %)	18 (24,3 %)	0,527	26 (30,2 %)	0,124
Blokátory kalciových kanálů	6 (10,0 %)	9 (12,2 %)	0,787	8 (9,3 %)	1,000
Antiarytmikum	19 (31,7 %)	14 (18,9 %)	0,108	12 (14,0 %)	0,013
Antiagregans	41 (68,3 %)	54 (73,0 %)	0,572	59 (68,6 %)	1,000
Antikoagulans	27 (45,0 %)	19 (25,7 %)	0,028	18 (20,9 %)	0,003

[1]V porovnání se skupinou OPTIMIZER ve studii FIX-HF-5C2 prostřednictvím Fisherova exaktního testu.

Výchozí farmakologická léčba srdečního selhání je shrnuta v ***tab. 5.*** Jediným významným rozdílem bylo větší používání ARNi, antiarytmik a antikoagulancií u subjektů ve studii FIX-HF-5C2. Větší používání ARNi odráží skutečnost, že byly zavedeny ke konci studie FIX-HF-5C. Větší používání antiarytmik a antikoagulancií pravděpodobně odráží zahrnutí pacientů s fibrilací síní; tito pacienti byli ze studie FIX-HF-5C vyloučeni. ***tab. 6*** pro srovnání uvádí podrobné informace o používání antiarytmik ve studiích FIX-HF-5C2 a FIX-HF-5C.

Tab. 6: Výchozí antiarytmická farmakologická léčba

	FIX-HF-5C2	**FIX-HF-5C**	
Proměnná	**OPTIMIZER**	**OPTIMIZER**	**Kontrola**
Antiarytmikum	19 (31,7 %)	14 (18,9 %)	12 (14,0 %)
Amiodaron	12 (20,0 %)	11 (14,9 %)	6 (7,0 %)
Sotalol	5 (8,3 %)	3 (4,1 %)	2 (2,3 %)
Mexiletin	1 (1,7 %)	0	3 (3,5 %)
Dofetilid	1 (1,7 %)	0	1 (1,2 %)

3.5 Primární koncový bod účinnosti

a. Bayesovská analýza

K odhadu rozdílů průměrného vrcholového VO_2 mezi skupinami po 24 týdnech od výchozího stavu u pacientů z FIX-HF-5C2 s prostředkem v porovnání s pacienty z kontrolní skupiny FIX-HF-5C byl použit bayesovský model opakovaných měření s 30% výpůjčkou informací (70% zatížení) z odpovídajícího rozdílu mezi skupinami zjištěného v podskupinových datech studie FIX-HF-5.

Ve skupině FIX-HF-5C2 s prostředkem byla naměřena nejméně jedna hodnota vrcholového VO_2 po výchozím stavu u 55 ze 60 pacientů a u 52 pacientů byla hodnota vrcholového VO_2 změřena po 24 týdnech. Mezi subjekty ve FIX-HF-5C2 nedošlo do vyhodnocení po 24 týdnech k žádným úmrtím a žádná pozorování nechyběla kvůli hospitalizaci pro srdeční selhání. Platí však, že pro pacienty z kontrolní skupiny FIX-HF-5C, u kterých chybí pozorování vrcholového VO_2 vzhledem k úmrtí, jsou v souladu s protokolem FIX-HF-5C imputovány nuly. Kombinace skupiny FIX-HF-5C2 s prostředkem a kontrolní skupiny FIX-HF-5C dává pro tuto analýzu celkem 146 pacientů a 397 nechybějících pozorování vrcholového VO_2.

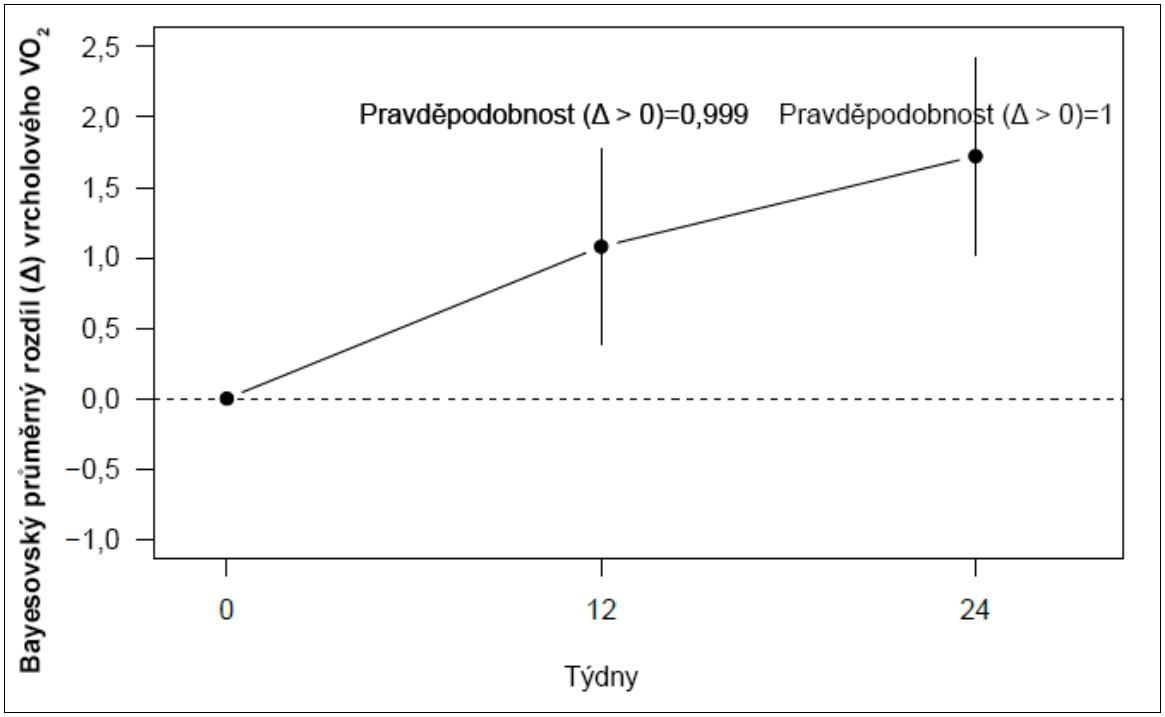
V tab. 7 a 8 jsou uvedeny výsledky bayesovských analýz; obr. 1. a 2 znázorňují výsledky pro vrcholový VO_2 v grafické podobě.

