IMPULSE DYNAMICS

Hope is Here

Имплантируем импулсен генератор OPTIMIZER® Smart Implantable Pulse Generator

ИНСТРУКЦИИ ЗА УПОТРЕБА

Част №: 13-290-008-bg Рев.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® е регистрирана в САЩ търговска марка, собственост на Impulse Dynamics.
CCM™ е търговска марка на Impulse Dynamics

Информацията, предоставена в този документ, може да се променя без предизвестие.

Никаква част от това ръководство не може да бъде възпроизвеждана или предавана под каквато и да е форма и чрез какъвто и да е метод, включително електронни и механични средства, без изричното предварително писмено съгласие на Impulse Dynamics.

Системата OPTIMIZER® Smart System и технологията CCM™ са защитени чрез няколко патента в САЩ.
За актуализиран списък на съответните патенти и заявки за патенти посетете нашата страница за патенти:
http://www.impulse-dynamics.com/us/patents.

Моля, прочетете цялата предоставена документация, преди да използвате устройството.

CE 0344

[2016]

СЪДЪРЖАНИЕ

ОБЯСНЕНИЕ НА СИМВОЛИТЕ ВЪРХУ ЕТИКЕТИТЕ 1

1. СИСТЕМА OPTIMIZER SMART: ОБЩ ПРЕГЛЕД 4

1.1 Описание на имплантируемия импулсен генератор OPTIMIZER Smart IPG 4

1.2 Конектори за проводници на имплантируемия импулсен генератор OPTIMIZER Smart IPG 5

1.3 Физически характеристики на имплантируемия импулсен генератор OPTIMIZER Smart IPG 6

1.4 Батерия на имплантируемия импулсен генератор OPTIMIZER Smart IPG 7

1.5 Поведение на акумулаторната батерия на имплантируемия импулсен генератор OPTIMIZER Smart IPG 7

1.6 Екстраполиран експлоатационен живот на батерията 8

1.7 Екстраполирана издръжливост на заряда на батерията 8

1.8 Профил на потребителя и обучение 10

2. ПОКАЗАНИЯ 10

3. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ И ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ 11

4. ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ 11

4.1 Потенциални усложнения при имплантиране на устройството 11

4.1.1 Предсърдни и камерни аритмии, потенциално причинени от имплантирането на проводника. 12

4.1.2 Камерни аритмии, потенциално причинени от CCM™ сигнали 12

4.1.3 Предсърдни аритмии, потенциално причинени от CCM™ сигнали 13

4.2 Боравене 13

4.3 Съхранение и боравене 14

4.4 Информация за опаковката 14

4.5 Повторно стерилизиране и повторно използване 14

4.6 Кремация 14

5. ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ 15

5.1 Условия на заобикалящата среда 15

5.2 Електрокаутеризация 15

5.3 Радиочестотна аблация 16

5.4 Диатермия (медицинско индукционно затопляне с „къси вълни“) 16

5.5 Дефибрилация и кардиоверзио 17

5.6 Лъчева терапия 17

5.7 Ядрено-магнитен резонанс (ЯМР), магнитнорезонансна томография (МРТ) 18

5.8 Литотрипсия 18

5.9 Терапия с ултразвук 19

5.10 Транскутанна електрическа стимулация на нерв (TENS) 19

5.11 Битови електроуреди 19

5.12 Системи против кражби в магазините/сканиращи системи за сигурност на летищата 20
5.13 Промишлени машини 20
5.14 Предавателни устройства 20
5.15 Клетъчни и мобилни телефони 21

6. ПОТЕНЦИАЛНИ НЕЖЕЛАНИ ЕФЕКТИ 21

7. ИМПЛАНТИРАНЕ НА УСТРОЙСТВО 22

7.1 Общи съображения 22
7.2 Отваряне на стерилната(ите) опаковка(и) на проводника(ците) 23
7.3 Отваряне на стерилната опаковка на OPTIMIZER Smart IPG 23
7.4 Проверка на поставянето на проводника 24
7.4.1 Използване на удължителния кабел за проводника и тестовото устройство OPTIMIZER 24
7.4.2 Без използване на удължителния кабел за проводник 26
7.5 Свързване на имплантираните проводници към имплан-тируемия импулсен генератор OPTIMIZER Smart IPG 27
7.6 Дисекция на джоба за имплантируем импулсен генератор (IPG) 29
7.7 Поставяне на имплантируемия импулсен генератор OPTIMIZER Smart IPG и затваряне на джоба 29

8. ЕКСПЛАНТИРАНЕ/ПОДМЯНА НА УСТРОЙСТВОТО 30

9. ИМПЛАНТИРУЕМ ИМПУЛСЕН ГЕНЕРАТОР OPTIMIZER SMART IPG: ФУНКЦИИ И ОПЦИИ ЗА ПРОГРАМИРАНЕ 31

9.1 Работни режими 31
9.2 Статус CCM Off (CCM Изкл.) 31
9.3 A/V Sensing (A/V сензиране) 32
9.3.1 Проводници за A/V сензиране 32
9.3.2 Параметри за A/V сензиране 32
9.3.3 Refractory Period (Рефрактерен период) 33
9.4 Опции за доставяне на CCM™ 33
9.5 Доставяне на CCM™ сигнал 34
9.5.1 Канали 34
9.5.2 Параметри за CCM™ сигнал 34
9.5.3 Balancing Phase (Балансираща фаза) 35
9.5.4 Взаимодействие на параметри 35
9.6 Параметри на инхибиране на CCM™ 36
9.6.1 Брой съкращения за CCM™ инхибиране 36
9.6.2 Състояния, причиняващи инхибиране 36
9.7 Локално сензиране 38
9.8 CCM™ тригериране въз основа на събития на локално сензиране (Local Sense) 38
9.8.1 Local Sense Alert Window (Прозорец за предупреждение за локално сензиране) 39

9.8.2 Рефрактерни периоди на локално сензиране 40
9.8.3 Бележки 41
9.8.4 Взаимодействие на параметри 42

10. ОБСЛУЖВАНЕ И ГАРАНЦИЯ 42
10.1 Информация за ограничена гаранция 42
10.2 Задължително зареждане на батерията 42

ПРИЛОЖЕНИЕ I 43
Физически характеристики 43
Батерия 43
Консумация на ток 44
Режим на безопасност 44
Програмируеми параметри 44
Фабрични настройки 47
Програмиране за спешни случаи 49

ПРИЛОЖЕНИЕ II 51
Комуникация/телеметрия 51

ПРИЛОЖЕНИЕ III 51
Тестова процедура за взаимодействие устройство/устройство 51

ПРИЛОЖЕНИЕ IV 52
A. Текущо клинично обобщение: FIX-HF-5C 52
B. Текущо клинично обобщение: FIX-HF-5C2 60
C. Регистрационно проучване за ССМ 83

ТАЗИ СТРАНИЦА УМИШЛЕНО Е ОСТАВЕНА ПРАЗНА

ОБЯСНЕНИЕ НА СИМВОЛИТЕ ВЪРХУ ЕТИКЕТИТЕ

СИМВОЛ	ОПИСАНИЕ
	Производител
YYYY-MM	Дата на производство
CE 0344	Conformité Européenne 0344 = Номер на нотифи-циран орган за AIMDD (директива за активни имплантируеми медицински изделия)
	Направете справка с инструкциите за употреба
	Внимание, направете справка в придружаващата документация
EC REP	Представител за Европа
CC°C FF°F cc°C ff°F	Ограничения за температура при транспортиране
STERILE EO	Стерилизирано с етиленов оксид
YYYY-MM-DD	Годно до
	Не използвайте повторно
REF XXXX	Номер на част
LOT XXXX	Партиден номер
SN XXXX	Сериен номер
	Отворете тук
	Динамометричен ключ
	Тапа за порт

СИМВОЛ	ОПИСАНИЕ
	Не използвайте, ако опаковката е повредена
	Условна съвместимост с MP

ТАЗИ СТРАНИЦА УМИШЛЕНО
Е ОСТАВЕНА ПРАЗНА

1. СИСТЕМА OPTIMIZER SMART SYSTEM: ОБЩ ПРЕГЛЕД

Системата OPTIMIZER Smart System е предназначена за третиране на умерена до тежка сърдечна недостатъчност. Системата се състои от следните компоненти:

- Програмируем имплантируем импулсен генератор OPTIMIZER Smart Implantable Pulse Generator (IPG), модел CCM X10; тапа за порт, динамометричен ключ №2 за закрепване на имплантираните проводници
- Програматор OMNI Smart Programmer, модел OMNI™ II (със софтуер OMNI Smart Software)
- Зарядно устройство за OPTIMIZER Smart, модел зарядно устройство Mini Charger

Имплантируемият импулсен генератор Optimizer SMART IPG е предназначен да използва два достъпни в търговската мрежа камерни проводника, но може също така да се използва с опционален предсърден проводник.

1.1 Описание на имплантируемия импулсен генератор OPTIMIZER Smart IPG

Имплантируемият импулсен генератор OPTIMIZER Smart Implantable Pulse Generator (IPG) е програмируемо устройство с вътрешна батерия и телеметрични функции. Системата е предназначена за третиране на сърдечна недостатъчност, състояние, при което сърдечният мускул не изпомпва кръв толкова добре, колкото трябва, което води до намален сърдечен дебит. Имплантируемият импулсен генератор OPTIMIZER Smart IPG наблюдава собствената активност на сърцето и доставя CCM™ сигнали към сърдечната тъкан по време на камерния абсолютен рефрактерен период, когато сърдечната тъкан не може да бъде активирана, като така CCM™ сигналът става невъзбудителен. Доставянето на CCM™ сигнал е синхронизирано с разпознатата локална електрическа активност и може да постигне желания ефект върху тъканта, т.е. третиране на сърдечна недостатъчност чрез увеличаване на сърдечния дебит или увеличаване на контрактилитета на сърдечния мускул.

Гореспоменатата програмируемост на имплантируемия импулсен генератор OPTIMIZER Smart IPG означава, че медицинският персонал може да адаптира работните параметри към индивидуалните изисквания за всеки пациент с помощта на приложението OMNI Smart на програматора. Имплантируемият импулсен генератор OPTIMIZER Smart IPG се захранва от акумулаторна батерия (вижте Раздел 1.4), която може да бъде зареждана транскутанно чрез индуктивно предаване на енергия с помощта на зарядното устройство OPTIMIZER Mini Charger.

Имплантируемият импулсен генератор OPTIMIZER Smart IPG и програматорът OMNI II (със софтуер OMNI Smart Software) комуникират чрез телеметрия (за подробности вижте Приложение II). Телеметрията се използва за програмиране на IPG, както и за получаване на диагностична информация чрез извличане на данни от устройството. Програматорът записва данни на устройството, поддържа системен регистър, съхранява стандартни програми за използване по-късно, предоставя възможност за програмиране на „безопасни“ параметри в случай на спешност и др.

Имплантируемият импулсен генератор OPTIMIZER Smart IPG е свързан към два (2) или три (3) имплантируеми проводника, два (2) проводника се имплантират в дясната камера и един (1) опционален проводник се имплантира в дясното предсърдие. Имплантируемият импулсен генератор OPTIMIZER Smart IPG е съвместим със стандартни проводници за пейсмейкър, оборудвани с IS-1 конектори.

Имплантиращият лекар може да избере които и да е стандартни проводници за камерно пейсиране със следните характеристики:

- Биполярен проводник, одобрен за трансвенозно интракардиално камерно пейсиране.
- Стандартен IS-1 биполярен конектор.
- Активно фиксиране с електрически активен спирален дистален електрод с минимална електрически активна площ 3,6 mm^2.
- Дистален електрод с покритие с ниска поляризация (напр. титанов нитрид или иридиев оксид).

Забележка: Проводниците, класифицирани за доставяне на CCM™ сигнали от имплантируеми импулсни генератори OPTIMIZER IPG, трябва да са достъпни в търговската мрежа модели, които имат подходящи регулаторни одобрения за географското местоположение, в което ще се използват.

Имплантиращият лекар може да избере опционален предсърден проводник съгласно предпочитанията си.

1.2 Конектори за проводници на имплантируемия импулсен генератор OPTIMIZER Smart IPG

Конекторният блок позволява свързване към три (3) биполярни IS-1-BI конектора. Портовете са обозначени, както следва:

- „A“: Предсърдие
- „V“: Камера
- „LS“: Локално сензиране

1.3 Физически характеристики на имплантируемия импулсен генератор OPTIMIZER Smart IPG

Височина (mm)	69,4 ± 2,0
Ширина (mm)	47,5 ± 0,5
Дебелина (mm)	11,5 ± 0,5
Обем (cm^3)	30,5 ± 0,5
Тегло (g)	46 ± 3,0
Изложена метална повърхност[a] (cm^2)	58,1
Идентификация за рентгенови процедури Идентификацията се състои от следните 3 елемента: • ID на производителя Impulse Dynamics: „ID“ • Код на номер на модел: „OS“ за OPTIMIZER Smart • Код на година: A за 2015, B за 2016, C за 2017 и т.н.	**ID. OS. y** „y“ се заменя с буквения код за годината на производство (вижте Приложение I).
Материали в контакт с човешка тъкан[b]	Титан, епоксидна смола, силиконов каучук
Конектори за проводници	3,2 mm; IS-1/VS-1

[a] Когато използвате униполярно камерно или предсърдно сензиране, корпусът на устройството OPTIMIZER Smart служи като индиферентен електрод. Поляритетът на локалното сензиране (LS) е винаги биполярен.
[b] Тестовете показват, че тези материали са биосъвместими. Имплантируемият импулсен генератор OPTIMIZER Smart IPG не причинява никакво повишаване на температурата, способно да увреди околната тъкан.

Фигура 1: Имплантируем импулсен генератор OPTIMIZER Smart IPG (изглед отпред)

Фигура 2: Имплантируем импулсен генератор OPTIMIZER Smart IPG (изглед отзад)

1.4 Батерия на имплантируемия импулсен генератор OPTIMIZER Smart IPG

Имплантируемият импулсен генератор OPTIMIZER Smart IPG се захранва от литиевойонна батерия модел QL0200I-A (Li-Ion), произведена от Quallion и с полезен капацитет от 0,2 Ah. Консумацията на ток от имплантируемия импулсен генератор OPTIMIZER Smart IPG зависи много от енергията на CCM™ сигналите, доставяни към пациента.

1.5 Поведение на акумулаторната батерия на имплантируемия импулсен генератор OPTIMIZER Smart IPG

Напрежението на батерията на имплантируемия импулсен генератор OPTIMIZER Smart IPG, когато акумулаторната му батерия е заредена докрай, е приблизително 4,1 V. Когато напрежението на батерията падне до 3,3 V, устройството влиза в режим на покой (OOO) и спира изпълнението на всякакви функции, с изключение на телеметричната комуникация с програматора и зарядното устройство OPTIMIZER Mini Charger. Устройството ще се върне към нормално поведение, след като напрежението се повиши над 3,4 V. Ако напрежението на батерията падне под 3,0 V, устройството изключва веригата си от батерията и спира да изпълнява всякакви функции, включително телеметричната комуникация с програматора и зарядното устройство OPTIMIZER Mini Charger. Устройството ще се върне към режим на покой (OOO), когато напрежението се повиши над 3,0 V.

Затова се препоръчва зареждане със зарядното устройство OPTIMIZER Mini Charger поне веднъж седмично. Препоръчва се зареждане също и ако от устройството се извличат данни и нивото на батерията е при или под 3,5 V.

1.6 Екстраполиран експлоатационен живот на батерията

Очакваният експлоатационен живот на имплантируемия импулсен генератор Optimizer Smart IPG е ограничен от очаквания полезен живот на неговата акумулаторна батерия. Акумулаторната батерия в имплантируемия импулсен генератор Optimizer Smart IPG трябва да осигури поне петнадесет години полезен живот. С времето и многократното зареждане батерията в имплантируемия импулсен генератор Optimizer Smart IPG ще загуби способността си да възстановява своя пълен капацитет.

След като имплантът достигне своята петнадесета година на експлоатация, той ще е влязъл в периода си на планова подмяна. Имплантируемият импулсен генератор Optimizer Smart IPG ще трябва да се подмени, когато вече не може да се поддържа стимулация за цяла седмица чрез рутинното седмично зареждане. През петнадесетата година на експлоатация е важно пациентът да бъде инструктиран да зарежда докрай имплантируемия импулсен генератор Optimizer Smart IPG седем дни преди рутинните контролни визити, така че лекарят да може да определи дали имплантируемият импулсен генератор Optimizer Smart IPG все още може да осигурява една пълна седмица терапия с модулиране на сърдечния контрактилитет, когато се зарежда веднъж седмично.

Подмяната на имплантируемия импулсен генератор Optimizer Smart IPG е необходима, след като той вече не може да поддържа доставянето на CCM терапия за една пълна седмица с рутинното седмично зареждане.

1.7 Екстраполирана издръжливост на заряда на батерията

Издръжливостта на заряда на батерията може да бъде прогнозирана чрез таблиците по-долу. Това е консервативна прогноза за издръжливостта на заряда за имплантируем импулсен генератор OPTIMIZER Smart IPG при 5 и 7 V.

За доставяне на CCM™ терапия за 7 часа на ден като функция на импеданс на паралелни проводници:

Импеданс на канали (OHM)	Амплитуда на стимулация (V)	Издръжливост на заряд (дни)
220	5	20
220	7	11
300	5	26
300	7	15
600	5	46
600	7	28
900	5	60
900	7	38
1200	5	65
1200	7	44

Това е същото, но при 5 часа на ден:

Импеданс на канали (OHM)	Амплитуда на стимулация (V)	Издръжливост на заряд (дни)
220	5	28
220	7	15
300	5	36
300	7	21
600	5	65
600	7	39
900	5	84
900	7	53
1200	5	90
1200	7	62

Тези са при следните условия:

- Брой импулси за CCM™ поредица: 2
- Продължителност на фаза: 5,14 ms
- Сърдечна честота: 85 bpm

При тези условия средната консумация на ток от батерията по време на доставяне на CCM™ терапия е приблизително, както следва:

VBAT (V)	Импеданс (OHM)	Амплитуда на стимулация (V)	Средна измерена консумация на ток (uA)
3,4	220	5	1420
3,4	220	7	2603
3,4	300	5	1094
3,4	300	7	1848
3,4	600	5	613
3,4	600	7	1015
3,4	900	5	468
3,4	900	7	734
3,4	1200	5	412
3,4	1200	7	596
4,1	220	5	1159
4,1	220	7	2124
4,1	300	5	909
4,1	300	7	1652
4,1	600	5	511
4,1	600	7	879
4,1	900	5	402

VBAT (V)	Импеданс (OHM)	Амплитуда на стимулация (V)	Средна измерена консумация на ток (uA)
4,1	900	7	652
4,1	1200	5	394
4,1	1200	7	582

Липсата на зареждане на имплантируемия импулсен генератор OPTIMIZER Smart IPG навреме може да предизвика активиране на режим на покой (OOO) на устройството и да прекрати доставянето на CCM™ сигнали. В този режим първо устройството трябва да се зареди, преди да възобнови доставянето на терапия.

1.8 Профил на потребителя и обучение

Операторите на системата OPTIMIZER Smart включват пациенти, лекари (и обучен медицински персонал, който им асистира) и представители на Impulse Dynamics. Лекарите, медицинският персонал и представителите на фирмата трябва да са добре запознати с работата с електронно медицинско оборудване и по-специално имплантируеми импулсни генератори и програматори.

Лекарите и медицинският персонал трябва да вземат участие в спонсорирана от фирмата обучителна програма, която да предостави теоретично и практическо обучение относно технологията, функциите на устройството и подробните работни инструкции за имплантируемия импулсен генератор (IPG), програматора и зарядното устройство за пациента. Нуждата от бъдещо повторно обучение относно системата OPTIMIZER Smart се определя от персонала на компанията въз основа на индивидуалната история и честота на имплантиране на потребителя.

Обучението на пациента ще бъде ограничено до използването на зарядното устройство OPTIMIZER Mini Charger и ще бъде предоставено от представители на Impulse Dynamics след имплантирането.

2. ПОКАЗАНИЯ[1]

Системата OPTIMIZER Smart е предназначена за използване при пациенти на възраст над 18 години със симптоматична сърдечна недостатъчност, дължаща се на систолна левокамерна дисфункция, въпреки подходяща медицинска терапия. За CCM терапията, доставяна от системата OPTIMIZER System, е установено, че подобрява клиничния статус, функционалния капацитет и качеството на живот и предотв-ратява хоспитализации при пациенти със симптоматична лявосърдечна недоста-тъчност при внимателно подбрани пациенти и в ръцете на специализирани кардиолози по сърдечна недостатъчност.

[1] Безопасността и производителността на системата OPTIMIZER Smart се базират на клинични проучвания, проведени с устройство от предходно поколение, системи OPTIMIZER IVs и III, предвид сходствата между системите по отношение на функцията, предназначението, характеристиките на дизайна и CCM сигналите. Обобщения на тези проучвания са достъпни на уебсайта на Impulse Dynamics.

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

Читателят може да направи справка с Abraham W et al., 2018 (JACC HF) и Anker S et al., 2019 (EJHF) относно данни в подкрепа на горепосочените показания за употреба. Три публикации (Kuschyk et al., 2015; Liu et al., 2016; Kloppe et al., 2016) демонстрират 109 кумулативни години на дългосрочно проследяване при над 200 пациенти. Наред с това са достъпни данни за дългосрочно проследяване от 2 регистрационни проучвания (Mueller et al., 2017 и Anker S et al., 2019), обхващащи 283 пациенти за до 3 години проследяване. Продължителната оценка на безопасността и ефективността в дългосрочен план се провежда в текущи следпазарни проучвания.

3. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ И ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ

Употребата на системата OPTIMIZER Smart е **противопоказна** при:

1. Пациенти с механична трикуспидална клапа
2. Пациенти, при които съдовият достъп за имплантиране на проводниците не може да бъде осъществен

4. ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ

4.1 Потенциални усложнения при имплантиране на устройството

Както при всяка хирургична процедура, имплантирането на имплантируем импулсен генератор OPTIMIZER Smart IPG е свързано с определен риск. Усложненията от имплантиране на имплантируем импулсен генератор (IPG), съобщени в литературата, включват, но не се ограничават до: аритмии, индуцирани от имплантируемия импулсен генератор (IPG), включително животозастрашаващи аритмии (напр. камерна фибрилация), инфекция, кожна некроза, мигриране на устройството, формиране на хематом, сером и хистотоксични реакции (вижте също: Потенциални нежелани ефекти, раздел 6).

Програмиране на високи чувствителности (напр. настройки за чувствителност под 2 mV) могат да увеличат податливостта на системата към електромагнитни смущения, които могат да инхибират или да задействат доставяне на сигнал.