Tab. 7: Počet pozorování, průměr, SD vrcholového VO_2 podle skupiny a času

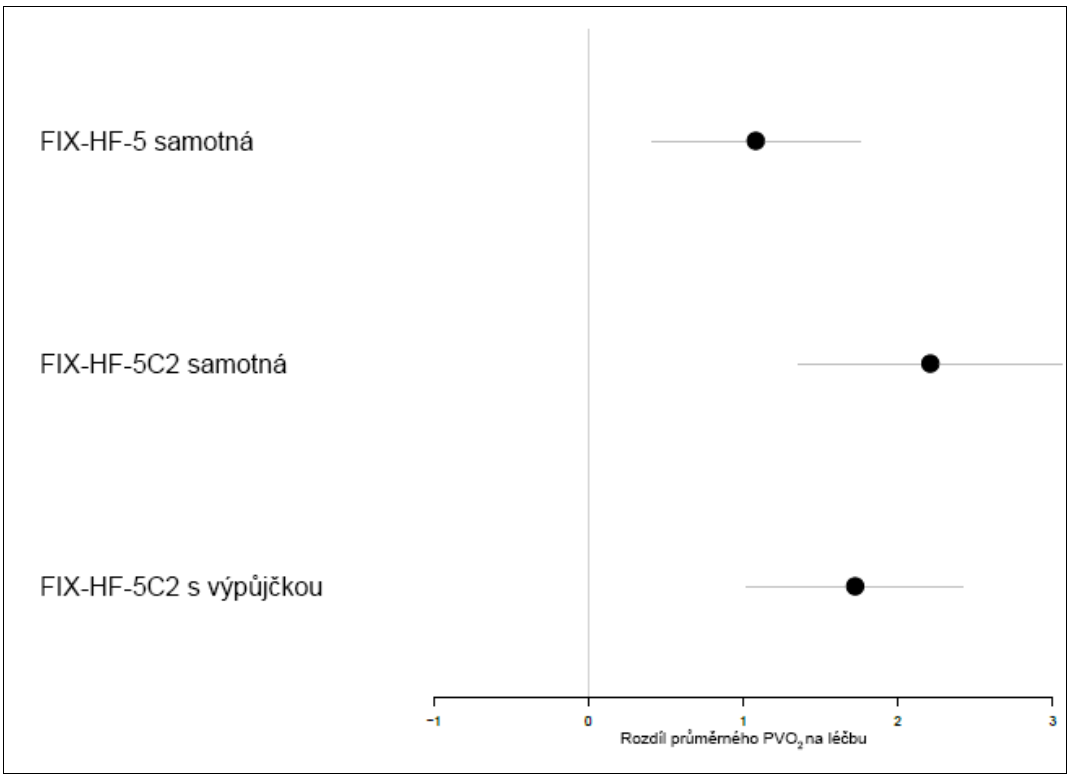
	Počet pozorování (provedená)		Počet pozorování (chybějící)		Průměr		Směrodatná odchylka	
	Kontrola	**Prostředek**	**Kontrola**	**Prostředek**	**Kontrola**	**Prostředek**	**Kontrola**	**Prostředek**
Výchozí stav	86	60	0	0	15,36	15,01	2,81	2,94
12 týdnů	73	52	13	8	14,59	16,01	4,29	3,34
24 týdnů	74	52	12	8	14,34	16,22	4,69	3,09

Tab. 8: Výsledky primární bayesovské analýzy (s výpůjčkou)

		Výpůjčka (bayesovská)			
Čas	**Rozdíl léčby**	**Dolní limit**	**Horní limit**	**Směrodatná chyba**	**p (superiorní)**
12 týdnů	1,079	0,381	1,776	0,356	0,999
24 týdnů	1,722	1,021	2,417	0,356	1,000



Obr. 1: Průměrný rozdíl (Δ) vrcholového VO_2 v čase mezi léčbami na základě bayesovského modelu



Obr. 2: 24týdenní modelovaný průměrný rozdíl vrcholového VO_2 v závislosti na léčbě podle studie

Bayesovská posteriorní pravděpodobnost, že Δ_3 je větší než 0 (značící superioritu prostředku FIX-HF-5C2 vůči kontrole FIX-HF-5C), je 1. Protože je tato hodnota vyšší než 0,975, nulová hypotéza je zamítnuta a je prohlášena superiorita vzhledem k primárnímu koncovému bodu.

<u>b. Frekventistická analýza</u>

Z bayesovské analýzy vyplývá, že skupina FIX-HF-5C2 s prostředkem OPTIMIZER má superiorní zvýšení vrcholového VO_2 v porovnání s kontrolní skupinou FIX-HF-5C při posteriorní pravděpodobnosti vyšší než 0,975, což je hodnota požadovaná pro statistickou významnost.

Podpůrná nebayesovská analýza vrcholového VO_2 je uvedena v ***tab. 9*** (celkové souhrny).

U jedenácti (11) subjektů chyběly vyhodnotitelné výsledky pro vrcholový VO_2 ve 12. a 24. týdnu. Pět (5) subjektů chybělo při obou kontrolách.

Nevyskytla se žádná úmrtí ani absence vzhledem k hospitalizacím pro srdeční selhání, takže nedošlo k imputaci nulových hodnot nebo nejnižší hodnoty v datech z FIX-HF-5C2. Výsledky předchozí studie jsou uvedeny pro účely porovnání včetně rozdílů mezi aktuálními výsledky pro prostředek OPTIMIZER a výsledků ze studie FIX-HF-5C. Vrcholový VO_2 se výrazně zvýšil jak ve 12., tak i ve 24. týdnu ve skupině FIX-HF-5C2 s prostředkem OPTIMIZER a změna oproti výchozímu stavu se významně lišila od kontrolní skupiny ve studii FIX-HF-5C. To bylo potvrzeno ve výsledcích smíšeného frekventistického modelu v porovnání s kontrolní skupinou FIX-HF-5C.

Celkově jsme u subjektů s prostředkem ve studii FIX-HF-5C2 pozorovali zlepšení u vrcholového VO_2, které nezáviselo na snížení VO_2 u kontrolní skupiny.

Tab. 9: Souhrn účinnosti: Populace ITT

		FIX-HF-5C2	FIX-HF-5C			
Proměnná		**OPTIMIZER**	**OPTIMIZER**	**Rozdíl[1]**	**Kontrola**	**Rozdíl[1]**
Vrcholový VO_2 (ml/kg/min)						
Výchozí stav	Průměr ± SD (n)	15,0 ± 2,9 (60)	15,5 ± 2,6 (73)	–0,48 ± 2,76	15,4 ± 2,8 (86)	–0,36 ± 2,87
	(min;max)	(9,8; 19,9)	(9,8; 19,7)		(9,1; 19,9)	
	[95% CI]	⟨14,2; 15,8⟩	⟨14,9; 16,1⟩	⟨–1,44; 0,47⟩	⟨14,8; 16,0⟩	⟨–1,31; 0,60⟩
	p-hodnota[2]			0,317		0,462
12 týdnů	Průměr ± SD (n)	16,0 ± 3,3 (52)	15,6 ± 3,2 (67)	0,43 ± 3,25	15,2 ± 3,1 (70)	0,80 ± 3,20
	(min;max)	(10,2; 22,2)	(9,0; 23,3)		(8,5; 21,9)	
	[95% CI]	⟨15,1; 16,9⟩	⟨14,8; 16,4⟩	⟨–0,76; 1,62⟩	⟨14,5; 15,9⟩	⟨–0,36; 1,96⟩
	p-hodnota[2]			0,478		0,174
Změna výchozí / 12. týden	Průměr ± SD (n)	0,77 ± 1,64 (52)	0,10 ± 2,34 (67)	0,67 ± 2,06	–0,35 ± 2,11 (70)	1,13 ± 1,92
	(min;max)	(–5,30; 4,60)	(–7,35; 5,95)		(–6,10; 4,80)	
	[95% CI]	⟨0,32; 1,23⟩	⟨–0,47; 0,67⟩	⟨–0,09; 1,42⟩	⟨–0,86; 0,15⟩	⟨0,43; 1,82⟩
	p-hodnota[2]	0,001	0,716	0,082	0,164	0,002
24 týdnů	Průměr ± SD (n)	16,2 ± 3,1 (52)	15,5 ± 3,5 (66)	0,73 ± 3,33	15,2 ± 3,3 (70)	1,06 ± 3,20
	(min;max)	(10,2; 23,9)	(8,9; 23,2)		(8,8; 22,7)	