Острите и хроничните усложнения, съобщени в литературата, включват, но не се ограничават до: счупване на проводника, разместване на проводника, предсърдна или камерна перфорация и редки случаи на перикардна тампонада. Перфорация на камерната стена може да индуцира директна стимулация на диафрагмения нерв или на диафрагмата. Промяна в импеданса, демонстрирана при контролна визита, може да е признак на счупване на проводника, изместване на проводника или перфорация (вижте също: Потенциални нежелани ефекти, раздел 6).

В много редки случаи (< 1%) поставянето на трансвенозен проводник може също да доведе до венозна тромбоза и последващ синдром на горна вена кава (SVC).

Загуба на сензиране скоро след имплантирането може да е резултат от разместване на проводника. Наред с това загуба на доставяне на CCM™ сигнал може да се дължи на счупване на проводник.

4.1.1 Предсърдни и камерни аритмии, потенциално причинени от имплантирането на проводника

Както е посочено по-горе, използването на трансвенозни проводници може да доведе до аритмии, някои от които може да бъдат животозастрашаващи, като например камерна фибрилация и камерна тахикардия. Използването на проводници със завинтване, като тези, използвани за доставяне на CCM™ сигнал, също така носи риск от причиняване на смущения в проводимостта, например бедрен блок. Тези рискове могат да бъдат сведени до минимум чрез извършване на имплантирането с помощта на флуороскопско насочване, което да гарантира, че проводниците са в подходяща позиция преди фиксирането, и чрез ограничаване на броя манипулации с проводниците. Моля, прочетете и следвайте всички указания на оригиналното ръководство за лекаря относно проводниците, които възнамерявате да използвате, за да сведете до минимум рисковете от нежелани събития, свързани с имплантирането на проводници.

4.1.2 Камерни аритмии, потенциално причинени от CCM™ сигнали

CCM™ сигналите са с по-голяма сила от тази на типичните пейсиращи импулси и следователно могат да предизвикат активиране на сърдечната тъкан, когато се доставят извън абсолютния рефрактерен период. CCM™ сигналите, доставени извън камерния абсолютен рефрактерен период, имат потенциал за причиняване на индуцирани от сигнал аритмии (някои от които могат да бъдат животозастрашаващи, например камерна фибрилация и тахикардия). По тази причина е задължително параметрите за доставяне на CCM™ сигнал да бъдат избрани внимателно. Най-важното, различните настройки, свързани със състояния, които инхибират доставянето на CCM™ сигнал (напр. Long AV Delay (Дълго AV забавяне), Short AV Delay (Късо AV забавяне), LS Alert Window (Прозорец за предупреждение за LS), рефрактерни периоди и IEGM (интракардиална електрограма) чувствителности), трябва да бъдат избрани, за да се позволи доставяне на CCM™ сигнали само при нормално проведени съкращения, но да се инхибират при съкращения с подозиран ектопичен или преждевременен произход.

Наред с това CCM™ сигналите може да причинят промени в електрическата проводимост на тъканта. По тази причина доставянето на CCM™ сигнали към камерния септум има потенциал за причиняване на бедрен блок, който може да доведе до брадикардия. Чрез подобни механизми CCM-индуцираните промени в електрическата проводимост на миокарда имат потенциал за индуциране на тъканна рефрактерност, която може да улесни индуцирането на реентри тахиаритмии. Препоръчва се сърдечният ритъм на пациента да се наблюдава внимателно за промени в ритъма, когато се доставят CCM™ сигнали по време на имплантиране на проводник, както и по време на първото активиране на имплантируемия импулсен генератор OPTIMIZER Smart IPG и последващите визити за проследяване. Промени

в камерния ритъм, причинени от доставянето на CCM™ сигнали, може да изискват преместване на проводниците, както и препрограмиране на CCM™ забавянето и амплитудата към настройки, които не причиняват промени в камерния ритъм на пациента.

4.1.3 Предсърдни аритмии, потенциално причинени от CCM™ сигнали

Предсърдни и суправентрикуларни аритмии могат теоретично да бъдат инициирани, когато CCM-индуцираната камерна активност е проведена ретроградно към предсърдията, което води до преждевременна предсърдна деполяризация. Имплантируемият импулсен генератор OPTIMIZER Smart IPG може да сензира камерната активация в резултат на ретроградно индуцираното предсърдно събитие и да достави CCM™, както е програмирано. Наред с това силните CCM™ сигнали, доставяни чрез проводници, имплантирани в базална позиция близо до предсърдията, имат потенциал за директно стимулиране на предсърдията. Ако доставянето на CCM™ сигнали причинява предсърдна активация чрез някой от тези механизми и предсърдният сигнал след това се провежда към камерите, цикълът може да се развие към състояние, подобно на пейсмейкър медиирана тахикардия (PMT).

Основните променливи, които може да имат влияние върху CCM™ събитията, водещи до предсърдно активиране, са мястото на поставяне на проводника при септума на дясната камера, CCM™ амплитудата и CCM™ забавянето. За да се предотврати възникване на предсърдни аритмии поради доставяне на CCM™ сигнал, се препоръчва да се избягват базални местоположения на имплантиране на проводник. Потенциалът за директно предсърдно активиране от CCM™ сигнали може да бъде тестван по време на имплантирането чрез доставяне на най-силния възможен CCM™ сигнал 20 до 30 ms по-дълго от LS-CCM забавянето, с което имплантируемият импулсен генератор ще бъде в крайна сметка програмиран, при условие че това забавяне поставя CCM™ сигнала, включително неговата 40 ms балансираща фаза, изцяло в камерния абсолютен рефрактерен период, и наблюдение за предсърдни активации. В такъв случай забавянето трябва да бъде програмирано към „по-дълга“ стойност и липсата на предсърдна активация да бъде потвърдена. Наред с правилното място на поставяне на проводника и програмиране на CCM™ параметри „Честотата на предсърдна тахикардия“ трябва да бъде програмирана към достатъчно ниска стойност като предпазна мярка срещу предсърдни аритмии, които могат да бъдат индуцирани от доставяне на CCM™ сигнал.

4.2 Боравене

Не имплантирайте имплантируемия импулсен генератор OPTIMIZER Smart IPG, ако опаковката е повредена или ако устройството е било изпуснато върху твърда повърхност от височина 30 cm или повече, докато е все още в транспортната кутия. Не имплантирайте устройството, ако е било изпуснато върху твърда повърхност след разопаковане. Повредени опаковки или изпуснати устройства трябва да бъдат върнати на Impulse Dynamics.

4.3 Съхранение и боравене

Препоръчителният температурен диапазон на съхранение за имплантируемия импулсен генератор OPTIMIZER Smart IPG е от 0°C до 40°C. Атмосферното налягане и относителната влажност не оказват влияние върху имплантируемия импулсен генератор OPTIMIZER Smart IPG.

4.4 Информация за опаковката

Имплантируемият импулсен генератор OPTIMIZER Smart IPG се доставя в кутия за съхранение, съдържаща комплект документация и стерилния пакет. Стерилният пакет е стерилизиран с газ етиленов оксид и се състои от външен блистер TYVEK/PET, съдържащ вътрешен блистер TYVEK/PET.

Следните елементи са включени в кутията за съхранение:

- Отлепящи се етикети за използване с документите за имплантиране
- Стерилен пакет

Пакетът на вътрешния блистер съдържа:

- Един (1) имплантируем импулсен генератор OPTIMIZER Smart IPG
- Един (1) динамометричен ключ Allen №2 (11 oz-in = 77,68 mNm)
- Една (1) тапа за порт

Преди да отворите стерилната опаковка, проверете за признаци на повреда, допускащи, че стерилността на опаковката или на нейното съдържание може да е компрометирана. Повредените опаковки трябва да бъдат върнати на Impulse Dynamics. Не се опитвайте да стерилизирате повторно съдържанието на стерилната опаковка, която е повредена или компрометирана по някакъв начин.

4.5 Повторно стерилизиране и повторно използване

Не стерилизирайте повторно имплантируемия импулсен генератор OPTIMIZER Smart IPG, тапата за порт или динамометричния ключ Allen, предоставени с устройството. Имплантируем импулсен генератор OPTIMIZER Smart IPG, който е бил експлантиран по каквато и да е причина, не може да бъде имплантиран отново на друг пациент.

4.6 Кремация

Имплантируемият импулсен генератор OPTIMIZER Smart IPG съдържа запечатана химическа батерия и следователно не трябва бъде инсинериран. Уверете се напълно, че устройството е експлантирано, преди починалият пациент да бъде кремиран.

5. ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ

5.1 Условия на заобикалящата среда

Описаното по-долу относно потенциалните опасности от заобикалящата среда се фокусира върху поддържане на максимална безопасност за пациента. Въпреки че имплантируемият импулсен генератор OPTIMIZER Smart IPG е проектиран да предоставя възможно най-висока защита срещу такива опасности, пълна устойчивост срещу тези рискове не може да бъде гарантирана.

Забележка: Имплантируемият импулсен генератор OPTIMIZER Smart IPG не трябва да се използва в близост до друго електрическо оборудване. Ако не е възможно подходящо отделяне, имплантируемият импулсен генератор OPTIMIZER Smart IPG трябва да се наблюдава, за да се гарантира нормална функция.

Както всеки друг имплантируем импулсен генератор, OPTIMIZER Smart IPG може да бъде засегнат от смущения от магнитни, електрически и електромагнитни сигнали, при условие че те са достатъчно силни или имат характеристики, наподобяващи сърдечна активност. Повечето смущения ще доведат до инхибиране на доставянето на CCM™ сигнал. В редки случаи смущаващ сигнал може да задейства неподходящо доставяне на CCM™ сигнал. Наред с това смущаващи сигнали, които надвишават определен праг, може да проведат достатъчно енергия в имплантируемия импулсен генератор (IPG), която да повреди веригите на имплан-тируемия импулсен генератор и/или миокардната тъкан в близост до проводниците. Ръководството за пациента също обхваща тези фактори и тези рискове трябва да бъдат посочени в дискусията с пациента.

Податливостта на конкретно устройство зависи от мястото на джоба за имплан-тируем импулсен генератор (IPG), типа смущаващ сигнал и програмираните работни параметри.

Поради разнообразието на потенциалните причини за електромагнитни смущения Impulse Dynamics не може да определи и опише всички източници на смущения и тяхното влияние в това ръководство.

Предупреждение: Пациентите трябва да бъдат инструктирани да бъдат внимателни в близост до оборудване, което генерира електрически или електромагнитни полета, и да потърсят медицински съвет, преди да влязат в зона с поставени предупреждения, съветващи пациентите с пейсмейкър (или пациентите с други типове имплантируеми устройства) да не се приближават.

5.2 Електрокаутеризация

Използването на хирургични устройства за електрокаутеризация може да индуцира инхибиране на CCM™ сигнала или да накара имплантируемия импулсен генератор OPTIMIZER Smart IPG да се върне към своя режим DOWN (БЕЗДЕЙСТВИЕ) (режим на покой (OOO) без доставяне на CCM™) с възможна загуба на статистически данни. Устройството може да се повреди, ако в системата бъдат проведени високи нива на енергия.

Използването на електрокаутеризация в близост до имплантиран импулсен генератор OPTIMIZER Smart IPG може също така да причини провеждане на радиочестотна енергия директно през проводниците и върховете на проводниците в сърдечната мускулна тъкан, причинявайки изгаряния или възможни сърдечни аритмии. Ако се използва електрокаутеризация, могат да бъдат доставяни само кратки серии от сигнали и неутралният електрод трябва да е позиционирана така, че токът, засягащ имплантируемия импулсен генератор OPTIMIZER Smart IPG и прикрепените проводници, да е минимизиран. Рискът от нежелани ефекти може да бъде намален чрез препрограмиране на имплантируемия импулсен генератор OPTIMIZER Smart IPG в режим на покой (OOO). Периферният пулс на пациента трябва да бъде наблюдаван по време на процедурата и правилната работа на имплантируемия импулсен генератор OPTIMIZER Smart IPG трябва да бъде проверена веднага след процедурата. Ако устройството е влязло в режим DOWN (БЕЗДЕЙСТВИЕ), то трябва да бъде нулирано.

5.3 Радиочестотна аблация

Радиочестотната аблация може да доведе до това имплантируемият импулсен генератор OPTIMIZER Smart IPG да инхибира доставянето на CCM™ сигнал или да се върне към режим DOWN (БЕЗДЕЙСТВИЕ) (режим на покой (OOO) без доставяне на CCM™) с възможна загуба на статистически данни. В зависимост от количеството енергия, проведено в системата, устройството може също така да се повреди. Ако процедурата за радиочестотна аблация се извършва в близост до проводниците, те могат да проведат радиочестотна енергия през върховете на проводниците в миокарда, причинявайки изгаряния или възможни сърдечни аритмии.

Ако трябва да се извърши процедура за радиочестотна аблация, неутралният електрод трябва да се позиционира така, че токът, протичащ през имплантируемия импулсен генератор OPTIMIZER Smart IPG и проводниците да е минимизиран. Избягвайте директен контакт между катетъра за аблация и имплантируемия импулсен генератор OPTIMIZER Smart IPG или неговите проводници. Рискът от нежелани ефекти може да бъде намален чрез препрограмиране на имплантируемия импулсен генератор OPTIMIZER Smart IPG в режим на покой (OOO). Периферният пулс на пациента трябва да бъде наблюдаван по време на процедурата и правилната работа на имплантируемия импулсен генератор OPTIMIZER Smart IPG трябва да бъде проверена веднага след процедурата. Ако устройството е влязло в режим DOWN (БЕЗДЕЙСТВИЕ), то трябва да бъде нулирано.

5.4 Диатермия (медицинско индукционно затопляне с „къси вълни“)

Медицинската диатермия обикновено е противопоказна при пациенти с имплантирани устройства. Ефектите от такава интензивна енергия върху имплантируемия импулсен генератор OPTIMIZER Smart IPG не могат да бъдат предвидени. Въпреки че повреда на веригата на имплантируемия импулсен генератор (IPG) и/или на миокарда е малко вероятна, все пак такава може да възникне.

Ако се налага да се използва диатермия въпреки противопоказанието, тя не може да се прилага в близост до имплантируемия импулсен генератор OPTIMIZER Smart IPG и неговите проводници. Рискът от нежелани ефекти може да бъде намален чрез препрограмиране на имплантируемия импулсен генератор OPTIMIZER Smart IPG в режим на покой (OOO). Периферният пулс на пациента трябва да бъде наблюдаван по време на процедурата и правилната работа на имплантируемия импулсен генератор OPTIMIZER Smart IPG трябва да бъде проверена веднага след процедурата. Ако устройството е влязло в режим DOWN (БЕЗДЕЙСТВИЕ), то трябва да бъде нулирано.

5.5 Дефибрилация и кардиоверзио

Всяко имплантирано устройство може да бъде повредено чрез външно кардиоверзио или дефибрилация. Наред с това миокардът в непосредствена близост до върховете на проводниците и/или тъканта в зоната на устройството може да се увреди. Променените прагове на сигнала също може да са едно от последствията. Токът на дефибрилация също така може да накара имплантируемия импулсен генератор OPTIMIZER Smart IPG да се върне в режим DOWN (БЕЗДЕЙСТВИЕ) (режим на покой (OOO) без доставяне на CCM™) с възможна загуба на статистически данни. Системата може да се повреди при излагане на високи нива на енергия.

Няма конкретно поставяне на лопатката, което да може да избегне такава повреда. За да се намали рискът, се препоръчва лопатките да се позиционират възможно най-далеч от имплантируемия импулсен генератор OPTIMIZER Smart IPG. Наред с това трябва да се избягват позиции на лопатките, които биха поставили имплантируемия импулсен генератор OPTIMIZER Smart IPG насред директния път на дефибрилационния ток.

След дефибрилация функцията на имплантируемия импулсен генератор OPTIMIZER Smart IPG трябва да бъде внимателно наблюдавана. При малко вероятен случай на анормална функция може да е необходимо репозициониране (или подмяна) на проводниците или препрограмиране на имплантируемия импулсен генератор (IPG). Ако се установи, че устройството се е върнало в режим DOWN (БЕЗДЕЙСТВИЕ), то трябва да бъде нулирано.

Вътрешната дефибрилация няма да повреди устройството.

5.6 Лъчева терапия

Предупреждение: Терапевтично оборудване, което генерира йонизиращо лъчение, например линейни ускорители и кобалтови машини, използвани за лечение на злокачествени заболявания, могат да повредят веригите, използвани в повечето активни имплантируеми устройства. Тъй като ефектът е кумулативен, както нивото на дозата, така и общата доза, определят дали ще възникне повреда и какъв ще е нейният размер. Моля, имайте предвид факта, че някои типове повреди може да не бъдат забелязани веднага. Наред с това електромагнитните полета, генерирани от някои типове лъчево оборудване с цел „насочване“ на лъча, могат да повлияят на функцията на имплантируемия импулсен генератор OPTIMIZER Smart IPG.

Лъчевата терапия може да доведе до множество ефекти, вариращи от преходно смущение до трайна повреда. Затова се препоръчва локална защита (екраниране) на имплантируемия импулсен генератор OPTIMIZER Smart IPG срещу лъчение, ако се налага да се използва лъчева терапия. По време на лъчева терапия и след това функцията на имплантируемия импулсен генератор (IPG) трябва да се наблюдава. Ако се налага тъкан в близост до импланта да бъде облъчена, може да е препоръчително имплантируемият импулсен генератор (IPG) да се премести.

5.7 Ядрено-магнитен резонанс (ЯМР), магнитнорезонансна томография (МРТ)

Имплантируемият импулсен генератор OPTIMIZER Smart IPG е условно съвместим при магнитен резонанс (МР) и пациентите с това устройство могат да бъдат сканирани безопасно с магнитнорезонансна томография (МРТ), **ако всички изисквания за имплантираните компоненти и за сканирането са изпълнени.**

Условно съвместимата с МР система OPTIMIZER Smart CCM System се състои от имплантируем импулсен генератор OPTIMIZER Smart IPG и условно съвместими с МР проводници, подходящи за CCM доставяне и с установени условия за безопасно използване в среда на 1,5 T МРТ.

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ: сканирането при други условия може да доведе до тежко нараняване на пациента, смърт или неизправност на устройството.

Моля, вижте листовката за безопасност при МРТ, включена в комплекта на имплантируемия импулсен генератор (IPG) и достъпна на уебсайта на компанията в „Техническа документация“, за подробна информация за безопасност при МРТ и необходими условия за използване.

5.8 Литотрипсия

Предупреждение: Директното излагане на имплантируемия импулсен генератор OPTIMIZER Smart IPG на ударни вълни може да повреди устройството. Устройство, имплантирано извън пътя на ударната вълна, не представлява категорично противопоказание за литотрипсия. Програмирането на имплантируемия импулсен генератор OPTIMIZER Smart IPG към режим на покой (OOO) като предпазна мярка намалява риска от нежелани ефекти. Периферният пулс на пациента трябва да се наблюдава по време на процедурата. Веднага след третирането имплантируемият импулсен генератор OPTIMIZER Smart IPG трябва да бъде проверен за правилно функциониране. Ако се установи, че устройството се е върнало в режим DOWN (БЕЗДЕЙСТВИЕ), то трябва да бъде нулирано.

5.9 Терапия с ултразвук

Предупреждение: Директното излагане на имплантируемия импулсен генератор OPTIMIZER Smart IPG на терапевтичен ултразвук може да повреди устройството. Наред с това неочаквано фокусиране на ултразвуковия лъч може да нарани пациента.

Терапевтичен ултразвук може да се използва, при условие че имплантът е разположен далеч от ултразвуковото поле и категорично извън полето. Програмирането на имплантируемия импулсен генератор OPTIMIZER Smart IPG към режим на покой (OOO) като предпазна мярка намалява риска от нежелани ефекти. Периферният пулс на пациента трябва да се наблюдава по време на процедурата. Веднага след третирането имплантируемият импулсен генератор OPTIMIZER Smart IPG трябва да бъде проверен за правилно функциониране. Ако се установи, че устройството се е върнало в режим DOWN (БЕЗДЕЙСТВИЕ), то трябва да бъде нулирано.

5.10 Транскутанна електрическа стимулация на нерв (TENS)

TENS обикновено е противопоказна при пациенти с имплантирани електрически устройства. Импулсът с високо напрежение, доставен в тялото чрез модул за TENS, може да попречи на работата на имплантируемия импулсен генератор OPTIMIZER Smart IPG.

Ако все пак модулът за TENS се използва, електродите за TENS трябва да бъдат прикрепени възможно най-далече от имплантируемия импулсен генератор OPTIMIZER Smart IPG и неговите проводници. Наред с това, с цел ограничен път на тока, електродите за TENS трябва да бъдат поставени възможно най-близо един до друг. Периферният пулс на пациента трябва да бъде внимателно наблюдаван, докато се прилага TENS. Програмирането на имплантируемия импулсен генератор OPTIMIZER Smart IPG към режим на покой (OOO) като предпазна мярка намалява риска от нежелани ефекти.

5.11 Битови електроуреди

Битовите и търговските микровълнови фурни не влияят върху работата на имплантируемия импулсен генератор OPTIMIZER Smart IPG, при условие че са в добро състояние и се използват по предназначение. Дори микровълнова енергия от силно повредена микровълнова фурна, директно излъчвана върху имплантируемия импулсен генератор (IPG), не поврежда устройството, въпреки че функцията за сензиране може да бъде нарушена, което може евентуално да повлияе на доставянето на CCM™ сигнала.

Пациентите с имплантиран импулсен генератор OPTIMIZER Smart IPG обаче трябва да бъдат инструктирани да не използват и да не се доближават твърде много до индукционни котлони, тъй като това може да причини смущения.

Пациентите с имплантиран импулсен генератор OPTIMIZER Smart IPG трябва да бъдат инструктирани, че някои електрически самобръсначки, електрически инструменти и електрически запалителни системи, включително тези с двигатели с бензин, могат да причинят смущения. По принцип пациентите с имплантиран импулсен генератор OPTIMIZER Smart IPG могат да използват двигатели с бензин, при условие че предпазните капаци, кожуси и други предпазни устройства не са отстранени.

5.12 Системи против кражби в магазините/сканиращи системи за сигурност на летищата

Някои типове системи против кражби, например инсталираните на входовете/изходите на магазините, библиотеките и други съоръжения, както и системите за сигурност на летищата, могат да причинят смущения на имплантируемия импулсен генератор OPTIMIZER Smart IPG. Такива смущения най-често биха попречили на доставянето на CCM™ сигнал. Пациентите трябва да бъдат инструктирани да преминават през такива системи с нормален ход, т.е. да не забавят ход, докато преминават през тях. Преди да преминат през системите за сигурност на летищата, пациентите трябва да уведомят обслужващия персонал по сигурността, че имат имплант и трябва да представят своята ИД карта за имплант.