		FIX-HF-5C2	FIX-HF-5C			
Proměnná		**OPTIMIZER**	**OPTIMIZER**	**Rozdíl[1]**	**Kontrola**	**Rozdíl[1]**
	[95% CI]	⟨15,4; 17,1⟩	⟨14,6; 16,3⟩	⟨–0,49; 1,95⟩	⟨14,4; 15,9⟩	⟨–0,10; 2,21⟩
	p-hodnota[2]			0,239		0,074
Změna výchozí / 24. týden	Průměr ± SD (n)	1,13 ± 1,50 (52)	–0,027 ± 2,745 (66)	1,15 ± 2,28	–0,50 ± 2,36 (70)	1,63 ± 2,04
	(min;max)	(–2,60; 4,20)	(–7,30; 5,90)		(–6,85; 4,90)	
	[95% CI]	⟨0,71; 1,54⟩	⟨–0,701; 0,648⟩	⟨0,32; 1,99⟩	⟨–1,07; 0,06⟩	⟨0,89; 2,37⟩
	p-hodnota[2]	<0,001	0,938	0,007	0,078	<0,001

[1]V porovnání se skupinou OPTIMIZER ve studii FIX-HF-5C2.
[2]Hodnoty jsou s výchozím stavem porovnány pomocí párového t-testu a rozdíly jsou porovnány pomocí dvouvýběrového t-testu bez uvážení ostatních časových bodů.

3.6 Sekundární analýzy účinnosti

Jelikož bylo dosaženo primárního koncového bodu, bylo možno formálně testovat sekundární koncový bod celkové aplikace CCM. Celková aplikace CCM je pro populace se záměrem léčit (IP) uvedena v ***tab. 10***. Výsledky jsou uvedeny pro všechna dostupná data a pro výše popsaný přístup s imputacemi. Ačkoli prostředek byl implantován všem subjektům ve FIX-HF-5C2, 1 subjekt ve skupině s prostředkem OPTIMIZER ve FIX-HF-5C OPTIMIZER zemřel před zahájením studie a dalším 5 subjektům nebyl prostředek implantován, takže populace se záměrem léčit (IP) se liší od studie FIX-HF-5C používané pro srovnání. Jak je vidět v ***tab. 10*****,** pro všechna dostupná data a imputovaná data je celková aplikace CCM ve 24 týdnech u skupin s prostředkem OPTIMIZER studií FIX-HF-5C2 a FIX-HF-5C ekvivalentní, protože 95% interval spolehlivosti rozdílu mezi těmito 2 skupinami leží zcela uvnitř intervalu s definicí (Θ_L,Θ_U).

Tab. 10: Sekundární účinnost – dotazování prostředku OPTIMIZER: Populace se záměrem léčit (IP)

		FIX-HF-5C2	FIX-HF-5C		FIX-HF-5C2 Výchozí permanentní fibrilace síní
Proměnná		**OPTIMIZER (N = 60)**	**OPTIMIZER (N = 60)**	**Rozdíl[1]**	**OPTIMIZER (N = 9)**
Celková aplikace CCM					
24 týdnů	Průměr ± SD (n)	19892 ± 3472 (59)	19583 ± 4998 (67)	310 ± 4352	19734 ± 4187 (9)
	(min;max)	(11618; 28284)	(3645; 31009)		(12787; 24578)
	[95% CI]	〈18988; 20797〉	〈18364; 20802〉	〈–1228; 1847〉	〈16515; 22952〉
	p-hodnota[2]			0,691	
	(théta L;théta U)			(–2448; 2448)	
Celková aplikace CCM (IMPUTACE)					
24 týdnů	Průměr ± SE	19897 ± 463	19618 ± 610	279 ± 783	
	(min;max)	(19811; 20037)	(19553; 19722)		
	[95% CI]	〈18988; 20805〉	〈18421; 20814〉	〈–1256; 1813〉	
	p-hodnota[2]			0,722	
	(théta L;théta U)			(–2452; 2452)	

[1]Biologická ekvivalence je uznána, pokud je dvoustranný 95% interval spolehlivosti (pro rozdíl) zcela uvnitř intervalu (théta L;théta U).
[2]p-hodnota pro průměr z dvouvýběrového t-testu na rozdíl mezi skupinami.

3.7 Primární koncový bod bezpečnosti

Primárním koncovým bodem bezpečnosti byl kompozitní koncový bod procentuálního podílu subjektů ve skupině OPTIMIZER, u kterých se podle hodnocení nezávislé posudkové komise (events adjudication committee, EAC) do kontroly po 24 týdnech projevily komplikace související s prostředkem OPTIMIZER nebo výkonem. EAC posoudila všechny hlášené závažné nežádoucí příhody (serious adverse event, SAE), potvrdila správnost klasifikace jakožto „závažné“ a vyhodnotila souvislost mezi příhodou a prostředkem systému OPTIMIZER nebo výkonem. SAE, které podle vyhodnocení EAC s určitostí souvisely se systémem OPTIMIZER nebo výkonem s prostředkem OPTIMIZER, byly považovány za komplikaci.

U subjektů v FIX-HF-5C2 byla pozorována pouze 1 komplikace. Jednalo se o subjekt s menším hematomem na místě implantace prostředku OPTIMIZER IPG, který zůstal po implantaci prostředku v nemocnici přes noc na pozorování. Hematom odezněl bez léčby a v tomto případu se již nevyskytly žádné další komplikace. EAC událost posoudila jako komplikaci související s výkonem, aby zohlednila prodloužení prvotní hospitalizace o jeden den sledování. U subjektů s dvouelektrodovými prostředky nebyly hlášeny žádné SAE související s prostředkem OPTIMIZER.

Míra komplikací pro skupinu ITT ve studii FIX-HF-5C2 tedy byla 1,7 % (1/60) při přesném 95% CI (0,0 %, 8,9 %). Jak je vidět v ***tab. 11***, míra komplikací ve studii FIX-HF-5C2 byla nominálně nižší než v předchozí studii, ačkoli nikoli statisticky významně. Malá velikost vzorku ve studii FIX-HF-5C2 ztěžuje vyjádření statistických rozdílů v procentních bodech. Avšak absolutní rozdíl mezí mírou komplikací ve studii FIX-HF-5C2 (1,7 %) a ve studii FIX-HF-5C (10,3 %) je klinicky relevantní.

Můžeme tedy uzavřít, že primárního koncového bodu bezpečnosti studie FIX-HF-5C2 bylo dosaženo a že aplikace CCM pomocí dvouelektrodového prostředku je stejně bezpečná jako aplikace terapie CCM pomocí trojelektrodového prostředku. Částečným důvodem těchto výsledků může být snížení počtu elektrod implantovaných při použití dvouelektrodového prostředku a snížení celkového počtu elektrod zaváděných žilním řečištěm.

Tab. 11: Bezpečnost: Populace ITT

		FIX-HF-5C2	FIX-HF-5C	
Proměnná		**Dvouelektrodový OPTIMIZER**	**Trojelektrodový OPTIMIZER**	**p-hodnota[1]**
Primární bezpečnost				
Komplikace související s prostředkem OPTIMIZER nebo výkonem do 24 týdnů	n (%)	1 (1,7 %)	7 (10,3 %)	0,0660
	[95% CI]	(0,0 %, 8,9 %)	(4,2 %, 20,1 %)	
Sekundární bezpečnost				
SAE – PVC nebo VT	n (%)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	
PVC	n (%)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	
VT	n (%)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	

[1]V porovnání se skupinou OPTIMIZER ve studii FIX-HF-5C2 prostřednictvím Fisherova exaktního testu.
* Hodnoty představují počet a procentuální podíl subjektů. Subjekty jsou v každé kategorii započítány pouze jednou.

3.8 Nežádoucí příhody

Nezávažné nežádoucí příhody a vyhodnocené závažné nežádoucí příhody hlášené všemi pracovišti od data zahájení studie do 24. týdne jsou ve zaneseny do ***tab. 12*** a ***tab. 13*** pro populaci ITT. Uveden je celkový počet příhod a počet a procentuální podíl subjektů s nejméně jednou příhodou daného typu. Míry výskytu příhod byly podobné těm, které byly pozorovány u skupiny s prostředkem OPTIMIZER a kontrolní skupiny ve studii FIX-HF-5C. Při nominální hladině významnosti 0,05 se závažná porucha systému OPTIMIZER vyskytla u menšího procenta subjektů ve studii FIX-HF-5C2 než v předchozí studii (p = 0,03).