5.13 Промишлени машини

Високоволтови захранващи линии, електрически и дъгови заваръчни устройства, електрически топилни пещи и оборудване, генериращо енергия, могат да причинят смущения в работата на имплантируемия импулсен генератор OPTIMIZER Smart IPG. По тази причина потребителят трябва да вземе предвид силата на полетата и характеристиките на модулация на всички електромагнитни полета, на които са изложени пациентите на своите работни места или поради своя начин на живот. Пациентите трябва да бъдат специално предупредени за тези рискове или имплантируемият импулсен генератор OPTIMIZER Smart IPG трябва да се програмира така, че да се минимизира неговата податливост.

5.14 Предавателни устройства

Комуникационно оборудване, като например радио- и телевизионни предаватели (включително любителски радиопредаватели, микровълнови предаватели и CB радиопредаватели с усилватели на мощността), както и радарни предаватели, могат да причинят смущения в работата на имплантируемия импулсен генератор OPTIMIZER Smart IPG. По тази причина потребителят трябва да вземе предвид силата на полетата и характеристиките на модулация на всички електромагнитни полета, на които са изложени пациентите на своите работни места или поради своя начин на живот. Пациентите трябва да бъдат специално предупредени за тези рискове или имплантируемият импулсен генератор OPTIMIZER Smart IPG трябва да се програмира така, че да се минимизира неговата податливост.

5.15 Клетъчни и мобилни телефони

Клетъчните телефони и други мобилни телефони могат да повлияят на работата на имплантируемия импулсен генератор OPTIMIZER Smart IPG. Тези ефекти могат да бъдат причинени от радиочестотите, излъчвани от телефоните, или от магнитите на високоговорителите на телефоните. Потенциалните ефекти включват инхибиране на или неподходящо доставяне на CCM™ сигнал, ако телефонът е много близо (в рамките на 25 cm/10 in) до имплантируем импулсен генератор OPTIMIZER Smart IPG и съответните проводници. Поради голямото разнообразие от мобилни телефони, както и значителните физиологични разлики между пациентите, не е възможно да се изготвят общи приложими препоръки.

Като обща насока, пациентите с имплантиран импулсен генератор OPTIMIZER Smart IPG, които желаят да използват мобилен телефон, се препоръчва да държат телефона до ухото, което е от противоположната страна на тази на импланта. Пациентите не трябва да носят телефона в джоб до гърдите или на колан, на разстояние по-близо от 25 cm (10 in) от имплантирания импулсен генератор (IPG), защото някои телефони излъчват сигнали когато са включени дори ако не се използват.

В сравнение с по-малките клетъчни телефони, преносимите и мобилните (постоянна инсталация в автомобил или кораб) телефони обикновено предават при по-високи нива на мощност. За телефони с по-високи нива на мощност на предаване е препоръчително да се поддържа минимално отстояние от 50 cm (20 in) между антената и имплантирания импулсен генератор (IPG).

6. ПОТЕНЦИАЛНИ НЕЖЕЛАНИ ЕФЕКТИ

Примери за нежелани ефекти, които може да възникнат в резултат на хирургична процедура, са изброени по-долу в реда на тяхната клинична тежест:

1. Смърт
2. Аритмии (бради- или тахиаритмии, включително фибрилация)
3. Инсулт или TIA (Транзиторна исхемична атака)
4. Респираторна/дихателна недостатъчност
5. RA/RV перфорация (дясно предсърдие/дясна камера)
6. Кръвоизлив
7. Инфекция
8. Плеврален или перикарден излив
9. Пневмоторакс

Примери за допълнителни нежелани ефекти, потенциално възникващи вследствие на доставяне на CCM™ сигнал, са изброени в таблицата по-долу в реда на тяхната клинична тежест:

1. Анормална сърдечна функция
2. Предсърдни и камерни тахиаритмии
3. Предсърдни и камерни брадиаритмии
4. Влошаваща се сърдечна недостатъчност
5. Увреда на миокардната тъкан
6. Болки в гърдите

7. ИМПЛАНТИРАНЕ НА УСТРОЙСТВО

7.1 Общи съображения

По принцип имплантируемият импулсен генератор OPTIMIZER Smart IPG се имплантира в десния пекторален регион. За предпочитане е субклавиален венозен достъп вместо достъп чрез аксиларната или цефалната вена, защото трябва да бъдат въведени общо два интракардиални проводника. Опционален предсърден проводник може да бъде позициониран в дясното предсърдно ухо (RAA). Два деснокамерни проводника се поставят за доставяне на CCM™ сигнал, единият от тях за предпочитане в антериорна септална позиция, а другият в постериорна септална позиция, приблизително по средата между основата и върха. Поставянето на двата проводника в антериорна или постериорна септална позиция е приемлива алтернатива, при условие че проводниците са разделени с поне 2 cm. При пациенти, които имат имплантируем кардиовертер-дефибрилатор (ICD), трябва да се гарантира, че има адекватно отделяне между CCM™ проводници и проводници на ICD.

Предупреждение: Избягвайте субклавиално притискане, като поставяте проводника правилно. Пациентите трябва да се наблюдават внимателно след процедурата на имплантиране.

Предупреждение: Бъдете внимателни, когато поставяте проводниците, за да избегнете подуване на стероидната тапа или формиране на кръвен съсирек, което може да попречи на прибирането на спиралата.

Предупреждение: Важно е да избягвате продължителна манипулация на проводниците и катетрите във венозната система, което може да доведе до венозна тромбоза.

Предупреждение: По време на имплантиране с проводниците и катетрите трябва да се борави много внимателно, за да се избегне перфорация на стената на дясната камера. Направете рентгеново изследване, ехокардиография и извличане на данни от устройството след имплантирането, за да проверите за перфорации дори при липса на съответни симптоми.

Предупреждение: За да предотвратите съдово нараняване и кръвоизлив, бъдете много внимателни, когато въвеждате катетри и проводници в артериите и вените.

7.2 Отваряне на стерилната(ите) опаковка(и) на проводника(ците)

Прегледайте визуално опаковките на проводниците, преди да ги отворите за имплантиране. Следвайте инструкциите, предоставени от производителя на проводника. Освен ако не е посочено друго от производителя на проводника, процедирайте с всяка стерилна опаковка, както следва:

- Отворете кутията за съхранение извън стерилното поле и отстранете TYVEK/PET тавата.
- Чрез предоставеното езиче отлепете TYVEK от <u>външната</u> PET тава, като внимавате да не докосвате вътрешната стерилна опаковка.
- С помощта на стриктен стерилен метод отворете вътрешния стерилен блистер и го оставете така, че да е достъпен за операционната сестра. При вдлъбнатината до езичето вътрешният TYVEK/PET контейнер може да бъде отстранен от външната тава с помощта на форцепс.
- Отлепете вътрешния капак, като започнете с предоставеното езиче за отлепяне.
- Отстранете проводника от вътрешната опаковка и го поставете върху стерилна повърхност без власинки.

7.3 Отваряне на стерилната опаковка на OPTIMIZER Smart IPG

Имплантируемият импулсен генератор OPTIMIZER Smart IPG се доставя в кутия за съхранение, която съдържа комплект документация и стерилната опаковка, стерилизирана с газ етиленов оксид. Стерилната опаковка се състои от външен TYVEK/PET блистер, съдържащ вътрешен TYVEK/PET блистер. Прегледайте визуално опаковката <u>преди</u> отварянето й за процедурата за имплантиране. Моля, свържете се с представител на Impulse Dynamics, ако опаковката или запечатването са повредени. Пакетът на вътрешния блистер съдържа:

- Един (1) имплантируем импулсен генератор OPTIMIZER Smart IPG
- Един (1) динамометричен ключ Allen №2 (11 oz-in = 77,68 mNm)
- Една (1) тапа за порт

Отворете кутията за съхранение извън стерилното поле и отстранете TYVEK/PET подложката. За да отворите стерилната опаковка, процедирайте, както следва:

- Като започнете от предоставеното езиче, отлепете TYVEK от <u>външната</u> PET подложка, като внимавате да не докосвате стерилната вътрешна опаковка.

- Използвайки стриктен стерилен метод, поставете вътрешния стерилен блистер така, че да е достъпен за операционната сестра. Вътрешният TYVEK/PET контейнер може да бъде отстранен от външната тава с помощта на форцепс, въведен при вдлъбнатината до езичето.
- Отлепете вътрешния капак, като започнете с предоставеното езиче.
- Отстранете имплантируемия импулсен генератор OPTIMIZER Smart IPG и принадлежностите.

7.4 Проверка на поставянето на проводника

Забележка: Палката на системата на програматора OMNI II (със софтуер OMNI Smart Software) не е стерилна и не може да бъде стерилизирана. Палката на програматора трябва да бъде поставена в стерилно покривало, преди да бъде въведена в стерилното поле.

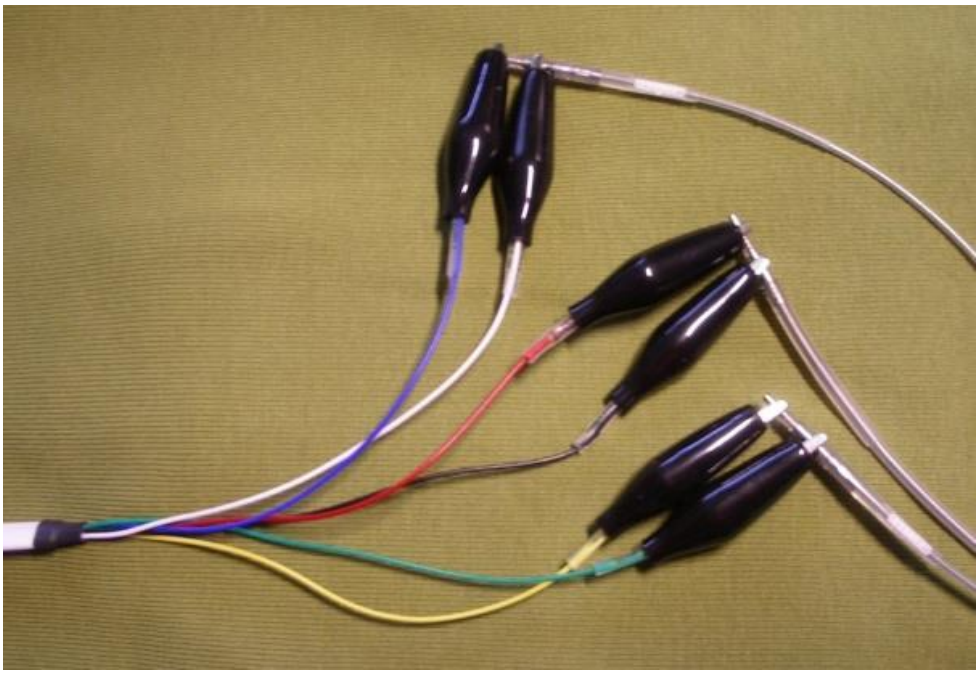
Поставете палката на програматора над имплантируемия импулсен генератор (IPG). Помолете лицето, което работи с програматора (извън стерилното поле), да измери импедансите на проводниците и да се увери, че са подходящи.

Забележка: Всяко значително отклонение на импеданса на проводник при последваща проверка може да е признак за изместване на проводника или индикация за друг проблем, изискващ допълнително проучване.

7.4.1 Използване на удължителния кабел за проводника и тестовото устройство OPTIMIZER

- С помощта на стриктен стерилен метод отворете стерилната опаковка на удължителния кабел за проводник (LEC) и го поставете така, че да е достъпен за операционната сестра.
- Помолете операционната сестра/лицето в стерилното поле да подаде сивия LEMO конектор на поддържащия техник извън стерилното поле.
- Конекторът LEMO трябва да бъде свързан към IS-1 адаптерния кабел на тестовото устройство OPTIMIZER.
- Лице в стерилното поле трябва да свърже щипките тип „алигатор“ на LEC към имплантираните проводници, използвайки следното описание:
    - Свържете проводника, имплантиран като RV lead (RV проводник), към щипката тип „алигатор“ с ЧЕРВЕНО (връх) и ЧЕРНО (пръстен) цветово обозначение.
    - Свържете проводника, имплантиран като LS lead (LS проводник), към щипката тип „алигатор“ с ЖЪЛТО (връх) и ЗЕЛЕНО (пръстен) цветово обозначение.

- Ако ще се използва предсърден проводник, свържете проводника, имплантиран като RA lead (RA проводник), към щипката тип „алигатор“ със СИНЬО (връх) и БЯЛО (пръстен) цветово обозначение.



Фигура 3: Щипки тип „алигатор“ на удължителния кабел за проводници, свързани към проводниците

- Поддържащият техник би трябвало да може да извлече данни от тестовото устройство OPTIMIZER и да види маркерите на всичките 2 (3) имплантирани проводника.

Забележка: Окончателното решение относно това кой проводник трябва да бъде определен като RV или LS, трябва да се основава на това за кой проводник се наблюдава, че сензира електрическия сигнал от камерата по-рано. По принцип RV проводникът трябва да разпознава сигнала от камерата по-рано от LS проводника.

- Помолете лицето, работещо с програматора (извън стерилното поле) да постави палката на програматора над тестовото устройство OPTIMIZER и да извлече данни от него.
- Измерете стойностите за сензиране на проводника и проверете дали са подходящи.
- Настройте стойностите за сензиране на всеки проводник, докато бъде постигнато постоянно разпознаване на сърдечни електрически сигнали, и след това стартирайте терапия с модулиране на сърдечния контрактилитет с намалена амплитуда от 5,0 V.
- Измерете импедансите на проводниците и проверете дали са в рамките на очакваните стойности.

Забележка: Всяко значително отклонение в стойностите за сензиране и импеданса на проводник при последваща проверка може да е признак на изместване на проводника или индикация за друг проблем, изискващ допълнително проучване.

- Попитайте пациента дали чувства нещо, докато тестовото устройство OPTIMIZER доставя терапия с модулиране на сърдечния контрактилитет. Ако пациентът не съобщава да чувства нещо, повишете CCM™ амплитудата до 7,5 V и повторете проверката за усещане.
- Ако пациентът съобщи, че чувства дискомфорт или някакъв друг вид усещане, идентифицирайте проводника, който го причинява, като дезактивирате доставянето на CCM™ към канала V. Ако това няма ефект, активирайте отново канала V и дезактивирайте канала LS. Ако е възможно, проводникът, причиняващ усещанията, трябва да бъде преместен, за да може терапията с модулиране на сърдечния контрактилитет да бъде доставяна при максималната амплитуда.
- След като проводниците бъдат поставени на място, LEC може да бъде изключен от проводниците. Закрепете всеки проводник към съответната втулка за фиксиране на проводник. Почистете тялото на проводника със стерилен физиологичен разтвор, преди да закрепите фиксиращата втулка към проводника. Закрепете фиксиращата втулка с две неабсорбируеми лигатури и затегнете внимателно – **Не затягайте прекомерно**.

7.4.2 Без използване на удължителния кабел за проводник

Забележка: Палката на системата на програматора OMNI II (със софтуер OMNI Smart Software) не е стерилна и <u>не може да бъде стерилизирана</u>. Палката на програматора трябва да бъде поставена в стерилно покривало, преди да бъде въведена в стерилното поле.

- Свържете имплантираните проводници към имплантируемия импулсен генератор OPTIMIZER Smart IPG (вижте 7.5 за подробности).
- Поставете палката на програматора над имплантируемия импулсен генератор (IPG).
- Помолете лицето, което работи с програматора (извън стерилното поле), да направи следното:
  - Измерване на стойностите за сензиране на проводника и проверка дали са подходящи.

- Настройте стойностите за сензиране на всеки проводник, докато бъде постигнато постоянно разпознаване на сърдечни електрически сигнали, и след това стартирайте терапия с модулиране на сърдечния контрактилитет с намалена амплитуда от 5,0 V.
- Измерете импедансите на проводниците и проверете дали са в рамките на очакваните стойности.

Забележка: Всяко значително отклонение в стойностите за сензиране и импеданса на проводник при последваща проверка може да е признак на изместване на проводника или индикация за друг проблем, изискващ допълнително проучване.

- Попитайте пациента дали чувства нещо, докато тестовото устройство OPTIMIZER доставя терапия с модулиране на сърдечния контрактилитет. Ако пациентът не съобщава да чувства нещо, повишете CCM™ амплитудата до 7,5 V и повторете проверката за усещане.
- Ако пациентът съобщи, че чувства дискомфорт или някакъв друг вид усещане, идентифицирайте проводника, който го причинява, като дезактивирате доставянето на CCM™ към канала V. Ако това няма ефект, активирайте отново канала V и дезактивирайте канала LS. Ако е възможно, проводникът, причиняващ усещанията, трябва да бъде преместен, за да може терапията с модулиране на сърдечния контрактилитет да бъде доставяна при максималната амплитуда.
- След като проводниците бъдат поставени на място, закрепете всеки проводник към съответната втулка за фиксиране на проводник. Почистете тялото на проводника със стерилен физиологичен разтвор, преди да закрепите фиксиращата втулка към проводника. Закрепете фиксиращата втулка с две неабсорбируеми лигатури и затегнете внимателно – **Не затягайте прекомерно**.

7.5 Свързване на имплантираните проводници към имплантируемия импулсен генератор OPTIMIZER Smart IPG

Важни съображения:

- Когато затягате или разхлабвате стопорните винтове, винаги въвеждайте върха на динамометричния ключ докрай и подравнен към стопорния винт. Не въвеждайте динамометричния ключ в стопорния винт под ъгъл.

- Преди да въведете IS-1-BI конекторите на проводници, уверете се визуално, че никой от стопорните винтове не се подава в никоя от кухините на колектора на имплантируемия импулсен генератор (IPG) (моля, вижте диаграмата на IPG). Изтеглете назад всеки стопорен винт, който се подава отвъд стената в кухината на колектора, като го завъртите с динамометричния ключ Allen обратно на часовниковата стрелка. Завъртете стопорния винт толкова, че върхът му вече да не е в кухината на колектора. Не отвинтвайте стопорния винт изцяло навън от блока с терминали.
- При никакви обстоятелства не трябва елементи, различни от конекторите на имплантируемите проводници (или тапа за порт), да бъдат въвеждани в порта на конекторния терминал на имплантируемия импулсен генератор (IPG).

Забележка: При условие че конекторите са правилно монтирани, силата на задържане на конекторите в терминалите е поне 10 N.

Почистете щифтовете на проводниците със стерилна дестилирана вода (ако използвате физиологичен разтвор, след това забършете щифтовете до сухо с хирургична марля) и вкарайте докрай всеки щифт в съответния конекторен терминал на имплантируемия импулсен генератор (IPG). Проверете дали мъжките наконечници на щифтовете на проводниците са въведени отвъд съответните терминали за връх на проводник.

Забележка: Преди да затегнете стопорните винтове, моля, уверете се, че конекторният щифт на всеки проводник е изцяло въведен в съответния конекторен терминал на имплантируемия импулсен генератор OPTIMIZER Smart IPG.

Затегнете стопорните винтове, като използвате стерилния динамометричен ключ №2 Allen, включен в комплекта на имплантируемия импулсен генератор (IPG). Завъртете динамометричния ключ по часовниковата стрелка, докато чуете/усетите отчетливо щракване. Тази функция предотвратява прекомерно затягане на стопорния винт. Внимателно дръпнете компенсатора на огъване на всеки проводник, за да се уверите, че проводниците са стабилно фиксирани към терминала. Накрая затегнете стопорните винтове, фиксирайки контакта между пръстените на щифтовете и съответните части на блока с терминали.

Забележка: Ако няма да се използва предсърден проводник с имплантируемия импулсен генератор OPTIMIZER Smart IPG, поставете тапата за порт, предоставена в комплекта на имплантируемия импулсен генератор OPTIMIZER Smart IPG, в порта „A“ на IPG и внимателно затегнете само пръстеновидния стопорен винт. Изпъкващата част на тапата за порт може да бъде скъсена, но е препоръчително да се остави поне 1 cm дължина на изпъкващата част от имплантируемия импулсен генератор (IPG), за да се улесни бъдещото отстраняване на тапата за порт, ако се наложи свързване на предсърден сензиращ проводник.

Предупреждение: НЕ затягайте стопорния винт на върха, в противен случай може да възникне повреда на тапата за порт!

Забележка: Алтернативно, всеки достъпен в търговската мрежа биполярен IS-1 щифт за порт може да се използва за запушване на предсърдния порт на имплантируемия импулсен генератор OPTIMIZER Smart IPG.

7.6 Дисекция на джоба за имплантируем импулсен генератор (IPG)

Тъпа дисекция директно върху фасцията е предпочитаният метод за създаване на джоб, който трябва да е толкова голям, че да се вмести имплантируемият импулсен генератор (IPG) и всички навити части от излишната дължина на проводника.

Забележка: При дисекция на джоба, моля, имайте предвид, че за да е възможно зареждане, разстоянието между палката за зареждане и имплантируемия импулсен генератор OPTIMIZER Smart IPG не трябва да надвишава 4 cm (1,5 in).

7.7 Поставяне на имплантируемия импулсен генератор OPTIMIZER Smart IPG и затваряне на джоба

Поставете имплантируемия импулсен генератор OPTIMIZER Smart IPG в подкожния джоб. Въпреки че имплантируемият импулсен генератор OPTIMIZER Smart IPG теоретично позволява извличане на данни и зареждане във всяка позиция, предпочитаната позиция за поставяне е така, че надписите да са ориентирани напред, което осигурява най-добра връзка между намотката за зареждане в колектора и зарядното устройство OPTIMIZER Mini Charger.

Препоръчителната максимална дълбочина на имплантиране за правилно извличане на данни и зареждане на устройството е не повече от 2,5 cm. Навийте излишната дължина на проводника и поставете навитата част около имплантируемия импулсен генератор (IPG) или в джоба под устройството. Уверете се, че проводниците образуват най-много плавна извивка там, където излизат от конекторния терминал на имплантируемия импулсен генератор (IPG) и че не са подложени на опън или обтягане. Прикрепете имплантируемия импулсен генератор (IPG) към фасцията с неабсорбируем конец и затворете джоба.

Трябва да се направят радиографии след имплантирането на устройството, за да се изключи пневмоторакс, дори ако няма симптоми. Наред с това правилната функция на устройството трябва да бъде проверена чрез извличане на данни от устройството, което може да разпознае също и изместване на проводника. След това пациентите трябва да получат стандартна следоперативна грижа за минимум 24 часа, преди да бъдат изписани. Употребата на лекарства за облекчаване на болката трябва да бъде сведена до минимум.

Забележка: Ако пациентът има имплантиран и кардиовертер-дефибрилатор (ICD), трябва да се извърши тестване на взаимодействието със съпътстващото устройство (вижте Приложение III).

8. ЕКСПЛАНТИРАНЕ/ПОДМЯНА НА УСТРОЙСТВОТО

Трябва да се приложи специално внимание при отваряне на джоба на IPG, за да не се повредят проводниците, имплантирани с имплантируемия импулсен генератор OPTIMIZER Smart IPG. След като имплантируемия импулсен генератор (IPG) бъде изваден от джоба, стопорните винтове могат да бъдат разхлабени с помощта на стерилен динамометричен ключ №2 Allen. Като държите имплантируемия импулсен генератор (IPG) в една ръка, хванете всеки силиконов конектор на проводник между палеца и показалеца си. Издърпайте конекторите на проводниците от терминала чрез внимателно прилагане на постоянен опън. Хващането на щифтовете със стерилен тампон може да помогне при издърпването. Никога не издърпвайте самото тяло на проводника, тъй като това може да повреди проводниците и да причини неизправност.

Забележка:

- Когато затягате или разхлабвате стопорен винт, винаги въвеждайте върха на динамометричния ключ докрай и подравнен към стопорния винт. Не въвеждайте динамометричния ключ в стопорния винт под ъгъл.
- Преди да въведете IS-1-BI конекторите на проводници, уверете се визуално, че никой от стопорните винтове не се подава в никоя от кухините на колектора на имплантируемия импулсен генератор (IPG). Изтеглете назад всеки стопорен винт, който се подава отвъд стената в кухината на колектора, като го завъртите обратно на часовниковата стрелка с динамометричен ключ Allen. Завъртете стопорния винт толкова, че върхът му вече да не е в кухината на колектора. Не отвинтвайте стопорния винт изцяло навън от блока с терминали.

Почистете щифтовете на проводниците със стерилна дестилирана вода (ако използвате физиологичен разтвор, след това забършете щифтовете до сухо с хирургична марля) и вкарайте докрай щифта в съответния конекторен терминал на имплантируемия импулсен генератор OPTIMIZER Smart IPG. Проверете дали върховете на щифтовете на проводниците са въведени отвъд съответните терминали за връх на проводник. Затегнете стопорните винтове, като използвате стерилния динамометричен ключ №2, включен в комплекта OPTIMIZER Smart. Завъртете динамометричния ключ Allen по часовниковата стрелка, докато чуете или усетите отчетливо щракване, което предотвратява прилагане на прекомерен въртящ момент върху стопорния винт. Внимателно дръпнете компенсатора на огъване на всеки проводник, за да се уверите, че проводниците са стабилно фиксирани към терминала. Накрая затегнете стопорните винтове, фиксирайки контакта между пръстените на щифтовете и съответните части на блока с терминали.

Не забравяйте да проверите визуално дали изолацията на проводника е непокътната, когато подменяте имплантируемия импулсен генератор OPTIMIZER Smart IPG. На този етап импедансите и праговете на сензиране също трябва да бъдат оценени с PSA (анализатор за пейсмейкър).

Когато имплантируемият импулсен генератор OPTIMIZER Smart IPG се експлантира и не се подмени, оставащите имплантирани проводници трябва да бъдат запушени, след като бъдат изключени от IPG.

Всички експлантирани импулсни генератори OPTIMIZER Smart IPG трябва да бъдат върнати на Impulse Dynamics за тестване и анализ, който може да предостави ценна информация за подобряване на качеството и надеждността на устройството.

Предупреждение: Никога не изгаряйте имплантируемия импулсен генератор OPTIMIZER Smart IPG. IPG трябва да бъде експлантиран преди починалият пациент да бъде кремиран.

Предупреждение: Имплантируемите части не трябва да се използват повторно, ако са били имплантирани на друг пациент.

9. ИМПЛАНТИРУЕМ ИМПУЛСЕН ГЕНЕРАТОР OPTIMIZER SMART IPG: ФУНКЦИИ И ОПЦИИ ЗА ПРОГРАМИРАНЕ

9.1 Работни режими

Имплантируемият импулсен генератор OPTIMIZER Smart IPG има три работни режима:

- Standby (OOO) (Покой): Устройството е в режим на покой. Не се сензират събития и не се доставят поредици от CCM™ сигнали.
- Active ODO-LS-CCM (Активен ODO-LS-CCM): Устройството сензира предсърдни събития, камерни събития и събития на локално сензиране и може да доставя CCM™ сигнали.
- Active OVO-LS-CCM (Активен OVO-LS-CCM): Устройството сензира камерни събития и събития на локално сензиране и може да доставя CCM™ сигнали без нужда от разпознаване на събития на предсърдно сензиране.

9.2 Статус CCM Off (CCM Изкл.)

При определени условия, които са описани по-долу, имплантируемият импулсен генератор OPTIMIZER Smart IPG се настройва към специален статус Off (Изкл.).

- **Permanent Off** (Постоянно Изкл.): В това състояние имплантируемият импулсен генератор OPTIMIZER Smart IPG не доставя CCM™ сигнали, въпреки че сензира и класифицира сърдечните събития. Това състояние може да се променя само чрез използване на приложението OMNI Smart на програматора за препрограмиране на имплантируемия импулсен генератор OPTIMIZER Smart IPG под надзора на лекар. Пациентът или лекарят могат принудително да поставят имплантируемия импулсен генератор OPTIMIZER Smart IPG в състояние **Permanent Off** (Постоянно Изкл.), като поставят магнит над мястото на имплантиране на импулсния генератор OPTIMIZER Smart IPG и го задържат съвсем близо до устройството за поне два сърдечни цикъла (2 – 3 секунди).

  Забележка: Това състояние **Permanent Off** (Постоянно Изкл.) се поддържа дори след отстраняване на магнита от мястото на импланта.

- **DOWN** (БЕЗДЕЙСТВИЕ): В това състояние имплантируемият импулсен генератор OPTIMIZER Smart IPG не доставя CCM™ сигнали и не сензира сърдечни събития. Връщане в това състояние може да бъде постигнато само чрез нулиране на имплантируемия импулсен генератор OPTIMIZER Smart IPG чрез приложението OMNI Smart на програматора под надзора на лекар. При малко вероятния случай на непостоянна работа на логическите вериги на системата, имплантируемият импулсен генератор OPTIMIZER Smart IPG автоматично ще активира състоянието **DOWN** (БЕЗДЕЙСТВИЕ).

9.3 A/V Sensing (A/V сензиране)

Чрез проводници, имплантирани в сърцето, имплантируемият импулсен генератор OPTIMIZER Smart IPG може да сензира, разпознава и анализира активност под формата на електрически сигнали, генерирани от сърцето, например събития на електрическа деполяризация, които възникват по време на сърдечния цикъл. Контролерът и веригата за генериране на сигнал на имплантируемия импулсен генератор OPTIMIZER Smart IPG са програмирани да получават сигналите, разпознати от електродите и веригата за сензиране, и въз основа на разпознатия сигнал да анализират техните характеристики (включително например магнитуд и тайминг) и да определят дали да се задейства доставяне на CCM™ сигнал, както и кога да се достави CCM™ сигналът.

Забележка: Настройките на предсърдния (A) параметър са активни само когато имплантируемият импулсен генератор OPTIMIZER Smart IPG е в режим Active ODO-LS-CCM (Активен ODO-LS-CCM).

9.3.1 Проводници за A/V сензиране

Събитията в дясната част на сърцето се разпознават чрез два проводника за сензиране:

- **A lead** (Проводник A): проводник, позициониран в дясното предсърдие (A)
- **V lead** (Проводник V): проводник, позициониран в дясната камера (V)

9.3.2 Параметри за A/V сензиране

A и V поляритетът и чувствителността са параметрите, определящи как събитията в дясната част на сърцето се сензират.

- **Sensitivity** (Чувствителност): С приложението OMNI Smart на програматора предсърдната чувствителност може да бъде настроена към всяка от 13-те стойности между 0,1 mV и 5,0 mV, а камерната чувствителност – към всяка от 18-те стойности между 0,1 mV и 10,0 mV.

  Забележка: Когато имплантируемият импулсен генератор OPTIMIZER Smart IPG е в режим Active OVO-LS-CCM (Активен OVO-LS-CCM), минималната допустима настройка за камерната чувствителност е 1,0 mV.

- **Polarity** (Поляритет): За конфигуриране на A и V сензиране имплантируемият импулсен генератор OPTIMIZER Smart IPG предоставя следните опции:
  - **Bipolar** (Биполярно): Сензира се сигналът между „върха“ (дистален електрод) и „пръстена“ (проксимален електрод) на биполярен проводник.
  - **Unipolar** (Униполярно): Сензира се сигналът между върха на проводника (дистален електрод) и корпуса на имплантируемия импулсен генератор OPTIMIZER Smart IPG.

9.3.3 Refractory Period (Рефрактерен период)

Рефрактерният период е времевите интервали, когато имплантируемият импулсен генератор OPTIMIZER Smart IPG не разпознава входни събития. Рефрактерният период е приложим за сензирането на дясната част на сърцето:

- **Refractory** (Рефрактерен): Сигналите, сензирани в този период, след предсърдно или камерно събитие не се регистрират като предсърдни или камерни събития. С приложението OMNI Smart на програматора A/V рефрактерният период може да бъде настроен към стойности между 148 ms и 453 ms през стъпка от 8 ms.

9.4 Опции за доставяне на CCM™

Имплантируемият импулсен генератор OPTIMIZER Smart IPG има три опции за планиране на CCM™ доставяне:

- **CCM OFF** (CCM ИЗКЛ.): Не се доставя CCM™ сигнал.
- **Timed** (Във времеви период): Устройството е програмирано да доставя терапия с модулиране на сърдечния контрактилитет в рамките на определен времеви период между Start Time (Начален час) (по подразбиране: 0:00) и End Time (Краен час) (по подразбиране: 23:59) за продължителността, посочена в ON Time (Време за Вкл.) (по подразбиране: 1 h), и със спиране на пауза за количеството време, посочено в OFF Time (Време за Изкл.) (по подразбиране: 2 h 25 m). Настройката по подразбиране за доставяне на терапия с модулиране на сърдечния контрактилитет е 7 часа на ден.

  Забележка: Фаза ON (Вкл.) се стартира след всеки процес на зареждане. Таймерът ще възобнови нормалната програма при следващия час на полунощ.
- **Continuous** (Непрекъснато): Непрекъснато доставяне на CCM™ сигнал (само с цел тестване).

9.5 Доставяне на CCM™ сигнал

Този раздел описва как имплантируемият импулсен генератор OPTIMIZER Smart IPG доставя CCM™ сигнали до сърцето.

9.5.1 Канали

CCM™ сигналите могат да бъдат доставяни или чрез един от каналите по-долу, или чрез комбинация от тези канали:

- **V lead (Проводник V)**
- **LS lead (Проводник LS)**

9.5.2 Параметри за CCM™ сигнал

CCM™ сигналът е поредица от импулси, състояща се от програмируем брой последователни импулси, всеки с две фази на противоположен поляритет и програмируема продължителност.

- **Number of Pulses** (Брой импулси): С приложението OMNI Smart на програматора броят импулси може да бъде настроен към 1, 2 или 3.
- **Delay** (Закъснение): Доставянето на CCM™ сигнал се задейства от събитието на локално сензиране (Local Sense). Параметърът за закъснение (интервал на свързване) е времевият интервал между водещия край на тригериращото събитие Local Sense (Локално сензиране) и началото на доставяне на поредица от CCM™ импулси. С приложението OMNI Smart на програматора параметърът за закъснение може да бъде настроен към стойности между 3 ms и 140 ms през стъпка от 1 ms.

  Забележка: Когато имплантируемият импулсен генератор OPTIMIZER Smart IPG е в режим Active OVO-LS-CCM (Активен OVO-LS-CCM), максималната допустима настройка за този параметър е 45 ms.
- **Amplitude** (Амплитуда): Това е първоначалното напрежение на CCM™ сигнала. С приложението OMNI Smart на програматора амплитудата може да бъде настроена към стойности между 4,0 V и 7,5 V през стъпка от 0,5 V.
- **Phase Duration** (Продължителност на фаза): Продължителността на фазата на импулсите, съставляващи CCM™ сигнала, може да бъде програмирана чрез приложението OMNI Smart на програматора към една от 4 възможни стойности между 5,14 ms и 6,60 ms. Продължителността на двете фази автоматично се настройва към еднакви стойности.

- **Phase Polarity** (Поляритет на фаза): Поляритетът на фазата на импулсите, съставляващи CCM™ сигнала, може да бъде програмиран чрез приложението OMNI Smart на програматора към Positive (Положителен) или Negative (Отрицателен). Когато поляритетът на PHASE 1 (ФАЗА 1) е настроен към една стойност, поляритетът на PHASE 2 (ФАЗА 2) автоматично се настройва към противоположната стойност.

9.5.3 Balancing Phase (Балансираща фаза)

Доставянето на всяка поредица от CCM™ импулси завършва с балансираща фаза, която разрежда всякаква остатъчна поляризация при контактната зона електрод/тъкан. Балансирането се извършва чрез свързване накъсо на каналите, използвани за доставяне на CCM™ сигнал за период от 40 ms.

9.5.4 Взаимодействие на параметри

За да се избегне разпознаване на фалшиво събитие, CCM™ сигналът трябва да бъде доставян изцяло в рефрактерния период на дясното предсърдие и дясната камера. Преди края на тези рефрактерни периоди се активира 86 ms дълъг прозорец за шум, за да се разпознаят външни смущения. Затова доставянето на CCM™ сигнал трябва да бъде завършено, преди да бъде отворен прозорецът за шум. Това се извършва със следното ограничение:

- *Сумата от стойностите на Alert Start (Старт на предупреждение), Alert Width (Ширина на предупреждение), CCM Delay (CCM закъснение) и CCM Train Total Duration (Обща продължителност на CCM поредица) трябва да е по-малка от по-ниската от следните две стойности: рефрактерен период на дясното предсърдие, рефрактерен период на дясната камера минус 86 ms.*

Ако каналът V се използва за доставяне на CCM™ сигнал, балансиращата фаза също така трябва да бъде завършена, преди да стартира прозорецът за шум. Това може да бъде гарантирано чрез следното ограничение:

- *Ако се използва канал V за доставяне на CCM™ сигнал, сумата от стойностите на Alert Start (Старт на предупреждение), Alert Width (Ширина на предупреждение), CCM Delay (Закъснение на CCM), CCM™ Train Total Duration (Обща продължителност на CCM™ поредица) и балансираща фаза (40 ms) трябва да е по-малка от по-ниската от следните две стойности: рефрактерен период на дясно предсърдие, рефрактерен период на дясна камера минус 86 ms.*

Времето на Alert Start (Старт на предупреждение) се отнася за събитие на дясната камера. Така, ако стойността на Alert Start (Старт на предупреждение) е отрицателна и ако събитие на локално сензиране е разпознато по време на AV интервал, ще трябва да възникне събитие на дясната камера и да бъде разпознато, преди устройството да може да определи дали събитието попада в прозореца за предупреждение. Това означава, че имплантируемият импулсен генератор OPTIMIZER Smart IPG не може да доставя CCM™ сигнал преди възникване на събитие на дясната камера. Това се поддържа чрез следното ограничение:

- *Сумата от Alert Start (Старт на предупреждение) и CCM Delay (Закъснение на CCM) трябва да е равна на или по-голяма от 3 ms.*

9.6 Параметри на инхибиране на CCM™

Чрез анализиране на поредицата от сензирани сърдечни събития, въз основа на тяхната последователност и техния временен ред, имплантируемият импулсен генератор OPTIMIZER Smart IPG „решава“ за всяко сърдечно действие дали да достави CCM™ сигнали или не.

9.6.1 Брой съкращения за CCM™ инхибиране

За периода, когато доставянето на CCM™ сигнал е инхибирано, потребителят може да програмира броя съкращения, за които доставянето на CCM™ сигнал ще продължи да бъде инхибирано след първоначалното инхибиращо събитие. С приложението OMNI Smart на програматора общият брой инхибирани съкращения може да бъде настроен към всяка стойност между 1 и 16. Това означава, че доставянето на CCM™ може да бъде инхибирано за от николко до 15 допълнителни съкращения отвъд съкращението, водещо до първоначалното инхибиращо събитие.

Моля, имайте предвид, че този брой инхибирани цикли се прилага за най-скорошното събитие, водещо до инхибиране на сигнал, т.е. ново инхибиращо състояние, възникващо по време на период от вече инхибирано доставяне на CCM™ сигнал, ще стартира нов период на инхибиране.

9.6.2 Състояния, причиняващи инхибиране

Следните събития се сензират и разпознават от имплантируемия импулсен генератор OPTIMIZER Smart IPG, докато е в състояние **Active** (Активно). Тези събития също така се въвеждат в набора от статистически данни и те принадлежат към събитията на предаван маркер. Когато доставянето на CCM™ поредица е включено, такива събития инхибират доставянето на CCM™ сигнал.

- **Short AV** (Кратък AV): Интервали между предсърдно и камерно събитие се считат за Short AV (Кратък AV), ако попадат под програмиран праг. С приложението OMNI Smart на програматора прагът на Short AV (Кратък AV) може да бъде настроен към една от 49 възможни стойности между 23 ms и 398 ms. Доставянето на CCM™ сигнал *винаги се инхибира*, ако е разпознато състояние на Short AV (Кратък AV).

Забележка: Този параметър е активен само когато имплантируемият импулсен генератор OPTIMIZER Smart IPG е в режим Active ODO-LS-CCM (Активен ODO-LS-CCM).

- **Long AV** (Дълъг AV): Интервали между предсърдно и камерно събитие се считат за Long AV (Дълъг AV), ако надвишават програмиран праг. С приложението OMNI Smart на програматора прагът на Long AV (Дълъг AV) може да бъде настроен към една от 49 възможни стойности между 23 ms и 398 ms. Доставянето на CCM™ сигнал *винаги се инхибира*, ако е разпознато състояние на Long AV (Дълъг AV).

  Забележка: Този параметър е активен само когато имплантируемият импулсен генератор OPTIMIZER Smart IPG е в режим Active ODO-LS-CCM (Активен ODO-LS-CCM).

- **Atrial Tachycardia** (Предсърдна тахикардия): Всяка предсърдна честота, надвишаваща определен праг, се счита за предсърдна тахикардия. С приложението OMNI Smart на програматора честотата на прага на предсърдна тахикардия може да бъде настроена към една от 51 възможни стойности между 62 bpm и 179 bpm. Доставянето на CCM™ сигнал *винаги се инхибира*, когато бъде разпозната предсърдна тахикардия.

  Забележка: Този параметър е активен само когато имплантируемият импулсен генератор OPTIMIZER Smart IPG е в режим Active ODO-LS-CCM (Активен ODO-LS-CCM).

- **Premature Ventricular Contractions (PVC)** (Преждевременни камерни съкращения): Сензирано деснокамерно събитие се счита за PVC, ако е предшествано от друго деснокамерно сензирано събитие без промеждутъчно предсърдно сензирано събитие. Доставянето на CCM™ сигнал се *инхибира всеки път*, когато е разпознато състояние на PVC.

  Забележка: Този параметър е активен само когато имплантируемият импулсен генератор OPTIMIZER Smart IPG е в режим Active ODO-LS-CCM (Активен ODO-LS-CCM).

- **LS Out of Alert** (LS извън предупреждение): Събитие на локално сензиране, разпознато след края на прозореца Local Sense Alert (Предупреждение за локално сензиране) тригерира състояние LS Out of Alert (LS извън предупреждение). Прозорецът Local Sense Alert (Предупреждение за локално сензиране) е времевият интервал, през който водещият край на валидни LS събития тригерира доставяне на CCM™ сигнал. Как се програмира това е описано в раздел 9.8.1.

- **Ventricular Tachycardia (VT)** (Камерна тахикардия): Всяка камерна честота, надвишаваща определен праг, се счита за камерна тахикардия. С приложението OMNI Smart на програматора честотата на прага на камерна тахикардия може да бъде настроена към една от 19 възможни стойности между 62 bpm и 110 bpm. Доставянето на CCM™ сигнал *винаги се инхибира*, когато бъде разпозната камерна тахикардия.

  Забележка: Този параметър е активен само когато имплантируемият импулсен генератор OPTIMIZER Smart IPG е в режим Active OVO-LS-CCM (Активен OVO-LS-CCM).

- **Предсърден и камерен шум**: Въпреки различните методи за разпознаване и филтриране на сигнали на шум, внедрени в имплантируемия импулсен генератор OPTIMIZER Smart IPG, шумът от мощни електромагнитни източници (напр. от преносими телефони, радиопредаватели и др), както и шумът от физиологични събития (напр. миопотенциали и др.), може да смущава разпознаването на сърдечни събития.

  Всеки път, когато бъдат разпознати сигнали с по-висока честота (над 11,6 Hz) в предсърдния или камерния канал, логическата схема на имплантируемия импулсен генератор OPTIMIZER Smart IPG допуска наличието на шум и обявява състояние на A/V шум. Доставянето на CCM™ сигнал *винаги е инхибирано*, ако бъде разпознат предсърден или камерен шум.

9.7 Локално сензиране

Локалната електрическа активност на камерния миокард се разпознава чрез проводника Local Sense (LS) (Локално сензиране). Чувствителността на канала LS може да бъде настроена с приложението OMNI Smart на програматора към една от 18 стойности между 0,1 mV и 10,0 mV.

Забележка: Когато имплантируемият импулсен генератор OPTIMIZER Smart IPG е в режим Active OVO-LS-CCM (Активен OVO-LS-CCM), минималната допустима настройка за този параметър е 1,0 mV.

9.8 CCM™ тригериране въз основа на събития на локално сензиране (Local Sense)

Доставянето на поредици от CCM™ сигнали се синхронизира със собствената миокардна електрическа активност в близост до електрода Local Sense (LS) (Локално сензиране). LS каналът е конфигуриран да сензира електрическата активност на малка, локализирана зона от сърцето (близо до мястото на фиксиране на LS електрода). В отговор на тази сензирана активност имплантируемият импулсен генератор OPTIMIZER Smart IPG оценява миокардния електрически сигнал, за да определи дали отговаря на критериите, дефинирани от набора стойности на LS параметри, програмирани в устройството. Ако критериите са

изпълнени, устройството доставя CCM™ стимула. Времевият момент (тайминг) на сигнала, разпознат чрез LS канала в рамките на сърдечен цикъл, особено по отношение на R вълната, е основният критерий за имплантируемия импулсен генератор OPTIMIZER Smart IPG, за да класифицира цикъла като нормален или анормален. CCM™ сигналите *не се доставят* по време на цикли, класифицирани като анормални.