Tab. 12: Vyhodnocené závažné nežádoucí příhody, 0.–168. den: Populace ITT

	OPTIMIZER FIX-HF-5C2		OPTIMIZER FIX-HF-5C			Kontrolní skupina FIX-HF-5C		
Proměnná	**Počet příhod**	**Subjekty[2]**	**Počet příhod**	**Subjekty**	**p-hodnota[1]**	**Počet příhod**	**Subjekty**	**p-hodnota[1]**
Všechny	26	19 (31,7 %)	29	20 (27,0 %)	0,572	27	19 (22,1 %)	0,250
		(20,3 %, 45,0 %)		(17,4 %, 38,6 %)			(13,9 %, 32,3 %)	
Obecné zdravotní	8	7 (11,7 %)	7	7 (9,5 %)	0,779	8	7 (8,1 %)	0,571
		(4,8 %, 22,6 %)		(3,9 %, 18,5 %)			(3,3 %, 16,1 %)	
Arytmie	3	2 (3,3 %)	3	3 (4,1 %)	1,000	2	2 (2,3 %)	1,000
		(0,4 %, 11,5 %)		(0,8 %, 11,4 %)			(0,3 %, 8,1 %)	
Zhoršení srdečního selhání	7	5 (8,3 %)	4	3 (4,1 %)	0,466	8	7 (8,1 %)	1,000
		(2,8 %, 18,4 %)		(0,8 %, 11,4 %)			(3,3 %, 16,1 %)	
Obecné kardiopulmonální	2	2 (3,3 %)	4	3 (4,1 %)	1,000	2	2 (2,3 %)	1,000
		(0,4 %, 11,5 %)		(0,8 %, 11,4 %)			(0,3 %, 8,1 %)	
Krvácení	1	1 (1,7 %)	0	0 (0,0 %)	0,448	1	1 (1,2 %)	1,000
		(0,0 %, 8,9 %)		(0,0 %, 4,9 %)			(0,0 %, 6,3 %)	
Neurologické	1	1 (1,7 %)	0	0 (0,0 %)	0,448	0	0 (0,0 %)	0,411
		(0,0 %, 8,9 %)		(0,0 %, 4,9 %)			(0,0 %, 4,2 %)	
Tromboembolismus	1	1 (1,7 %)	1	1 (1,4 %)	1,000	1	1 (1,2 %)	1,000
		(0,0 %, 8,9 %)		(0,0 %, 7,3 %)			(0,0 %, 6,3 %)	
Lokální infekce	1	1 (1,7 %)	1	1 (1,4 %)	1,000	4	4 (4,7 %)	0,649
		(0,0 %, 8,9 %)		(0,0 %, 7,3 %)			(1,3 %, 11,5 %)	
Sepse	1	1 (1,7 %)	1	1 (1,4 %)	1,000	1	1 (1,2 %)	1,000
		(0,0 %, 8,9 %)		(0,0 %, 7,3 %)			(0,0 %, 6,3 %)	
Porucha ICD nebo kardiostimulátoru	1	1 (1,7 %)	2	2 (2,7 %)	1,000	0	0 (0,0 %)	0,411
		(0,0 %, 8,9 %)		(0,3 %, 9,4 %)			(0,0 %, 4,2 %)	

	OPTIMIZER FIX-HF-5C2		OPTIMIZER FIX-HF-5C			Kontrolní skupina FIX-HF-5C		
Proměnná	**Počet příhod**	**Subjekty[2]**	**Počet příhod**	**Subjekty**	**p-hodnota[1]**	**Počet příhod**	**Subjekty**	**p-hodnota[1]**
Porucha systému OPTIMIZER	0	0 (0,0 %)	6	6 (8,1 %)	0,033		-	
		(0,0 %, 6,0 %)		(3,0 %, 16,8 %)				

Název programu: AE.sas
[1]V porovnání se skupinou OPTIMIZER ve studii FIX-HF-5C2 prostřednictvím Fisherova exaktního testu.
[2]Počet a procentuální podíl subjektů. Subjekty jsou v každé kategorii započítány pouze jednou.

Tab. 13: Nezávažné nežádoucí příhody, 0.–168. den: Populace ITT

	OPTIMIZER FIX-HF-5C2		OPTIMIZER FIX-HF-5C			Kontrolní skupina FIX-HF-5C		
Proměnná	**Počet příhod**	**Subjekty[2]**	**Počet příhod**	**Subjekty**	**p-hodnota[1]**	**Počet příhod**	**Subjekty**	**p-hodnota[1]**
Všechny	39	26 (43,3 %)	41	21 (28,4 %)	0,101	35	23 (26,7 %)	0,050
		(30,6 %, 56,8 %)		(18,5 %, 40,1 %)			(17,8 %, 37,4 %)	
Obecné zdravotní	23	19 (31,7 %)	22	14 (18,9 %)	0,108	23	13 (15,1 %)	0,025
		(20,3 %, 45,0 %)		(10,7 %, 29,7 %)			(8,3 %, 24,5 %)	
Arytmie	1	1 (1,7 %)	1	1 (1,4 %)	1,000	4	4 (4,7 %)	0,649
		(0,0 %, 8,9 %)		(0,0 %, 7,3 %)			(1,3 %, 11,5 %)	
Zhoršení srdečního selhání	3	3 (5,0 %)	6	5 (6,8 %)	0,731	4	4 (4,7 %)	1,000
		(1,0 %, 13,9 %)		(2,2 %, 15,1 %)			(1,3 %, 11,5 %)	
Obecné kardiopulmonální	4	4 (6,7 %)	3	3 (4,1 %)	0,700	3	3 (3,5 %)	0,446
		(1,8 %, 16,2 %)		(0,8 %, 11,4 %)			(0,7 %, 9,9 %)	
Krvácení	2	2 (3,3 %)	2	2 (2,7 %)	1,000	0	0 (0,0 %)	0,167
		(0,4 %, 11,5 %)		(0,3 %, 9,4 %)			(0,0 %, 4,2 %)	
Neurologické	0	0 (0,0 %)	1	1 (1,4 %)	1,000	0	0 (0,0 %)	
		(0,0 %, 6,0 %)		(0,0 %, 7,3 %)			(0,0 %, 4,2 %)	
Tromboembolismus	1	1 (1,7 %)	0	0 (0,0 %)	0,448	0	0 (0,0 %)	0,411
		(0,0 %, 8,9 %)		(0,0 %, 4,9 %)			(0,0 %, 4,2 %)	
Lokální infekce	5	5 (8,3 %)	3	3 (4,1 %)	0,466	1	1 (1,2 %)	0,043
		(2,8 %, 18,4 %)		(0,8 %, 11,4 %)			(0,0 %, 6,3 %)	
Sepse	0	0 (0,0 %)	0	0 (0,0 %)		0	0 (0,0 %)	
		(0,0 %, 6,0 %)		(0,0 %, 4,9 %)			(0,0 %, 4,2 %)	