При условие че доставянето на CCM™ сигнал не е забранено от разпознаване на събитие Local Sense (Локално сензиране), несъвместимо с Alert Window (Прозорец за предупреждение), имплантируемият импулсен генератор OPTIMIZER Smart IPG може да доставя CCM™ импулси за хиляди сърдечни съкращения в хода на деня. Например той може да доставя CCM™ за няколко хиляди съкращения от 50 000 последователни съкращения.

9.8.1 Прозорец Local Sense Alert (Предупреждение за локално сензиране)

Когато логическата схема на устройството разпознае камерни събития, съответстващи на сърдечни цикли, некласифицирани като анормални поради шум, предсърдна тахикардия или подозирани PVC, той ще отвори прозореца Local Sense Alert (Предупреждение за локално сензиране). Прозорецът за предупреждение може да бъде в рамките на AV интервал, в рамките на VA интервал или частично в рамките на AV и частично в рамките на VA интервал.

Първото събитие, разпознато в рамките на прозореца, служи като тригер за доставяне на CCM™ сигнали.

Валидни събития Local Sense (Локално сензиране), разпознати извън Alert Window (Прозорец за предупреждение), се считат за PVC и инхибират доставяне на CCM™ сигнал за програмируем брой цикли. Инхибиращи събития Local Sense (Локално сензиране) могат да бъдат разпознати дори между тригериращо събитие Local Sense (Локално сензиране) и началото на съответния CCM™ сигнал, който в този случай няма да бъде доставен.

Прозорецът Local Sense Alert (Предупреждение за локално сензиране) е времевият интервал, през който водещият край на валидни LS събития се използва за тригериране на доставяне на CCM™ сигнали.

Позицията във времето на този прозорец се определя от два програмируеми параметъра:

- **Alert Start** (Старт на предупреждение): Започва с деснокамерното събитие. С приложението OMNI Smart на програматора опцията Alert Start (Старт на предупреждение) може да бъде настроена към стойности между -100 ms и 100 ms през стъпка от 2 ms. Моля, обърнете внимание, че Alert Window (Прозорец за предупреждение) стартира в рамките на AV интервала, ако тази стойност е отрицателна.

- **Alert Width** (Ширина на предупреждение): Еквивалентна на продължителността на Alert Window (Прозорец за предупреждение). С приложението OMNI Smart на програматора опцията Alert Width (Ширина на предупреждение) може да бъде настроена към стойности между 1 ms и 40 ms през стъпка от 1 ms. Ако сумата на **Alert Start** (Старт на предупреждение) и **Alert Width** (Ширина на предупреждение) е отрицателна, Alert Window (Прозорец за предупреждение) завършва в AV интервала.

  Забележка: Когато имплантируемият импулсен генератор OPTIMIZER Smart IPG е в режим Active OVO-LS-CCM (Активен OVO-LS-CCM), максималната допустима настройка за този параметър е 30 ms.

Водещият край на първото събитие, разпознато в рамките на този прозорец, се използва за тригериране на доставяне на CCM™ сигнали. Когато бъде разпознато събитие, прозорецът Local Sense Alert (Предупреждение за локално сензиране) незабавно се затваря. Всички събития Local Sense (Локално сензиране), разпознати след затварянето на прозореца, се считат за събития извън Alert Window (Прозорец за предупреждение) и водят до **състояние LS Out of Alert** (LS извън предупреждение).

Ако бъде разпознато събитие Local Sense (Локално сензиране) извън Alert Window (Прозорец за предупреждение), доставянето на CCM™ сигнали *винаги се инхибира.*

9.8.2 Рефрактерни периоди на локално сензиране

С изключение на събитията, възникващи по време на рефрактерните периоди на локално сензиране (Local Sense), всяко събитие, разпознато чрез LS канала, се счита за валидно събитие Local Sense (Локално сензиране).

Рефрактерните периоди на локално сензиране включват:

- **Рефрактерен период преди A:** Приключва с предсърдното събитие. С приложението OMNI Smart на програматора продължителността може да бъде настроена към стойности между 0 ms и 55 ms през стъпка от 5 ms.

  Забележка: Този параметър е активен само когато имплантируемият импулсен генератор OPTIMIZER Smart IPG е в режим Active ODO-LS-CCM (Активен ODO-LS-CCM).

- **Рефрактерен период след A:** Започва с предсърдното събитие. С приложението OMNI Smart на програматора продължителността може да бъде настроена към стойности между 0 ms и 55 ms през стъпка от 5 ms.

  Забележка: Този параметър е активен само когато имплантируемият импулсен генератор OPTIMIZER Smart IPG е в режим Active ODO-LS-CCM (Активен ODO-LS-CCM).

- **Рефрактерен период преди V:** Приключва с камерното събитие. С приложението OMNI Smart на програматора продължителността може да бъде настроена към стойности между 0 ms и 55 ms през стъпка от 5 ms.
- **Рефрактерен период след V:** Започва с камерното събитие. С приложението OMNI Smart на програматора продължителността може да бъде настроена към стойности между 0 ms и 39 ms през стъпка от 1 ms.
- **Рефрактерен период след LS:** Започва с валидно LS събитие. С приложението OMNI Smart на програматора продължителността може да бъде настроена към една от 56 възможни стойности между 15 ms и 250 ms.
- **Рефрактерен период след CCM™:** Започва с началото на поредицата CCM™ сигнали и завършва с края на **Right V Refractory Period** (Рефрактерен период на дясна камера).

9.8.3 Бележки

Ако пред- и следкамерните LS рефрактерни периоди са в рамките на прозореца Local Sense Alert (Предупреждение за локално сензиране) (т.е ако Alert Start (Старт на предупреждение) е отрицателна стойност и сумата от Alert Start (Старт на предупреждение) и Alert Width (Ширина на предупреждение) е по-голяма от Post-Ventricular Refractory Period (Следкамерен рефрактерен период)), само събитията Local Sense (Локално сензиране), попадащи в рамките на Alert Window (Прозорец за предупреждение) и извън Ventricular LS Refractory Periods) (Камерни LS рефрактерни периоди), ще тригерират доставяне на CCM™ сигнали.

Ако бъде разпознато събитие Local Sense (Локално сензиране) след затварянето на прозореца и преди началото на доставянето на поредица CCM™ сигнали, новото събитие се счита за събитие извън Alert Window (Прозорец за предупреждение) и доставянето на CCM™ сигнали ще бъде инхибирано.

В режим Active ODO-LS-CCM (Активен ODO-LS-CCM) прозорецът Local Sense Alert (Предупреждение за локално сензиране) не може да стартира преди предсърдното събитие. Затова, ако Alert Start (Старт на предупреждение) възникне преди края на следпредсърдния рефрактерен период (Alert Start (Старт на предупреждение) е отрицателна стойност и AV интервалът минус Post-Atrial Refractory Period (Следпредсърден рефрактерен период) е по-малко от абсолютната стойност на Alert Start (Старт на предупреждение)), прозорецът Local Sense Alert (Предупреждение за локално сензиране) ще стартира в края на Post-Atrial Refractory Period (Следпредсърден рефрактерен период).

9.8.4 Взаимодействие на параметри

Сигналите на Local Sense (Локално сензиране) се игнорират по време на рефрактерните периоди на Local Sense (Локално сензиране). Затова, приложението OMNI Smart на програматора няма да позволи *Alert Window (Прозорец за предупреждение) да стартира или приключи в рамките на пред- и/или следкамерен рефрактерен период.*

10. ОБСЛУЖВАНЕ И ГАРАНЦИЯ

За спешно съдействие Impulse Dynamics има професионален технически екип, достъпен за обаждане по всяко време. Ако ви е необходимо съдействие, моля, свържете се с местния представител на Impulse Dynamics.

10.1 Информация за ограничена гаранция

Impulse Dynamics гарантира, че всички имплантируеми импулсни генератори (IPG) (включително съответният фърмуер и софтуер) нямат дефекти в изработката и материалите за период от 24 месеца след първоначалното имплантиране на IPG, освен ако не се изисква по-дълъг период съгласно приложимия закон („Гаранционен период“).

Ако даден имплантируем импулсен генератор (IPG) или част от него прояви дефект в изработката или материалите или не съответства на приложимите спецификации, Impulse Dynamics или ще замени дефектните или несъответстващите имплантируеми компоненти, или ще ремонтира или замени дефектните или несъответстващите неимплантируеми компоненти. Гаранционният период за заменен или ремонтиран имплантируем импулсен генератор (IPG) е времето, оставащо от първоначалния гаранционен период, или девет месеца от доставянето на ремонтирания или заменения имплантируем импулсен генератор (IPG), което от тях е по-дълго.

Съгласно тази гаранция Impulse Dynamics не носи отговорност, ако тестовете и анализите покажат, че предполагаемият дефект или несъответствие на имплантируемия импулсен генератор (IPG) не е наличен или е бил причинен от неправилно използване, небрежност, неправилно имплантиране или проследяване, неоторизирани опити за ремонт от потребителя, или се дължи на инцидент, пожар, гръмотевица или други опасности.

10.2 Задължително зареждане на батерията

Акумулаторната батерия в импулсния генератор OPTIMIZER Smart IPG е проектирана да предоставя оптимална производителност, ако се презарежда докрай всяка седмица. Въпреки че период, по-дълъг от една седмица, между циклите на пълно зареждане е приемлив, ако се случва рядко, то редовното ежеседмично зареждане е задължително, за да се предотврати влошаване на качеството на батерията, което може в крайна сметка да скъси експлоатационния живот на устройството.

ПРИЛОЖЕНИЕ I

За удобство на потребителя прегледът по-долу предоставя кратко и ясно резюме на характеристиките на импулсния генератор OPTIMIZER Smart IPG. Някои от тези данни са представени в ръководството също и в текстов вид.

Физически характеристики

Модел	Имплантируем импулсен генератор OPTIMIZER Smart IPG
Височина (mm)	69,4 ± 2,0
Ширина (mm)	47,5 ± 0,5
Дебелина (mm)	11,5 ± 0,5
Обем (cm^3)	30,5 ± 0,5
Тегло (g)	46 ± 3,0
Площ на изложения метален корпус (cm^2)	58,1
Рентгеноконтрастен идентификатор	**ID OS y**[1]
Материали в контакт с човешка тъкан	Титан Епоксидна смола Силиконов каучук
Конектори за проводници	3,2 mm; IS-1/VS-1

[1]Кодът на производителя означава Impulse Dynamics; идентификационният код на модела за OPTIMIZER е „OS“; „y“ съответства на кода за годината: A за 2015, B за 2016, C за 2017, D за 2018 и т.н.

Батерия

Модел и тип по IEC	QL02001, акумулаторна
Производител	Quallion
Химически състав	Литиевойонна
Индикатор за нисък заряд на батерията	3,3 V
Експлоатационен живот на батерията	> 15 години[1]
Приблизителен капацитет след зареждане до LBI (индикатор за нисък заряд на батерията)	200 mAh

[1] Индикацията за подмяна се извежда, когато имплантируемият импулсен генератор (IPG) вече не може да поддържа доставянето на CCM терапия за цяла седмица с рутинно седмично зареждане.

Консумация на ток

Режим	Ток
OOO	Под 40 µA
ODO-LS-CCM OFF	Под 45 µA
ODO-LS-CCM ON	Под 1200 µA[1]

[1]Консумацията на ток на импулсния генератор OPTIMIZER Smart IPG зависи много от енергията, доставяна от поредицата CCM™ импулси.

Режим на безопасност

Режим	Описание
Режим DOWN (БЕЗДЕЙСТВИЕ)	Когато устройството разпознае състояния, за които се счита, че са в резултат на повредена верига или софтуер на устройството, то ще превключи към режим DOWN (БЕЗДЕЙСТВИЕ). В режим DOWN (БЕЗДЕЙСТВИЕ) устройството е в пълно бездействие; CCM™ сигнали не се доставят и сърдечните събития не се сензират. За да се дезактивира този режим на устройството, трябва да се извърши нулиране на устройството под надзора на лекар.

Програмируеми параметри

РАБОТНИ РЕЖИМИ

Режим	Характеристики
OOO	Режим на покой: не се сензират събития и не се доставят поредици от CCM™ импулси
ODO-LS-CCM	Активен режим, в който устройството сензира предсърдни, камерни събития и събития Local Sense (Локално сензиране) и може да доставя CCM™ сигнали
OVO-LS-CCM	Активен режим, в който устройството сензира камерни събития и събития на локално сензиране и може да доставя CCM™ сигнали без нужда от разпознаване на събития на предсърдно сензиране

ПАРАМЕТРИ НА A/V СЕНЗИРАНЕ

Име на параметър	Стойности
Atrium sense amplifier sensitivity (Чувствителност на усилвател на предсърдно сензиране)	13 възможни между 0,1 mV и 5,0 mV[1]
Ventricle sense amplifier sensitivity (Чувствителност на усилвател на камерно сензиране)	18 възможни между 0,1 mV и 10,0 mV

ПАРАМЕТРИ НА A/V СЕНЗИРАНЕ

Atrium sensing polarity (Поляритет на предсърдно сензиране)[1]	Униполярен, биполярен
Ventricle sensing polarity (Поляритет на камерно сензиране)	Униполярен, биполярен
Atrium refractory period (Предсърден рефрактерен период)[1]	Между 148 ms и 453 ms през стъпка от 8 ms
Ventricle refractory period (Камерен рефрактерен период)	Между 148 ms и 453 ms през стъпка от 8 ms

[1]: Активен само когато импулсният генератор OPTIMIZER Smart IPG е в режим Active ODO-LS-CCM (Активен ODO-LS-CCM).

ПАРАМЕТРИ НА CCM™ ПОРЕДИЦА

Име на параметър	**Стойности**	
CCM Mode (Режим CCM)	CCM OFF (CCM ИЗКЛ.)	Няма активирана поредица от импулси
	Timed (Във времеви период)	Както е дефинирано от стойностите на параметрите, програмирани в раздела за планиране на CCM.
	Continuous (Непрекъснато)	Поредицата от импулси е активирана за целия ден.
Number of Pulses (Брой импулси)	1, 2 или 3	
CCM™ Train Delay (Закъснение на CCM™ поредица)	Между 3 ms и 140 ms през стъпка от 1 ms	
CCM™ Pulse Amplitude (Амплитуда на CCM™ импулса)	Между 4,0 V и 7,5 V през стъпка от 0,5 V	
CCM™ Delivery Channels (Канали за доставяне на CCM™)	LS и/или V	
Phase 1 Duration (Продължителност на фаза 1)	4 възможни между 5,14 ms и 6,60 ms	
Phase 1 Polarity (Поляритет на фаза 1)	Positive (Положителен) или Negative (Отрицателен).	

ПАРАМЕТРИ НА ИНХИБИРАНЕ НА CCM™

Име на параметър	Стойности
Count (Брой)	Между 1 и 16 през стъпка от 1
Short AV (Кратък AV)[1]	49 възможни между 23 ms и 398 ms
Long AV (Дълъг AV)[1]	49 възможни между 23 ms и 398 ms
Atrial Tachycardia Rate (Честота на предсърдна тахикардия)[1]	51 възможни между 62 bpm и 179 bpm
Ventricular Tachycardia Rate (Честота на камерна тахикардия)[2]	19 възможни между 62 bpm и 110 bpm

[1]: Активен само когато импулсният генератор OPTIMIZER Smart IPG е в режим Active ODO-LS-CCM (Активен ODO-LS-CCM).
[2]: Активен само когато импулсният генератор OPTIMIZER Smart IPG е в режим Active OVO-LS-CCM (Активен OVO-LS-CCM).

ПАРАМЕТРИ ЗА ЛОКАЛНО СЕНЗИРАНЕ

Име на параметър	Стойности
Local Sense Sensitivity (Чувствителност на локално сензиране)	18 възможни между 0,1 mV и 10,0 mV
Local Sense Alert Start (Старт на предупреждение за локално сензиране)	Между -100 ms и 100 ms през стъпка от 2 ms
Local Sense Alert Width (Ширина на предупреждение за локално сензиране)	Между 1 ms и 40 ms през стъпка от 1 ms
Local Sense Pre-Atrial refractory period (Предпредсърден рефрактерен период на локално сензиране)[1]	Между 0 ms и 55 ms през стъпка от 5 ms
Local Sense Post-Atrial refractory period (Следпредсърден рефрактерен период на локално сензиране)[1]	Между 0 ms и 55 ms през стъпка от 5 ms
Local Sense Pre-Ventricular refractory period (Предкамерен рефрактерен период на локално сензиране)	Между 0 ms и 55 ms през стъпка от 5 ms
Local Sense Post-Ventricular refractory period (Следкамерен рефрактерен период на локално сензиране)	Между 0 ms и 39 ms през стъпка от 1 ms
Local Sense Post-LS refractory period (След-LS рефрактерен период на локално сензиране)	Между 15 ms и 25 ms през стъпка от 1 ms и между 25 ms и 250 ms през стъпка от 5 ms

[1]: Активен само когато импулсният генератор OPTIMIZER Smart IPG е в режим Active ODO-LS-CCM (Активен ODO-LS-CCM).

Фабрични настройки

ПАРАМЕТРИ, СВЪРЗАНИ С УПРАВЛЕНИЕТО НА СЕНЗИРАНЕТО НА ДЯСНАТА ЧАСТ НА СЪРЦЕТО

Mode (Режим)	OOO
Atrial Sense Amplifier Sensitivity (Чувствителност на усилвател на предсърдно сензиране)	1,3 mV
Ventricular Sense Amplifier Sensitivity (Чувствителност на усилвател на камерно сензиране)	2,0 mV
Ventricular Sensing Polarity (Поляритет на камерно сензиране)	Биполярно
Atrial Sensing Polarity (Поляритет на предсърдно сензиране)	Биполярно
Ventricular Refractory Period (Камерен рефрактерен период)	250 ms
Post-Ventricular Atrial Refractory Period (Следкамерен предсърден рефрактерен период)	250 ms

АКТИВИРАНЕ НА ПОРЕДИЦА ОТ CCM™ ИМПУЛСИ

CCM™ Pulse train enable (Активиране на поредица от CCM™ импулси)	OFF (ИЗКЛ.)

ТАЙМИНГ НА ПОРЕДИЦА ОТ CCM™ ИМПУЛСИ

Number of pulses (Брой импулси)	2
Train delay (Закъснение на поредица)	35 ms
Phase 1 duration (Продължителност на фаза 1)	5,14 ms
Phase 2 duration (Продължителност на фаза 2)	5,14 ms
Phase 1 polarity (Поляритет на фаза 1)	Positive (Положителен)
Phase 2 polarity (Поляритет на фаза 2)	Negative (Отрицателен)
CCM™ Pulse Amplitude (Амплитуда на CCM™ импулса)	7,5 V
CCM™ signal delivery channel (Канал за доставяне на CCM™ сигнали)	LS, V
Interval (Интервал)	0 ms

АЛГОРИТЪМ ЗА ИНХИБИРАНЕ НА CCM™

CCM™ Inhibit Count (Брой за инхибиране на CCM™)	2 съкращения
Short AV Delay (Кратко AV закъснение)	70 ms
Long AV Delay (Дълго AV закъснение)	398 ms
Atrial tachycardia rate (Честота на предсърдна тахикардия)	154 bpm

ПРОГРАМИРУЕМИ ПАРАМЕТРИ НА LS КАНАЛ

LS Sensitivity (Чувствителност на LS)	2,0 mV
LS Alert Window Start (Старт на прозорец за предупреждение за LS)	-10 ms
LS Alert Window Width (Ширина на прозорец за предупреждение за LS)	30 ms
LS Pre-Atrial LS Refractory Period (Предпредсърден LS рефрактерен период за LS)	5 ms
LS Post-Atrial LS Refractory Period (Следпредсърден LS рефрактерен период за LS)	5 ms
LS Pre-Ventricular LS Refractory Period (Предкамерен LS рефрактерен период за LS)	0 ms
LS Post-Ventricular LS Refractory Period (Следкамерен LS рефрактерен период за LS)	0 ms
LS Post-LS Refractory Period (След-LS рефрактерен период за LS)	20 ms

ПАРАМЕТРИ ЗА ГРАФИК НА CCM™

Start time (Начален час)	00:00 ч.
End time (Краен час)	23:59 ч.
On Time (Време за Вкл.)	01:00 ч.
Off Time (Време за Изкл.)	02:25 ч.

ПАРАМЕТРИ ЗА АЛАРМА НА ЗАРЯДНО УСТРОЙСТВО

Minimum Target % for CCM™ Delivery (Минимален целеви % за доставяне на CCM™)	30%
Maximum Lead Displacement (Максимално изместване на проводник)	20%

Програмиране за спешни случаи

ПАРАМЕТРИ, СВЪРЗАНИ С УПРАВЛЕНИЕТО НА СЕНЗИРАНЕТО НА ДЯСНАТА ЧАСТ НА СЪРЦЕТО

Mode (Режим)	OOO
Atrial Sense Amplifier Sensitivity (Чувствителност на усилвател на предсърдно сензиране)	1,3 mV
Ventricular Sense Amplifier Sensitivity (Чувствителност на усилвател на камерно сензиране)	2,0 mV
Ventricular Sensing Polarity (Поляритет на камерно сензиране)	Биполярно
Atrial Sensing Polarity (Поляритет на предсърдно сензиране)	Биполярно
Ventricular Refractory Period (Камерен рефрактерен период)	250 ms
Post-Ventricular Atrial Refractory Period (Следкамерен предсърден рефрактерен период)	250 ms

АКТИВИРАНЕ НА ПОРЕДИЦА ОТ CCM™ ИМПУЛСИ

CCM™ Pulse train enable (Активиране на поредица от CCM™ импулси)	OFF (ИЗКЛ.)

ТАЙМИНГ НА ПОРЕДИЦА ОТ CCM™ ИМПУЛСИ

Number of pulses (Брой импулси)	2
Train delay (Закъснение на поредица)	35 ms
Phase 1 duration (Продължителност на фаза 1)	5,14 ms
Phase 2 duration (Продължителност на фаза 2)	5,14 ms
Phase 1 polarity (Поляритет на фаза 1)	Positive (Положителен)
Phase 2 polarity (Поляритет на фаза 2)	Negative (Отрицателен)
CCM™ Pulse Amplitude (Амплитуда на CCM™ импулса)	7,5 V
CCM™ signal delivery channel (Канал за доставяне на CCM™ сигнали)	LS, V
Interval (Интервал)	0 ms

АЛГОРИТЪМ ЗА ИНХИБИРАНЕ НА CCM™

Програмируеми параметри за инхибиране на доставяне на CCM™ сигнали	
CCM™ Inhibit Count (Брой за инхибиране на CCM™)	2 съкращения
Short AV Delay (Кратко AV закъснение)	70 ms
Long AV Delay (Дълго AV закъснение)	398 ms
Atrial tachycardia rate (Честота на предсърдна тахикардия)	154 bpm

ПРОГРАМИРУЕМИ ПАРАМЕТРИ НА LS КАНАЛ

LS Sensitivity (Чувствителност на LS)	2,0 mV
LS Alert Window Start (Старт на прозорец за предупреждение за LS)	-10 ms
LS Alert Window Width (Ширина на прозорец за предупреждение за LS)	30 ms
LS Pre-Atrial LS Refractory Period (Предпредсърден LS рефрактерен период за LS)	5 ms
LS Post-Atrial LS Refractory Period (Следпредсърден LS рефрактерен период за LS)	5 ms
LS Pre-Ventricular LS Refractory Period (Предкамерен LS рефрактерен период за LS)	0 ms
LS Post-Ventricular LS Refractory Period (Следкамерен LS рефрактерен период за LS)	0 ms
LS Post-LS Refractory Period (След-LS рефрактерен период за LS)	20 ms

ПАРАМЕТРИ ЗА ГРАФИК НА CCM™

Start time (Начален час)	00:00 ч.
End time (Краен час)	23:59 ч.
On Time (Време за Вкл.)	01:00 ч.
Off Time (Време за Изкл.)	02:25 ч.

ПАРАМЕТРИ ЗА АЛАРМА НА ЗАРЯДНО УСТРОЙСТВО

Minimum Target % for CCM™ Delivery (Минимален целеви % за доставяне на CCM™)	30%
Maximum Lead Displacement (Максимално изместване на проводник)	20%

ПРИЛОЖЕНИЕ II

Комуникация/телеметрия

Между импулсния генератор OPTIMIZER Smart IPG и програматора OMNI II Programmer (със софтуер OMNI Smart Software):

- **Импулсен генератор OPTIMIZER Smart IPG към програматор OMNI II Programmer (със софтуер OMNI Smart Software):**
  - PPM (Импулс на минута): „0“ = 180 µs, „1“ = 270 µs
  - 14,5 kHz LC, възбуден от импулс
  - 1 цикъл на импулс, докато бъде потиснат до 10%
  - Енергия, инвестирана на импулс 0,36 µJ → 5,14 $mW_{пик}$ на импулс; 1,8 $mW_{средно}$
- **Програматор OMNI II Programmer (със софтуер OMNI Smart Software) към импулсен генератор OPTIMIZER Smart IPG:**
  - AM (Модулация на амплитуда): „0“ = без носител, „1“ = носител за 305 µs
  - 23 kHz честота на носител
  - Мощност: 0,56 $W_{пик}$; 0,27 $W_{средно}$

ПРИЛОЖЕНИЕ III

Тестова процедура за взаимодействие устройство/устройство:

Пациенти със съпътстващо устройство (напр. кардиовертер-дефибрилатор (ICD), пейсмейкър) изискват допълнително тестване в края на процедурата за имплантиране, за да се провери правилното функциониране на както на импулсния генератор OPTIMIZER Smart IPG, така и на съпътстващото устройство. Стъпките на необходимата процедура за тестване са, както следва:

1. Програмирайте кардиовертер-дефибрилатора (ICD) така, че да не доставя антитахикардична терапия по време на този тест.
2. Активирайте терапията с модулиране на сърдечния контрактилитет и програмирайте прозорците за сензиране на импулсния генератор OPTIMIZER Smart IPG за постоянно доставяне на терапия с модулиране на сърдечния контрактилитет в присъствието на съпътстващото устройство.
3. Удължете закъснението на CCM™ поредицата няколко пъти и наблюдавайте интракардиалните електрограми в реално време (ICD-EGM), за да определите максималното допустимо количество закъснение на CCM™ поредица, преди ICD да започне неподходящо да сензира импулсите на терапията с модулиране на сърдечния контрактилитет като R вълни.
4. Документирайте максималното закъснение на CCM™ поредица.
5. Препрограмирайте закъснението на CCM™ поредицата към стойността преди теста.

6. Документирайте препрограмирането на закъснението на CCM™ поредицата с разпечатка на параметъра на настройката на импулсния генератор (IPG).
7. Препрограмирайте ICD така, че да може да доставя антитахикардична терапия.
8. Документирайте повторното активиране на антитахикардичната терапия с разпечатка на параметъра на настройката на ICD.

ПРИЛОЖЕНИЕ IV

A. Текущо клинично обобщение: FIX-HF-5C

1.0 Модел на проучването

FIX-HF-5C е проспективно, рандомизирано, сляпо за трета страна, многоцентрово проучване, включващо 160 пациенти. Ключовите критерии за включване съдържат EF ≥ 25% и ≤ 45%, нормален синусов ритъм, QRS продължителност < 130 ms и сърдечна недостатъчност NYHA клас III или амбулаторен IV въпреки GDMT (медицинска терапия по препоръки) (включително ICD, когато има показание). Основните критерии за изключване съдържат базово ниво пиков VO_2 < 9 или > 20 ml/kg/min, хоспитализация за сърдечна недостатъчност 30 дни преди вписване, клинично значима амбиентна ектопия (> 8900 преждевременни камерни съкращения (PVC)/24 часа), PR интервал > 375 ms и хронична предсърдна фибрилация или предсърдно мъждене в рамките на 30 дни преди вписването.

Планирана е дата на имплантиране на устройството за всички отговарящи на условията пациенти, която служи за начална дата на проучването (SSD) за всички пациенти. След това пациентите са рандомизирани 1:1 или към само непрекъсната OMT (оптимална медицинска терапия) (контролна група) или към OMT (оптимална медицинска терапия) плюс CCM (CCM група). Пациентите, рандомизирани към CCM групата, са получили имплантиране на устройството, а датата на имплантиране е била отменена за пациентите, рандомизирани към контролната група. Пациентите са се върнали в клиниката за оценка след 2 седмици, 12 седмици и 24 седмици. Визитите за проследяване са включвали 2 CPX теста (кардиопулмонални упражнения), сляпа NYHA оценка, MLWHFQ оценка на качеството на живот и оценка на нежеланите събития (AE).

„Заслепяване“ на NYHA и CPX

NYHA оценката е направена от „заслепен“ клиницист на място съгласно неговата стандартна клинична практика.

CPX тестовете са направени от независима централна лаборатория, „заслепена“ по отношение на рандомизацията на отделните пациенти.

Първична крайна точка на ефективност

Първичната крайна точка на ефективност е дефинирана като промяната в пиковия VO_2 от базово ниво при 24 седмици между контролната група и CCM групата, както е оценено от „заслепената“ централна лаборатория. Анализът на първичната ефективност използва Бейсов линеен модел с многократни измервания за оценяване на разликите между групите в среден пиков VO_2 при 24 седмици от базовото ниво, с фиксирано 30% заемане на информация (70% претегляне надолу) от разликата на съответната група за третиране, наблюдавана в подгрупата на проучването FIX-HF-5, дефинирана като EF ≥ 25%.

Вторични крайни точки на ефективност

Тъй като са били тествани няколко вторични хипотези, методът на алфа-контрол е бил йерархичният метод със затворена форма. За тези анализи, ако едностранната p-стойност за вторичната крайна точка е била ≤ 0,025, нулевата хипотеза е била отхвърлена и е била тествана следващата вторична крайна точка. Йерархията за тестване на вторичните крайни точки е следната:

- Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire (MLWHFQ) (Въпросник на Минесота относно живот със сърдечна недостатъчност)
- NYHA класификация
- Пиков VO_2 с пиково респираторно еквивалентно съотношение (RER) ≥ 1,05

Крайни точки на безопасност

Първичната крайна точка на безопасност е пропорцията пациенти, изпитващи свързано с устройството OPTIMIZER или с процедурата усложнение през 24-седмичния период на проследяване, както е определено от комисията за отсъждане на събития (EAC). Първичната крайна точка на безопасност е оценена спрямо предварително зададена цел за производителност от 70%, която е извлечена от няколко предходни проучвания, включващи CRT (PMAs P010012: Contak CD CRT D, P030005: Contak Renewal TR, P030035: St. Jude Frontier, and P010012/S37: Contak Renewal 3AVT; Van Rees, 2011).

Други крайни точки на безопасност включват смъртност по всякакви причини, кардиоваскуларна смъртност, комбинирана степен на смъртност по всякакви причини или хоспитализации по всякакви причини, комбинирана степен на кардиоваскуларна смъртност или хоспитализации, свързани с влошаване на сърдечната недостатъчност, и обща степен на AE (нежелани събития) и SAE (тежки нежелани събития).

2.0 Демографски характеристики и характеристики на базово ниво

От 160 пациенти, отговарящи на условията, 74 са били рандомизирани към CCM групата, а 86 са били рандомизирани към контролната група. В CCM групата 6 пациенти не са получили устройството и 2 пациенти са починали преди визитата на 24 седмица (включително 1 пациент, който е починал преди рандомизацията). В контролната група 4 пациенти са починали и 3 пациенти са се оттеглили преди визитата на 24 седмица.

Групите са били добре балансирани по отношение на демографските характеристики и характеристиките на базовото ниво (***Таблица 1***). Като цяло, средната възраст е била приблизително 63 години. Мнозинството от пациентите са били от бялата раса и от мъжки пол, а етиологията е била предимно исхемична кардиомиопатия, характеристики, типични за последните проучвания на сърдечна недостатъчност. Средният пиков VO_2 при базово ниво е бил приблизително 15 ml/kg/min, което е умерено понижено в сравнение с нормалната популация. Характеристиките на проспективно вписаните пациенти на FIX-HF-5C са били подобни на тези на подгрупата на FIX-HF-5, използвана за Бейсов анализ (Таблица 1).

Таблица 1: Демографски характеристики и характеристики на базово ниво

	FIX-HF-5C		**Подгрупа на FIX-HF-5 (25% ≤ EF ≤ 35%)**	
	CCM (N=74)	**Контрола (N=86)**	**CCM (N=117)**	**Контрола (N=112)**
Средна възраст (години)	63	63	59	60
Мъже	73%	79%	71%	74%
Бяла раса	74%	71%	75%	72%
Исхемична сърдечна недостатъчност	62%	59%	72%	69%
Предходен MI (инфаркт на миокарда)	49%	59%	67%	59%
Предходна PM/ICD система (пейсмейкър/кардиовертер-дефибрилатор)	88%	85%	80%	79%
Диабет	51%	49%	49%	52%
NYHA Клас III Клас IV	 87% 14%	 91% 9%	 93% 7%	 87% 13%
QRS продължителност (ms)	103	104	99	101
LVEF (%) (Левокамерна фракция на изтласкване)	33	33	31	32
LVEDD (mm) (Левокамерен краен диастолен диаметър)	58	60	57	56
Пиков VO_2 (ml/kg/min)	15,5	15,4	14,6	14,8
Време за физически упражнения (минути)	11,4	10,6	11,3	11,7

	FIX-HF-5C		Подгрупа на FIX-HF-5 (25% ≤ EF ≤ 35%)	
	CCM (N=74)	**Контрола (N=86)**	**CCM (N=117)**	**Контрола (N=112)**
6MHW (метри) (6-минутен тест с ходене)	317	324	326	324
MLWHFQ (обща оценка) (Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire) (Въпросник на Минесота относно живот със сърдечна недостатъчност)	56	57	60	56

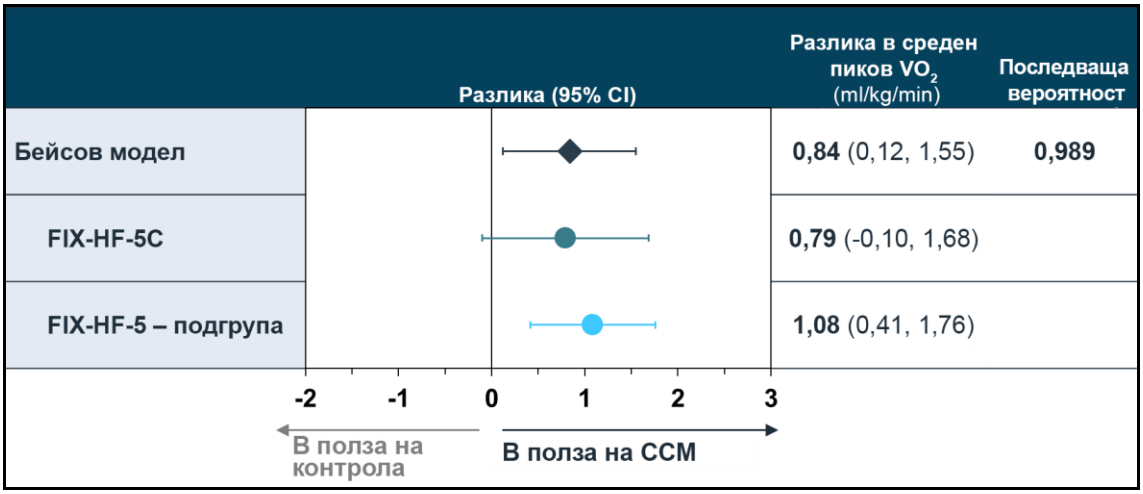
Средно или % (n/N)

3.0 Резултати за ефективност

a. Първична крайна точка на ефективност

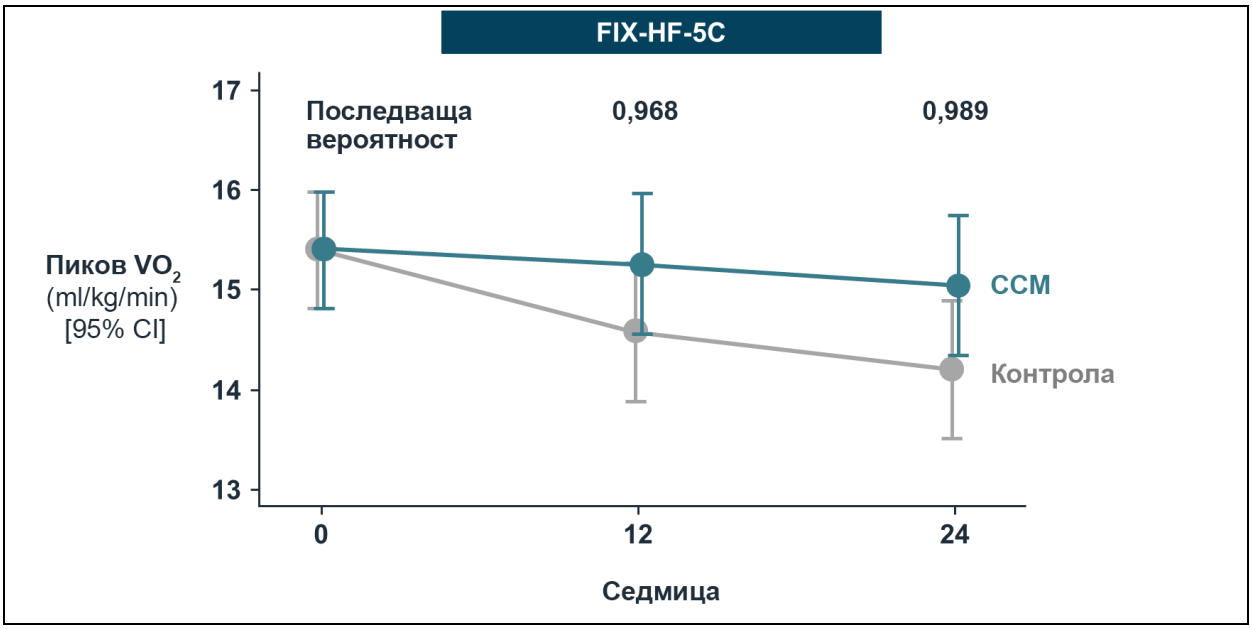
Първичната крайна точка на ефективност е изпълнена. Базираната на модел изчислена средна разлика в пиков VO_2 при 24 седмици между CCM групата и контролната група е била 0,84 ml/kg/min с 95% Бейсов достоверен интервал от (0,12, 1,55) ml/kg/min. Вероятността CCM групата да е превъзхождаща контролната група е била 0,989, което надвишава критерия от 0,975, необходим за статистическа значимост на първичната крайна точка.

Фигура 1 показва, че изчислената точка на Бейсовия модел е много близка до изчислението само от проучването FIX-HF-5C. Моделът обаче също така включва висококачествените данни от предходното рандомизирано сляпо изпитване, което увеличава прецизността на изчислението. Ако FIX-HF-5C беше самостоятелно изпитване, средният CI (доверителен интервал) щеше да е подходящ. Бейсовият модел обаче ни позволява да включим цялото количество клиничен опит, което представлява повишена прецизност при изчисляването на размера на ефекта и се показва чрез по-тесния 95% CI с Бейсовото изчисление.



Фигура 1: Пиков VO_2 по проучване

Подобрението в пиковия VO_2, натрупано с времето, от 3 до 6 месеца (Фигура 2). Ефектът от третирането може да се види в тази диаграма като резултат на значително понижаване във VO_2 за контролната група с относително малко повишаване във VO_2 за групата за третиране.



Фигура 2: Времеви ход на ефекта на третиране за пиков VO_2 (FIX-HF-5C)

Проведени са анализи за чувствителност, включващи първичната крайна точка на ефективност, в които липсващите данни са обработени с различни механизми или модификации (***Таблица 2***). Методът на приписване е засегнал резултатите и изчислението за VO_2 е варирало от 0,48 до 0,84 в зависимост от метода. Заключението за преимущество на CCM по отношение на средния пиков VO_2 е било постоянно при всички анализи за чувствителност. Наред с това първичният анализ постига статистическа значимост с всяка заемана тежест от 0,11 или повече (както е отбелязано по-горе, 0,30 е предварително зададената стойност в плана на анализа).

Таблица 2: Ефект на третиране за пиков VO_2 в различните проучвания

Проучване	**Популация**	**Бейсово VO_2 изчисление**	**Бейсова последваща вероятност**
Първичен анализ със заемане FIX-HF-5C и FIX-HF-5	Приписване (смърт = 0)	0,836	0,989
	Приписване (смърт = най-нисък пиков VO_2)	0,693	0,988
	Завършени случаи (без приписване)	0,603	0,978
Пулирано FIX-HF-5C и FIX-HF-5	Завършени случаи (без приписване)	0,749	0,999
Самостоятелно FIX-HF-5C	Приписване (смърт = 0)	0,799	0,960
	Приписване (смърт = най-нисък пиков VO_2)	0,611	0,957
	Завършени случаи (без приписване)	0,480	0,916
Самостоятелно FIX-HF-5	Приписване (смърт = 0)	1,074	1,00
	Завършен случай (без приписване)	1,080	1,00

b. <u>Вторични крайни точки на ефективност</u>

MLWHFQ резултати при 24 седмици са представени в Таблица 3 и показват, че CCM групата е била статистически значимо превъзхождаща контролната група ($p < 0,001$) във всяко проучване.

Таблица 3: Промяна в MLWHFQ при 24 седмици по проучване

	Разлика (95% CI) в общия резултат на MLWHFQ между групите	**p-стойност (1-странно)**
Пулирани данни	-10,9 (-14,6, -7,2)	< 0,001
FIX-HF-5C	-11,7 (-17,6, -5,9)	< 0,001
Подгрупа на FIX-HF-5	-10,8 (-15,6, -6,1)	< 0,001

Процентът пациенти, подобряващи се по 1 или повече NYHA класове по проучване е бил статистически значимо превъзхождащ в CCM групата в сравнение с контролната група (p < 0,001 във всяко проучване; Таблица 4).

Таблица 4: Пациенти, постигащи ≥ 1 клас подобрение в NYHA при 24 седмици по проучване

Промяна в ≥ 1 клас в NYHA клас	**CCM**	**Контрола**	**p-стойност (1-странно)**
Пулирани данни	104/173 (60,1%)	59/169 (34,9%)	< 0,001
FIX-HF-5C	57/70 (81,4%)	32/75 (42,7%)	< 0,001
Подгрупа на FIX-HF-5	47/103 (45,6%)	27/94 (28,7%)	< 0,001

В проучването FIX-HF-5C p-стойността за сравнението на среден пиков VO_2 при 24 седмици за CCM групата в сравнение с контролната група сред наблюдения с RER > 1,05 е било 0,1100. Затова тази вторична крайна точка на ефективност не е била постигната с данните на FIX-HF-5C самостоятелно. Когато данните са били пулирани от проучванията FIX-HF-5 и FIX-HF-5C, ефектът на третирането е бил изчислен като 0,62 ml/kg/min с p-стойност 0,009. Наред с това крайната точка е била постигната в подгрупата на FIX-HF-5 (Таблица 5).

Таблица 5: Промяна в пиков VO_2 в тестове с RER ≥ 1,05 при 24 седмици по проучване

	Разлика (95% CI) в пиков VO_2 (ml/kg/min) между групите	**p-стойност (1-странно)**
Пулирани данни	0,62 (0,11, 1,14)	0,009
FIX-HF-5C	0,43 (-0,25, 1,11)	0,1100
FIX-HF-5 – подгрупа	0,83 (0,06, 1,61)	0,017

Значителен ефект на третирането е наблюдаван при 6 изследователски резултата. Нямало е значителен ефект върху промяна в VE/VCO_2 при 24 седмици.

4.0 Резултати за безопасност

Честотата на АЕ (нежелани ефекти) в това проучване е била относително ниска. Сравненията между групите не са показали никакви статистически разлики между ССМ групата и контролната група по отношение на каквито и да е АЕ (нежелани ефекти), подредени за анализа.

a. Първична крайна точка на безопасност

Първичната крайна точка на безопасност е постигната, както е показано в ***Таблица 6***. Пропорцията без усложнения в ССМ групата е била 89,7% (61/68) с по-нисък доверителен лимит от 79,9% (едностранно алфа=0,025), което е било по-високо от предварително дефинирания праг от 70%. Повечето усложнения (5/7, 71,4%) са били изместване на проводник.

Таблица 6: Първична крайна точка на безопасност (FIX-HF-5C, като третирана само ССМ група)

Процент без усложнения n/N (%)	95% LCL (долен доверителен лимит)	95% UCL (горен доверителен лимит)
61/68 (89,7%)	79,9%	95,8%

b. Вторични крайни точки на безопасност (FIX-HF-5C)

Както е показано в Таблица 7, пропорциите без смъртност, без кардиоваскуларна смъртност и без смъртност по всякакви причини или хоспитализация по всякакви причини при 24 седмици са били подобни в двете групи.