	OPTIMIZER FIX-HF-5C2		OPTIMIZER FIX-HF-5C			Kontrolní skupina FIX-HF-5C		
Proměnná	**Počet příhod**	**Subjekty[2]**	**Počet příhod**	**Subjekty**	**p-hodnota[1]**	**Počet příhod**	**Subjekty**	**p-hodnota[1]**
Porucha ICD nebo kardiostimulátoru	0	0 (0,0 %)	0	0 (0,0 %)		0	0 (0,0 %)	
		(0,0 %, 6,0 %)		(0,0 %, 4,9 %)			(0,0 %, 4,2 %)	
Porucha systému OPTIMIZER	0	0 (0,0 %)	3	2 (2,7 %)	0,502		-	
		(0,0 %, 6,0 %)		(0,3 %, 9,4 %)				

Název programu: AE.sas
[1]V porovnání se skupinou OPTIMIZER ve studii FIX-HF-5C2 prostřednictvím Fisherova exaktního testu.
[2]Počet a procentuální podíl subjektů. Subjekty jsou v každé kategorii započítány pouze jednou.

Výskyt celkových nezávažných nežádoucích příhod byl významně vyšší v kohortě subjektů s prostředkem OPTIMIZER ve studii FIX-HF-5C2 než v kontrolní skupině ve studii FIX-HF-5C. Nebyl významně vyšší než výskyt nezávažných nežádoucích příhod ve skupině s prostředkem OPTIMIZER ve studii FIX-HF-5C. Vyšší míru u subjektů s prostředkem OPTIMIZER ve studii FIX-HF-5C2 v porovnání se subjekty v kontrolní skupině ve studii FIX-HF-5C lze připsat rozdílům u obecných zdravotních událostí a lokálních infekcí. Obecné zdravotní události zahrnují široké spektrum nežádoucích příhod, od bolesti v krku po závažnější události, jako je např. cholelitiáza. Z klinického hlediska je obtížné vykládat význam rozdílů v obecných zdravotních událostech. Pouze 1 z 5 nezávažných lokalizovaných infekcí souvisela s prostředkem (kapsa na IPG). Důležité je, že míra lokalizovaných infekcí byla již zpočátku nízká a významně se nelišila mezi subjekty s prostředkem OPTIMIZER ve studii FIX-HF-5C2 a subjekty s prostředkem OPTIMIZER ve studii FIX-HF-5C.

4.0 Diskuze

Studie dosáhla svého primárního koncového bodu účinnosti na základě uvedené bayesovské analýzy, kterou podpořily frekventistické analýzy. Pokud jde o bezpečnost, nevyskytly se žádné komplikace související s prostředkem a pouze 1 komplikace související s výkonem (< 2 %). Tato míra výskytu je významně nižší než míra zjištěná ve studii FIX-HF-5C s trojelektrodovými prostředky. Nebyl zjištěn žádný důkaz rozdílu mezi studijními skupinami, pokud jde o nežádoucí příhody nebo vyhodnocené závažné nežádoucí příhody, ačkoliv míra závažných nežádoucích příhod souvisejících se systémem OPTIMIZER se u skupiny s prostředkem OPTIMIZER ve studii FIX-HF-5C2 jevila nižší, než jaká byla zjištěna dříve.

Lze proto vyvodit závěr, že studie FIX-HF-5C2 dosáhla svých předem specifikovaných koncových bodů a že konfigurace prostředku OPTIMIZER Smart se 2 elektrodami je nejméně stejně bezpečná a účinná jako konfigurace prostředku OPTIMIZER Smart se 3 elektrodami schválená úřadem FDA pod P180036.

Bayesovské i frekventistické statistické analýzy vykázaly u pacientů s prostředkem OPTIMIZER v aktuální studii FIX-HF-5C2 větší zlepšení vrcholového VO_2 než u kontrolní skupiny v předchozí studii FIX-HF-5C.

5.0 Rizika/přínosy

Přínosy dvouelektrodové konfigurace prostředku OPTIMIZER Smart jsou zlepšení vrcholového VO_2, zlepšený funkční stav doložený zlepšením funkční klasifikace dle NYHA a snížený výskyt procedurálních komplikací v porovnání s trojelektrodovou konfigurací prostředku OPTIMIZER Smart (studie FIX-HF-5C). Rizika související se systémem OPTIMIZER Smart jsou podobná těm, která se pojí s ICD a kardiostimulátory; tato rizika jsou bohatě dokumentována v literatuře. Primární hlášenou komplikací ve studii FIX-HF-5C byla dislokace elektrod. Ve studii FIX-HF-5C2 nebyly žádné dislokace elektrod hlášeny. Je tedy jasné, že potenciální přínosy konfigurace prostředku OPTIMIZER Smart se 2 elektrodami převažují potenciální rizika.