Таблица 7. Вторични крайни точки на безопасност при 24 седмици (FIX-HF-5C)

Без	ССМ	Контрола	p-стойност
Смъртност по всякакви причини	98,3%	95,3%	0,2549
Кардиоваскуларна смъртност	100%	96,5%	0,1198
Смъртност по всякакви причини или хоспитализация по всякакви причини	78,1%	77,7%	0,9437

Референция:
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. Текущо клинично обобщение: FIX-HF-5C2

Въведение

Предходните версии на устройството OPTIMIZER, използвани съгласно текущото разрешение за проучвано устройство за САЩ (US IDE), са изисквали сензиране на предсърдна деполяризация чрез предсърден проводник с цел правилен избор на времевия момент на доставяне на ССМ импулси. Съответно, наличието на предсърдна фибрилация или мъждене води до техническо ограничение относно доставянето на ССМ сигнали. Текущата версия на устройството OPTIMIZER, OPTIMIZER Smart с 2 проводника, елиминира нуждата от предсърдно сензиране, поддържайки същевременно безопасно и ефективно доставяне на ССМ към камерата. Устройството OPTIMIZER Smart с 2 проводника понижава общия брой необходими проводници от 3 проводника на 2 проводника, позволявайки ССМ терапията да се доставя за по-широк набор симптоматични пациенти със сърдечна недостатъчност, и намалява общия използван хардуер и съответните свързани с проводници нежелани ефекти при всички пациенти, получаващи ССМ.

Най-честите усложнения, наблюдавани в проучванията FIX-HF-5 и FIX-HF-5C, са били изместване на проводника, нарушаване на изолацията на проводника и счупване на проводника, изискващи допълнителна хирургична операция за ревизия или подмяна на проводника. Също така такива свързани с проводници усложнения са най-често докладваните усложнения за устройства за CRT (сърдечна ресинхронизираща терапия), кардиовертер-дефибрилатори (ICD) и пейсмейкъри. Затова възможността за намаляване на общия брой проводници, необходими за което и да е устройство, например OPTIMIZER Smart, има потенциала да понижи общата честота на усложнения за това устройство. Подобряването на присъщата безопасност на OPTIMIZER Smart ще позволи на лекарите да разширят неговата употреба, помагайки по този начин на повече пациенти с хронична сърдечна недостатъчност.

1.0 Преглед на модела на проучването

Проучването FIX-HF-5C2 е многоцентрово, проспективно проучване само с една група за третиране за конфигурация с 2 проводника на системата OPTIMIZER Smart System. Шестдесет пациенти са били вписани и са получили имплантиране на системата OPTIMIZER Smart System. Първичната крайна точка на ефективност е била подобрение в поносимостта на физически упражнения, измерено чрез пиков VO_2, получен при CPX тестване (кардиопулмонални упражнения). Данните от CPX тестването са били оценени от независима централна лаборатория. Резултатите за участниците с имплантиран OPTIMIZER Smart са били сравнени с резултатите за пиков VO_2 за участниците в контролната група на проучването FIX-HF-5C по отношение на средната промяна в пиковия VO_2 при 24 седмици от базовото ниво.

Вторичната крайна точка на ефективност за проучването FIX-HF-5C2 е била оценка на средното дневно количество ССМ терапия, предоставена за 24 седмици проучване. Направено е сравнение между участниците с устройство OPTIMIZER с 2 проводника в проучването FIX-HF-5C2 и участниците с устройство OPTIMIZER с 3 проводника в проучването FIX-HF-5C, за да се определи дали е имало разлика между терапиите, предоставени от двете конфигурации на устройството.

Първичната крайна точка на безопасност в проучването FIX-HF-5C2 е била процентът участници, изпитващи свързано с устройството OPTIMIZER или с процедурата усложнение през 24-седмичния период на проследяване. Усложненията са били отсъдени от независима комисия по събитията.

2.0 Преглед на методологията

Центровете са идентифицирали потенциални пациенти от популацията с хронична сърдечна недостатъчност в своята клиника. Целевата популация пациенти се е състояла от участници с фракции на изтласкване от 25 до 45% (включително), чиито симптоми са съответствали на NYHA функционален клас III или амбулаторен NYHA клас IV. От потенциалните участници е взето информирано съгласие и след това те са били вписани в проучването, за да преминат през скрининг тестване за базово ниво и да се определи дали отговарят на изискванията на проучването. Скрининг тестовете за базово ниво са включвали: анамнеза, физикален преглед, история на лекарствата, кръвни тестове, CPX тестване (кардиопулмонални упражнения), за да се определи пиковият VO_2, ехокардиография, за да се определи левокамерната фракция на изтласкване (LVEF), 12-проводникова ЕКГ и оценка на NYHA клас. CPX тестовете и ехокардиографиите са били оценени от независима централна лаборатория.

Участниците, които са преминали тестовете за базово ниво и са отговаряли на критериите, са били планирани за имплантиране на OPTIMIZER Smart с 2 проводника възможно най-скоро. След това участниците са се връщали в клиниката за оценка на 2 седмици, 12 седмици и 24 седмици след първоначалното имплантиране. При визитите на седмица 12 и седмица 24 участниците са преминали през физикален преглед, медицинска оценка, кръвни тестове, CPX тест (кардиопулмонални упражнения), оценка по NYHA и оценка на нежелани събития. Събирането на данни за оценка на крайните точки на проучването е завършило с визитата в седмица 24.

3.0 Резултати

3.1 Брой изследователи и брой центрове

8 центъра са участвали в проучването FIX-HF-5C2 и 8 главни изследователи са показани в *Таблица 1* по-долу.

Таблица 1: Списък на центровете

Изследовател/изследователски център	Преминали през скрининг	Вписани
Център A	7	4 (6,7%)
Център B	33	18 (30,0%)
Център C	3	1 (1,7%)
Център D	43	12 (20,0%)
Център E	8	3 (5,0%)
Център F	14	3 (5,0%)
Център G	6	1 (1,7%)
Център H	39	18 (30,0%)
ОБЩО	**153**	**60**

3.2 Отчетност на участниците с визити по проучването

Таблица 2 съдържа разпределение на пациентите. През скрининг са преминали 153 участници. От тях 60 участници са били вписани и всичките 60 участници са получили имплантиране на устройството по проучването. Един участник се е оттеглил преди седмица 24. Нямало е смъртни случаи. Проследяването по визити на проучването е представено в таблицата заедно с броя и процента участници, които успешно са завършили тестването с физически упражнения за първичната крайна точка. Общо 53 участници са се върнали за тестване с физически упражнения след 12 седмици, а 55 участници са изпълнили визитата с тестване с физически упражнения след 24 седмици. Един (1) участник е имал тестване, преценено като неадекватно, на седмица 12, а 3 участници са имали неадекватни тестове на седмица 24, което означава 52 оценяеми теста на седмица 12 и 52 оценяеми теста на седмица 24. Един участник се е оттеглил от проучването преди седмица 24.

Таблица 2: Разпределение на пациентите

Променлива	FIX-HF-5C2, OPTIMIZER
Преминали през скрининг	153
Вписани/с имплантиране	60 (39,2%)
По протокол (PP)	59 (98,3%)
Починали[1]	0 (0,0%)
Оттеглили се[1]	1 (1,7%)
Изпълнена визита при седмица 12	59 (98,3%)
Изпълнен тест за поносимост към физически упражнения при седмица 12	53 (88,3%)
Оценяем тест за поносимост към физически упражнения при седмица 12[2]	52 (86,7%)
Изпълнена визита при седмица 24	59 (98,3%)
Изпълнен тест за поносимост към физически упражнения при седмица 24	55 (91,7%)
Оценяем тест за поносимост към физически упражнения при седмица 24[2]	52 (86,7%)

[1] Преди визита при седмица 24.
[2] Включва само участници с валиден пиков VO_2, както е определено от централната лаборатория, при посочената визита.

3.3 Характеристики на базовото ниво

Характеристики на базовото ниво на участници в проучването FIX-HF-5C2 са представени в ***Таблица 4*** заедно с характеристики на базовото ниво на групите на проучването FIX-HF-5C. От съществено значение са сравненията между групата с OPTIMIZER в проучването FIX-HF-5C2 и контролната група от проучването FIX-HF-5C, тъй като тези групи формират основните групи за сравнение за анализите за ефикасност. При номинално 0,05 ниво на значимост, участниците от FIX-HF-5C2 са били по-възрастни (66,3 ± 8,9 спрямо 62,8 ± 11,4), са имали по-слабо преобладаване на диабет (30% спрямо 48,8%) и по-ниска LVEDD стойност (57,7 ± 6,8 спрямо 60,2 ± 7,0), отколкото участниците в контролната група на FIX-HF-5C. Въпреки че участниците от FIX-HF-5C2 са имали по-малък LVEDD, LVEF между двете групи (34,1 + 6,1 спрямо 32,5 + 5,2%) не е била статистически значимо различна. Пиковият VO_2 при CPX тестването (кардиопулмонални упражнения) при базово ниво е бил подобен между двете групи, но участниците от FIX-HF-5C2 са се упражнявали средно една пълна минута по-дълго, отколкото участниците от контролната група на FIX-HF-5C (11,6 + 2,9 спрямо 10,6 + 3,1 минути). Разликата е била статистически значима ($p < 0,04$).

Съгласно модела и целта на проучването, значително повече участници в проучването FIX-HF-5C2 са имали постоянна предсърдна фибрилация при базово ниво, както се вижда от наличието на предсърдна фибрилация в ЕКГ записа при базово ниво. Въпреки че това не е достигнало статистическа значимост, е имало само 1 участник с NYHA клас IV в FIX-HF-5C2, докато 8 участници са били с NYHA клас IV в FIX-HF-5C. Тази разлика отразява клинична практика. Това не е регулаторно ограничение, тъй като протоколът е бил установен, преди показанията за употреба да бъдат ограничени до участници с NYHA III, и участници с NYHA IV са били допуснати в проучването FIX-HF-5C2. Ясният избор на клиничната практика на участници с NYHA клас III в проучването FIX-HF-5C2 потвърждава, че групата с функционален клас NYHA III е подходящата цел за ССМ терапия. Всички други характеристики са били подобни между двете групи.

Употребата на медикаменти при базово ниво е представена в ***Таблица 5***.

Таблица 4: Характеристики на базово ниво: Популация с намерение за лечение (ITT)

	FIX-HF-5C2	FIX-HF-5C			
Променлива	**OPTIMIZER**	**OPTIMIZER**	**P-стойност[1]**	**Контрола**	**P-стойност[1]**
Възраст (години)	66,3 ± 8,9 (60)	63,1 ± 10,9 (74)	0,071	62,8 ± 11,4 (86)	0,049
Мъже	53 (88,3%)	54 (73,0%)	0,032	68 (79,1%)	0,182
Етнос (бяла раса)	40 (66,7%)	55 (74,3%)	0,346	61 (70,9%)	0,590
Етиология на CHF (Конгестивна сърдечна недостатъчност) (исхемична)	41 (68,3%)	46 (62,2%)	0,473	51 (59,3%)	0,299
Предходен MI (инфаркт на миокарда)	36 (60,0%)	36 (48,6%)	0,224	51 (59,3%)	1,000
Предходен CABG (Коронарен артериален байпас графтинг)	13 (21,7%)	18 (24,3%)	0,837	23 (26,7%)	0,560
Предходна ICD или PM система (кардиовертер-дефибрилатор или пейсмейкър)	55 (91,7%)	67 (94,4%)	0,731	73 (85,9%)	0,432
Предходен ICD (кардиовертер-дефибрилатор) (ICD, CRT-D, S-ICD)	53 (88,3%)	66 (93,0%)	0,382	73 (85,9%)	0,804
Предходен PM (пейсмейкър)	2 (3,3%)	1 (1,4%)	0,593	0 (0,0%)	0,170
Ангина	2 (3,3%)	5 (6,8%)	0,459	6 (7,0%)	0,471
Диабет	18 (30,0%)	38 (51,4%)	0,014	42 (48,8%)	0,027
Постоянна предсърдна фибрилация при базово ниво	9 (15,0%)	0 (0%)	0,0005	0 (0%)	0,0002
Анамнеза на предсърдни аритмии	34 (56,7%)	25 (33,8%)	0,009	35 (40,7%)	0,065
Предсърдно мъждене	5 (8,3%)	8 (10,8%)	0,772	6 (7,0%)	0,761
Предсърдна фибрилация	28 (46,7%)	20 (27,0%)	0,029	27 (31,4%)	0,082
Чести PAC (Преждевременни предсърдни съкращения)	3 (5,0%)	3 (4,1%)	1,000	1 (1,2%)	0,306
Други предсърдни аномалии	2 (3,3%)	2 (2,7%)	1,000	3 (3,5%)	1,000

	FIX-HF-5C2	FIX-HF-5C			
Променлива	**OPTIMIZER**	**OPTIMIZER**	**P-стойност[1]**	**Контрола**	**P-стойност[1]**
Анамнеза на камерни аритмии	17 (28,3%)	26 (35,1%)	0,459	28 (32,6%)	0,716
Камерна фибрилация	5 (8,3%)	5 (6,8%)	0,752	8 (9,3%)	1,000
Камерна тахикардия	13 (21,7%)	19 (25,7%)	0,685	19 (22,1%)	1,000
Чести PVC (Преждевременни камерни съкращения)	5 (8,3%)	8 (10,8%)	0,772	7 (8,1%)	1,000
NYHA					
Клас III	59 (98,3%)	64 (86,5%)	0,023	78 (90,7%)	0,082
Клас IV	1 (1,7%)	10 (13,5%)	0,023	8 (9,3%)	0,082

[1]В сравнение с групата с OPTIMIZER от FIX-HF-5C2 чрез точен тест на Фишер за двоични променливи и t-тест с две извадки за непрекъснати променливи.

Таблица 5: Медикаменти при базово ниво: Популация с намерение за лечение (ITT)

	FIX-HF-5C2	FIX-HF-5C			
Променлива	**OPTIMIZER**	**OPTIMIZER**	**P-стойност[1]**	**Контрола**	**P-стойност[1]**
ACEi/ARB/ARNi	45 (75,0%)	61 (82,4%)	0,393	72 (83,7%)	0,212
ACE инхибитор	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
Бета-блокер	57 (95,0%)	72 (97,3%)	0,656	82 (95,3%)	1,000
Диуретик	44 (73,3%)	57 (77,0%)	0,689	67 (77,9%)	0,558
Вторичен диуретик	5 (8,3%)	6 (8,1%)	1,000	8 (9,3%)	1,000
Ivabradine (Ивабрадин)	3 (5,0%)	2 (2,7%)	0,656	4 (4,7%)	1,000
Digoxin (Дигоксин)	4 (6,7%)	10 (13,5%)	0,260	8 (9,3%)	0,762
Инхибитор на алдостерон	25 (41,7%)	26 (35,1%)	0,477	33 (38,4%)	0,733

	FIX-HF-5C2	FIX-HF-5C			
Променлива	**OPTIMIZER**	**OPTIMIZER**	**P-стойност[1]**	**Контрола**	**P-стойност[1]**
Hydralazine (Хидралазин)	3 (5,0%)	5 (6,8%)	0,731	10 (11,6%)	0,240
Нитрати	11 (18,3%)	18 (24,3%)	0,527	26 (30,2%)	0,124
Блокер на калциевите канали	6 (10,0%)	9 (12,2%)	0,787	8 (9,3%)	1,000
Антиаритмично средство	19 (31,7%)	14 (18,9%)	0,108	12 (14,0%)	0,013
Антитромботично средство	41 (68,3%)	54 (73,0%)	0,572	59 (68,6%)	1,000
Антикоагулант	27 (45,0%)	19 (25,7%)	0,028	18 (20,9%)	0,003

[1]В сравнение с групата с OPTIMIZER от FIX-HF-5C2 чрез точен тест на Фишер.

Медикаментите за сърдечна недостатъчност при базово ниво са обобщени в ***Таблица 5***. Единствените значими разлики са били по-голяма употреба на ARNi лекарства, антиаритмични средства и антикоагуланти при участниците от FIX-HF-5C2. По-голямата употреба на ARNi лекарства отразява факта, че те са били въведени към края на проучването FIX-HF-5C. По-голямата употреба на антиаритмични средства и антикоагуланти вероятно представлява включването на пациенти с предсърдна фибрилация; тези пациенти са били изключени от проучването FIX-HF-5C. ***Таблица 6*** представя разбивка на използването на антиаритмични лекарства в проучванията FIX-HF-5C2 и FIX-HF-5C за сравнение.

Таблица 6: Антиаритмични лекарства при базово ниво

	FIX-HF-5C2	**FIX-HF-5C**	
Променлива	**OPTIMIZER**	**OPTIMIZER**	**Контрола**
Антиаритмично средство	19 (31,7%)	14 (18,9%)	12 (14,0%)
Amiodarone (Амиодарон)	12 (20,0%)	11 (14,9%)	6 (7,0%)
Sotalol (Соталол)	5 (8,3%)	3 (4,1%)	2 (2,3%)
Mexiletine (Мексилетин)	1 (1,7%)	0	3 (3,5%)
Dofetilide (Дофетилид)	1 (1,7%)	0	1 (1,2%)

3.5 Първична крайна точна на ефективност

а. Бейсов анализ

Използван е Бейсов модел с многократни измервания за оценяване на разликите между групите в средния пиков VO_2 при 24 седмици от базово ниво при пациенти с устройство от FIX-HF-5C2 в сравнение с пациенти от контролна група от FIX-HF-5C, с 30% заемане на информация (70% претегляне надолу) от разликата на съответната група, наблюдавана в данните на подгрупата от FIX-HF-5.

В групата с устройство от FIX-HF-5C2 55 от 60 пациенти са предоставили поне едно измерване на пиков VO_2 след базово ниво, а 52 пациенти са предоставили измервания на пиков VO_2 при седмица 24. Нямало е смъртни случаи при участниците от FIX-HF-5C2 при 24-седмичния период на оценка и е нямало липсващи наблюдения поради хоспитализации заради сърдечна

недостатъчност. Обаче, пациентите в контролната група от FIX-HF-5C, при които липсват наблюдения за пиков VO_2 поради смърт, са приписани като нули съгласно протокола на FIX-HF-5C. Има общо 146 пациенти и 397 нелипсващи наблюдения на пиков VO_2 в комбинираните група с устройство от FIX-HF-5C2 и контролна група от FIX-HF-5C за този анализ.

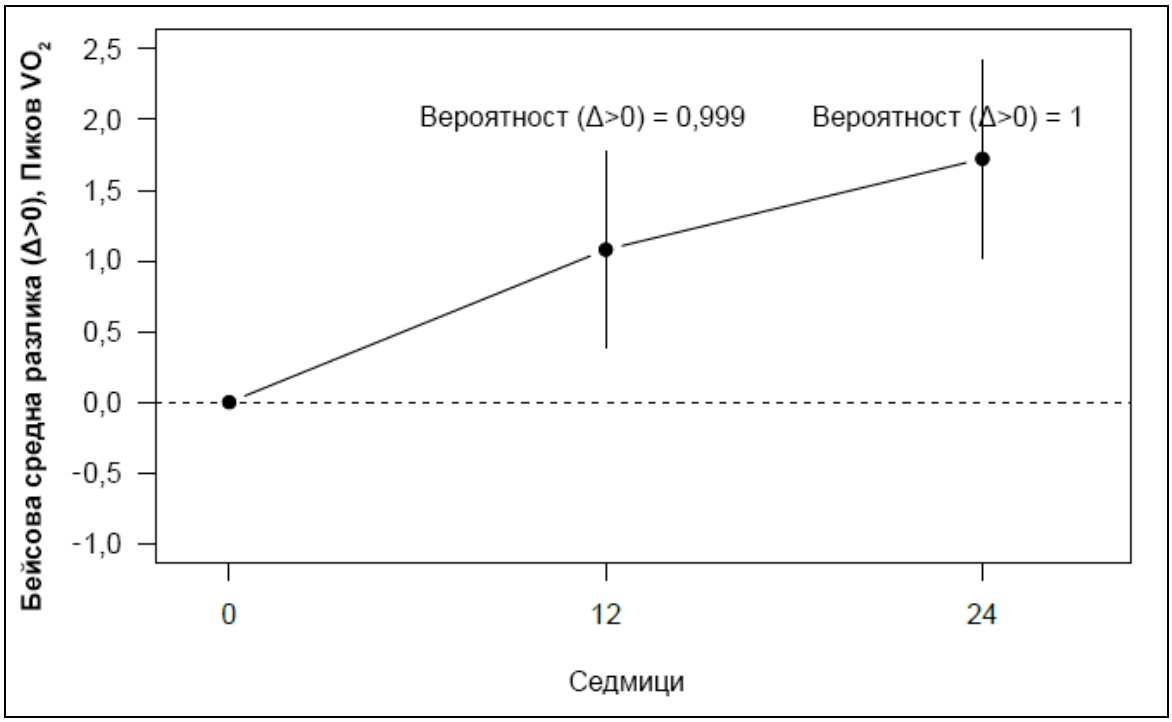
Таблици 7 и 8 предоставят резултати от Бейсовите анализи, а Фигури 1 и 2 показват резултатите за пиков VO_2 графично.