6.0 Závěry

Ze zde popsaných výsledků studie FIX-HF-5C2 vyvozujeme tyto závěry:

1. Dvouelektrodová konfigurace systému OPTIMIZER Smart System je bezpečná a účinná pro aplikaci terapie CCM u pacientů s příznaky srdečního selhání třídy NYHA III.
2. Tolerance zátěže doložená zlepšeným vrcholovým VO_2 se zlepšuje terapií CCM aplikovanou dvouelektrodovou konfigurací systému OPTIMIZER Smart System.
3. Aplikace terapie CCM dvouelektrodovým systémem je klinicky účinná a stejná jako aplikace trojelektrodovým prostředkem.
4. Míry komplikací jsou nižší u dvouelektrodového prostředku; důvodem může být redukce počtu implantovaných elektrod.
5. Profil závažných nežádoucích příhod se u dvouelektrodového prostředku významně neliší od trojelektrodového prostředku.

Odkaz:
Wiegn, P., Chan, R., Jost, C., Saville, B. R., Parise, H., Prutchi, D., … Burkhoff, D. (2020). Safety, Performance, and Efficacy of Cardiac Contractility Modulation Delivered by the 2-Lead Optimizer Smart System. *Circulation: Heart Failure, 13*(4). doi: 10.1161/circheartfailure.119.006512

C. Studie registru CCM

Abstrakt

Název: Modulace srdeční kontraktility zlepšuje dlouhodobé přežití a hospitalizace u srdečního selhání se sníženou ejekční frakcí.

CÍLE:
Modulace srdeční kontraktility (cardiac contractility modulation, CCM) zlepšuje příznaky a toleranci zátěže a snižuje hospitalizace z důvodu srdečního selhání po dobu 6 měsíců následného sledování u pacientů s příznaky třídy III nebo IV podle New York Heart Association (NYHA), QRS < 130 ms a $25\,\% \leq$ ejekční frakce levé komory (EFLK) ≤ 45 % (studie FIX-HF-5C). Aktuální prospektivní studie registru (CCM-REG) si klade za cíl vyhodnotit dlouhodobý vliv CCM na hospitalizace a úmrtnost na základě reálných dat od stejné populace.

METODY A VÝSLEDKY:
Zahrnuto bylo celkem 140 pacientů s $25\,\% \leq \text{LVEF} \leq 45\,\%$ léčených CCM (CCM-REG25-45) pro klinické indikace. Po dobu 2 let byly vyhodnocovány hospitalizace z kardiovaskulárních příčin a pro srdeční selhání, dotazník kvality života Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire (MLHFQ) a třída NYHA. Úmrtnost byla sledována po dobu 3 let a porovnávána s předpovědí na základě modelu Seattle Heart Failure Model (SHFM). Samostatná analýza byla provedena u pacientů s $35\,\% \leq \text{LVEF} \leq 45\,\%$ (CCM-REG35-45) a $25\,\% \leq \text{LVEF} < 35\,\%$ (CCM-REG25-34).

Hospitalizace poklesly o 75 % (z 1,2/pacient-rok o rok dříve na 0,35/pacient-rok během 2 let po CCM, $p < 0{,}0001$) v CCM-REG25-45 a o podobný počet v CCM-REG35-45 ($P < 0{,}0001$) a CCM-REG25-34. MLHFQ a třída NYHA se zlepšily u všech tří kohort s progresivním zlepšováním v průběhu času ($p < 0{,}002$). Tříletá míra přežití u CCM-REG25-45 (82,8 %) a CCM-REG24-34 (79,4 %) byla podobná předpokladům ze SHFM (76,7 %, $P = 0{,}16$ respektive 78,0 %, $P = 0{,}81$) a lepší než předpokládaná u CCM-REG35-45 (88,0 % vs. 74,7 %, $P = 0{,}046$).

ZÁVĚR:
Reálná data pro CCM vykazují podobné výsledky jako v předchozích studiích u subjektů s 25 % ≤ LVEF ≤ 45 % a QRS < 130 ms; hospitalizace z kardiovaskulárních příčin a pro srdeční selhání se snižují a MLHFQ a třída NYHA se zlepšují. Celková úmrtnost byla srovnatelná s mírou předpovídanou podle SHFM, ale nižší oproti předpokladu u pacientů s 35 % ≤ LVEF ≤ 45 %.

KLÍČOVÁ SLOVA:
Hospitalizace; ejekční frakce levé komory; dotazník Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire; přežití

Odkaz:

Anker, S. D., Borggrefe, M., Neuser, H., Ohlow, M. A., Röger, S., Goette, A., … Hasenfuss, G. (2019). Cardiac contractility modulation improves long-term survival and hospitalizations in heart failure with reduced ejection fraction. *European Journal of Heart Failure*, *21*(9), 1103–1113. doi: 10.1002/ejhf.1374