Таблица 7: Брой наблюдения, средно, SD (стандартно отклонение) на пиков VO_2 по група и време

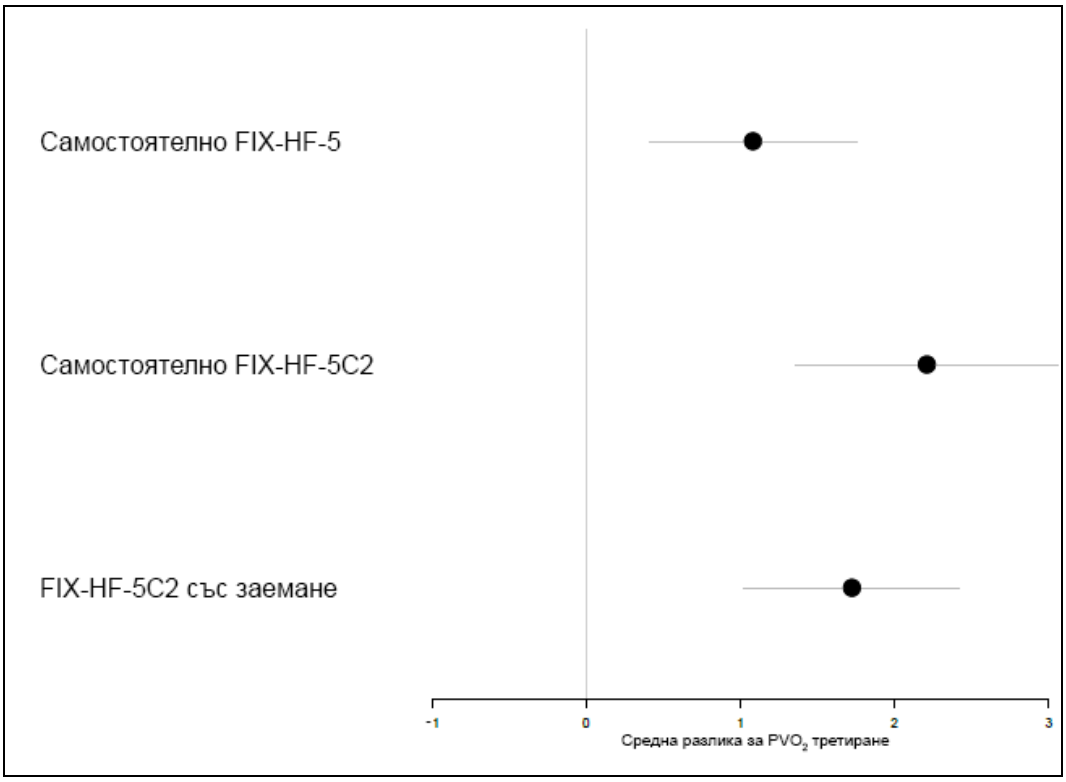
	Брой наблюдения (наблюдавани)		**Брой наблюдения (липсващи)**		**Средно**		**Стандартно отклонение**	
	Конт-рола	**Уст-ройство**	**Конт-рола**	**Уст-ройство**	**Конт-рола**	**Уст-ройство**	**Конт-рола**	**Уст-ройство**
Базово ниво	86	60	0	0	15,36	15,01	2,81	2,94
12 седмици	73	52	13	8	14,59	16,01	4,29	3,34
24 седмици	74	52	12	8	14,34	16,22	4,69	3,09

Таблица 8: Резултати от Бейсов първичен анализ (със заемане)

		Заемане (Бейс)			
Време	**TmtDiff (Разлика на третиране)**	**LL (Долна граница)**	**UL (Горна граница)**	**SE (Стандартна грешка)**	**P(горна)**
12 седмици	1,079	0,381	1,776	0,356	0,999
24 седмици	1,722	1,021	2,417	0,356	1,000



Фигура 1: Пиков VO_2 по време на средна разлика (Δ) на третиране по Бейсов модел



Фигура 2: 24-седмична по модел средна разлика на PVO_2 третиране по проучване

Бейсовата последваща вероятност, че Δ_3 е по-голямо от 0 (показваща превъзходство на групата с устройство от FIX-HF-5C2 спрямо контролната група от FIX-HF-5C) е 1. Тъй като това надвишава 0,975, нулевата хипотеза се отхвърля и превъзходството се заявява по отношение на първичната крайна точка.

b. Честотен анализ

Бейсовият анализ показва, че групата с OPTIMIZER от FIX-HF-5C2 е имала по-голямо увеличение в пиковия VO_2 спрямо контролната група от FIX-HF-5C с последваща вероятност, която надвишава стойността 0,975, необходима за статистическа значимост.

Подкрепящ небейсов анализ на пиковия VO_2 е показан в ***Таблица 9*** (цялостни обобщения).

Единадесет (11) участници са били с липсващи оценяеми резултати за пиков VO_2 при седмица 12 или 24. Петима (5) участници са липсвали и при двете визити.

Нямало е смъртни случаи или липси поради хоспитализации заради сърдечна недостатъчност, така че е нямало приписвания на нули или по-ниска стойност в данните на FIX-HF-5C2. Представени са резултати от предходно проучване с цел сравнение, включително разлики между текущите резултати за OPTIMIZER и резултатите от проучването FIX-HF-5C. Пиковият VO_2 е бил значително повишен при седмица 12 и при седмица 24 в групата с OPTIMIZER от FIX-HF-5C2 и промяната от базовото ниво е била значително различна от тази на контролната група в проучването FIX-HF-5C. Това е било потвърдено в резултатите на честотния смесен модел в сравнение с контролната група от проучването FIX-HF-5C.

Общо, наблюдавахме подобрение в пиковия VO_2 за участниците с устройство в проучването FIX-HF-5C2, което не зависеше от намаляване във VO_2 за контролната група.

Таблица 9: Обобщение на ефикасността: Популация с намерение за лечение (ITT)

		FIX-HF-5C2	FIX-HF-5C			
Променлива		**OPTIMIZER**	**OPTIMIZER**	**Разлика[1]**	**Контрола**	**Разлика[1]**
Пиков VO_2 (ml/kg/min)						
Базово ниво	Средно±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
	(мин., макс.)	(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-стойност[2]			0,317		0,462
12 седмици	Средно±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
	(мин., макс.)	(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-стойност[2]			0,478		0,174
Промяна, базово ниво до 12 седмици	Средно±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
	(мин., макс.)	(-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-стойност[2]	0,001	0,716	0,082	0,164	0,002
24 седмици	Средно±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
	(мин., макс.)	(10,2, 23,9)	(8,9, 23,2)		(8,8, 22,7)	
	[95% CI]	[15,4, 17,1]	[14,6, 16,3]	[-0,49, 1,95]	[14,4, 15,9]	[-0,10, 2,21]
	P-стойност[2]			0,239		0,074

		FIX-HF-5C2	FIX-HF-5C			
Променлива		**OPTIMIZER**	**OPTIMIZER**	**Разлика[1]**	**Контрола**	**Разлика[1]**
Промяна, базово ниво до 24 седмици	Средно±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
	(мин., макс.)	(-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-стойност[2]	<,001	0,938	0,007	0,078	<,001

[1]В сравнение с групата с OPTIMIZER от FIX-HF-5C2.
[2]Стойностите се сравняват с базово ниво чрез двойния t-тест, а разликите се сравняват чрез t-теста с две извадки, без да се взимат предвид други времеви точки.

3.6 Вторични анализи на ефективността

Тъй като първичната крайна точка е постигната, вторичната крайна точка на общото ССМ доставяне може официално да бъде тествана. Общото ССМ доставяне е представено в ***Таблица 10*** за IP популациите (намерение за лечение). Резултатите са представени за всички достъпни данни и за подхода за множество приписвания, както вече е описано. Въпреки че всички участници в FIX-HF-5C2 са получили имплантиране, 1 участник в групата с OPTIMIZER от FIX-HF-5C е починал преди началото на проучването и други 5 участници не са получили имплантиране, така че IP популацията (намерение за лечение) се различава за проучването FIX-HF-5C, използвано в сравнението. Както може да се види в ***Таблица 10***, за всички достъпни данни и приписани данни общото ССМ доставяне при 24 седмици е еквивалентно между групите с OPTIMIZER на проучванията FIX-HF-5C2 и FIX-HF-5C, тъй като 95% доверителният интервал на разликата между 2-те групи попада изцяло в рамките на интервала, дефиниран от (Θ_L,Θ_U).

Таблица 10: Вторична ефикасност – извличане на данни от OPTIMIZER: IP популация (с намерение за лечение)

		FIX-HF-5C2	FIX-HF-5C		FIX-HF-5C2 Bsl постоянна AFIB
Променлива		**OPTIMIZER (N=60)**	**OPTIMIZER (N=60)**	**Разлика[1]**	**OPTIMIZER (N=9)**
Общо ССМ доставяне					
24 седмици	Средно±SD (n)	19892 ± 3472 (59)	19583 ± 4998 (67)	310 ± 4352	19734 ± 4187 (9)
	(мин., макс.)	(11618, 28284)	(3645, 31009)		(12787, 24578)
	[95% CI]	[18988, 20797]	[18364, 20802]	[-1228, 1847]	[16515, 22952]
	P-стойност[2]			0,691	
	(ThetaL,ThetaU)			(-2448, 2448)	
Общо ССМ доставяне (ПРИПИСАНИ)					
24 седмици	Средно±SE	19897 ± 463	19618 ± 610	279 ± 783	
	(мин., макс.)	(19811, 20037)	(19553, 19722)		
	[95% CI]	[18988, 20805]	[18421, 20814]	[-1256, 1813]	
	P-стойност[2]			0,722	
	(ThetaL,ThetaU)			(-2452, 2452)	

[1]Биоеквивалентност се приема, ако двустранният 95% доверителен интервал, за разликата, попада изцяло в рамките на интервала (ThetaL,ThetaU).
[2]P-стойност за средна стойност от t-теста с две извадки за разликата между групите

3.7 Първична крайна точка на безопасност

Първичната крайна точка на безопасност е била комбинираната крайна точка на процента участници в групата с OPTIMIZER, които са изпитали свързано с устройството OPTIMIZER или с процедурата за OPTIMIZER усложнение през 24-седмичния период на проследяване, както е определено от независима комисия за отсъждане на събития (EAC). Комисията за отсъждане на събития (EAC) е прегледала всички съобщения за тежки нежелани събития (SAE), потвърдила е класификацията за „тежки“ и е отсъдила връзката на събитието с процедурата или устройството на системата OPTIMIZER. Тежките нежелани събития (SAE), за които комисията за отсъждане на събития (EAC) е определила, че са категорично свързани или със системата OPTIMIZER, или с процедурата за OPTIMIZER, са били счетени за усложнение.

Имало е само 1 усложнение, наблюдавано сред участниците от FIX-HF-5C2. Това е било при участник, който е имал малък хематом на мястото на имплантиране на импулсния генератор OPTIMIZER IPG и е бил задържан в болницата през нощта за наблюдение след имплантирането на устройството. Хематомът е отминал без третиране и е нямало други усложнения в този случай. Комисията за отсъждане на събития (EAC) е определила събитието като усложнение, свързано с процедурата, за да се обоснове удълженият с един ден първоначален престой в болницата за наблюдение. Нямало е съобщено тежко нежелано събитие, свързано с устройството OPTIMIZER, при участниците с устройство с 2 проводника.

Така, честотата на усложнения в ITT групата (с намерение за лечение) на проучването FIX-HF-5C2 е била 1,7% (1/60) с точно 95% CI (0,0%, 8,9%). Както може да се види в ***Таблица 11***, честотата на усложнения в проучването FIX-HF-5C2 е била номинално по-ниска от тази в предходното проучване, въпреки че няма статистическа значимост. Малкият размер на извадката за проучването FIX-HF-5C2 прави трудно показването на статистическа разлика в процентните точки. Абсолютната разлика обаче между честотата на усложнения за проучването FIX-HF-5C2 (1,7%) и проучването FIX-HF-5C (10,3%) е клинично значима.

Следователно можем да заключим, че първичната крайна точка на безопасност на проучването FIX-HF-5C2 е постигната и че доставянето на CCM чрез устройство с 2 проводника е също толкова безопасно като доставянето на CCM терапия чрез устройство с 3 проводника. Тези резултати може отчасти да се дължат на намаляването на броя проводници, имплантирани при устройството с 2 проводника, както и намаляването в общия обем проводници, въведени във венозната васкулатура.

Таблица 11: Безопасност: Популация с намерение за лечение (ITT)

		FIX-HF-5C2	FIX-HF-5C	
Променлива		**OPTIMIZER, 2 проводника**	**OPTIMIZER, 3 проводника**	**P-стойност[1]**
Първична безопасност				
Усложнение, свързано с устройството OPTIMIZER или с процедурата, за период на 24 седмици	n(%)	1 (1,7%)	7 (10,3%)	0,0660
	[95% CI]	(0,0%, 8,9%)	(4,2%, 20,1%)	
Вторична безопасност				
PVC или VT SAE	n(%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
PVC	n(%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
VT	n(%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	

[1]В сравнение с групата с OPTIMIZER от FIX-HF-5C2 чрез точен тест на Фишер.
* Стойностите са брой и процент от участниците. Участниците са отчетени само веднъж в рамките на всяка категория.

3.8 Нежелани събития

Всички съобщени от центровете нетежки нежелани събития и отсъдени тежки нежелани събития от началната дата на проучването до седмица 24 са посочени в***Таблица 12*** и ***Таблица 13*** за ITT популацията (с намерение за лечение). Даден е общият брой събития и броят и процентът на участниците, имащи поне едно събитие от посочения тип. Честотите на събитията са били подобни на тези в групата с OPTIMIZER и контролната група на FIX-HF-5C. При номинално 0,05 ниво на значимост е имало по-малък процент участници, които са имали сериозна неизправност на системата OPTIMIZER, в проучването FIX-HF-5C2, отколкото в предходното проучване (p=0,03).

Таблица 12: Отсъдени тежки нежелани събития, ден 0 – 168: Популация с намерение за лечение (ITT)

	FIX-HF-5C2, OPTIMIZER		FIX-HF-5C, OPTIMIZER			FIX-HF-5C, контрола		
Променлива	**Брой събития**	**Участници[2]**	**Брой събития**	**Участници**	**P-стойност[1]**	**Брой събития**	**Участници**	**P-стойност[1]**
Всички	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%)	
Общи медицински	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%)	
Аритмия	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%)	
Влошаваща се сърдечна недостатъчност	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%)	
Общи кардиопулмонални	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%)	
Кървене	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%)	
Неврологични	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%)	
Тромбоемболия	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%)	
Локална инфекция	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%)	
Сепсис	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%)	

	FIX-HF-5C2, OPTIMIZER		FIX-HF-5C, OPTIMIZER			FIX-HF-5C, контрола		
Променлива	**Брой събития**	**Участници[2]**	**Брой събития**	**Участници**	**P-стойност[1]**	**Брой събития**	**Участници**	**P-стойност[1]**
Неизправност на системата на кардиовертер-дефибрилатор (ICD) или пейсмейкър	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%)	
Неизправност на системата OPTIMIZER	0	0 (0,0%)	6	6 (8,1%)	0,033		-	
		(0,0%, 6,0%)		(3,0%, 16,8%)				

Име на програмата: AE.sas

[1]В Сравнение с групата с OPTIMIZER от FIX-HF-5C2 чрез точен тест на Фишер.

[2]Брой и процент на участници. Участниците са отчетени само веднъж в рамките на всяка категория.

Таблица 13: Нетежки нежелани събития, ден 0 – 168: Популация с намерение за лечение (ITT)

	FIX-HF-5C2, OPTIMIZER		FIX-HF-5C, OPTIMIZER			FIX-HF-5C, контрола		
Променлива	**Брой събития**	**Участници[2]**	**Брой събития**	**Участници**	**P-стойност[1]**	**Брой събития**	**Участници**	**P-стойност[1]**
Всички	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%)	
Общи медицински	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%)	
Аритмия	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%)	
Влошаваща се сърдечна недостатъчност	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%)	
Общи кардио-пулмонални	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%)	
Кървене	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%)	
Неврологични	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%)	

	FIX-HF-5C2, OPTIMIZER		FIX-HF-5C, OPTIMIZER			FIX-HF-5C, контрола		
Променлива	**Брой събития**	**Участници[2]**	**Брой събития**	**Участници**	**P-стойност[1]**	**Брой събития**	**Участници**	**P-стойност[1]**
Тромбоемболия	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%)	
Локална инфекция	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%)	
Сепсис	0	0 (0,0%)	0	0 (0,0%)		0	0 (0,0%)	
		(0,0%, 6,0%)		(0,0%, 4,9%)			(0,0%, 4,2%)	
Неизправност на системата на кардиовертер-дефибрилатор (ICD) или пейсмейкър	0	0 (0,0%)	0	0 (0,0%)		0	0 (0,0%)	
		(0,0%, 6,0%)		(0,0%, 4,9%)			(0,0%, 4,2%)	
Неизправност на системата OPTIMIZER	0	0 (0,0%)	3	2 (2,7%)	0,502		-	
		(0,0%, 6,0%)		(0,3%, 9,4%)				

Име на програмата: AE.sas

[1]В Сравнение с групата с OPTIMIZER от FIX-HF-5C2 чрез точен тест на Фишер.

[2]Брой и процент на участници. Участниците са отчетени само веднъж в рамките на всяка категория.

Честотата на общи нетежки нежелани събития е била значително по-висока в групата участници с OPTIMIZER на проучването FIX-HF-5C2, отколкото за контролната група на проучването FIX-HF-5C. Тя не е била значително по-голяма от честотата на нетежки нежелани събития в групата с OPTIMIZER за проучването FIX-HF-5C. По-високата честота между участниците с OPTIMIZER от FIX-HF-5C2 и участниците в контролната група за FIX-HF-5C може да се дължи на разликите в общите медицински събития и локализираната инфекция. Общите медицински събития включват множество нежелани събития, като например възпалено гърло до по-сериозни събития като холелитиаза. От клинична гледна точка е трудно да се тълкува значението на всякакви разлики в общите медицински събития. Само 1 от 5-те нетежки локализирани инфекции е била свързана с устройството (джоб за импулсния генератор (IPG)). Важният аспект е, че честотата на локализирана инфекция не е била висока по начало и не е била значително различна между участниците с OPTIMIZER за проучването FIX-HF-5C2 и участниците с OPTIMIZER за проучването FIX-HF-5C.

4.0 Обсъждане

Проучването е постигнало своята първична крайна точка на ефективност въз основа на представения Бейсов анализ, който е бил подкрепен от честотните анализи. По отношение на безопасността е нямало свързани с устройството усложнения и е имало само 1 свързано с процедурата усложнение (< 2%). Това е значително по-малко от честотата, наблюдавана в проучването FIX-HF-5C с устройство с 3 проводника. Няма доказателство за разлика между групите на проучванията по отношение на нежелани събития или отсъдени тежки нежелани събития, въпреки че групата с OPTIMIZER от FIX-HF-5C2 показва по-ниска честота на тежки събития, свързани със системата OPTIMIZER, отколкото в предходното проучване.

Следователно може да бъде заключено, че проучването FIX-HF-5C2 е постигнало своите предварително зададени крайни точки и че конфигурацията с 2 проводника на OPTIMIZER Smart е безопасна и ефективна поне колкото конфигурацията с 3 проводника на OPTIMIZER Smart, одобрена от FDA в P180036.

Пиковият VO_2 се е подобрил повече при пациентите с OPTIMIZER на настоящото проучване FIX-HF-5C2, отколкото при контролната група на предходното проучване FIX-HF-5C за Бейсовия и за честотния статистически анализ.

5.0 Риск-полза

Ползите на конфигурацията с 2 проводника на OPTIMIZER Smart са подобряване в пиковия VO_2, подобрен функционален статус, както се вижда от подобренията в NYHA функционалния клас, и намалена честота на процедурни усложнения в сравнение с конфигурацията с 3 проводника на OPTIMIZER Smart (проучване FIX-HF-5C). Рисковете, свързани със системата OPTIMIZER Smart, са подобни на тези, свързани с кардиовертер-дефибрилатори (ICD) и пейсмейкъри, които са добре документирани в литературата. В проучването FIX-HF-5C изместванията на проводници са били основното съобщавано усложнение. Няма съобщения за измествания на проводници в проучването FIX-HF-5C2. Следователно е ясно, че потенциалните ползи на конфигурацията с 2 проводника на OPTIMIZER Smart надвишават потенциалните рискове.

6.0 Заключения

Въз основа на резултатите от проучването FIX-HF-5C2, описани тук, ние заключаваме следното:

1. Конфигурацията с 2 проводника на системата OPTIMIZER Smart System е безопасна и ефективна за доставяне на CCM терапия при пациенти със симптоми на NYHA клас III сърдечна недостатъчност.
2. Поносимостта към физически упражнения, както е видно от подобрения пиков VO_2, се подобрява от CCM терапия, доставяна чрез конфигурация с 2 проводника на системата OPTIMIZER Smart.
3. Доставянето на CCM терапия със системата с 2 проводника е клинично ефективно и същото като доставяне с устройството с 3 проводника.
4. Честотата на усложнения е по-ниска с устройството с 2 проводника вероятно поради намаляването на броя имплантирани проводници.
5. Профилът на тежки нежелани събития за устройството с 2 проводника не е значително различен от този на устройството с 3 проводника.

Референция:

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. Регистрационно проучване за CCM

Резюме

Заглавие: Модулирането на сърдечния контрактилитет подобрява дългосрочната преживяемост и хоспитализациите при сърдечна недостатъчност с понижена фракция на изтласкване.

ЦЕЛИ:
Модулирането на сърдечния контрактилитет (CCM) подобрява симптомите и поносимостта към физически упражнения и намалява хоспитализациите поради сърдечна недостатъчност (HF) за 6-месечен период на проследяване при пациенти със симптоми по New York Heart Association (NYHA) клас III или IV, QRS < 130 ms и 25% ≤ левокамерна фракция на изтласкване (LVEF) ≤ 45% (проучване FIX-HF-5C). Текущото проспективно регистрационно проучване (CCM-REG) има за цел за оцени влиянието в по-дългосрочен план на CCM върху хоспитализации и смъртност в реални условия в същата тази популация.

МЕТОДИ И РЕЗУЛТАТИ:
Включени са общо 140 пациенти с 25% ≤ LVEF ≤ 45%, получаващи CCM терапия (CCM-REG25-45) за клинични показания. Оценени са кардиоваскуларни и HF (сърдечна недостатъчност) хоспитализации, Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire (MLHFQ) (Въпросник на Минесота относно живот със сърдечна недостатъчност) и NYHA клас, в продължение на 2 години. Смъртността е проследена в продължение на 3 години и е сравнена с прогнозите от Seattle Heart Failure Model (SHFM) (Сиатълски модел за сърдечна недостатъчност). Извършен е отделен анализ на пациенти с 35% ≤ LVEF ≤ 45% (CCM-REG35-45) е 25% ≤ LVEF < 35% (CCM-REG25-34). Хоспитализациите са се понижили със 75% (от 1,2/пациент-година в предната година до 0,35/пациент-година по време на 2-те години след CCM, P < 0,0001) в CCM-REG25-45 и в подобна степен в CCM-REG35-45 (P < 0,0001) и CCM-REG25-34. MLHFQ и NYHA класовете са се подобрили във всичките три групи, с прогресивни подобрения във времето (P < 0,002). Тригодишната преживяемост в CCM-REG25-45 (82,8%) и CCM-REG24-34 (79,4%) е била подобна на тези, прогнозирани от SHFM (76,7%, P = 0,16; 78,0%, P = 0,81, респективно), и е била по-добра от прогнозираната в CCM-REG35-45 (88,0% спрямо 74,7%, P = 0,046).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ:
В реални условия CCM генерира резултати, подобни на тези от предходни проучвания при участници с 25% ≤ LVEF ≤ 45% и QRS < 130 ms; кардиоваскуларните и HF (сърдечна недостатъчност) хоспитализации са намалени и MLHFQ и NYHA класовете са подобрени. Общата смъртност е била сравнима с тази, прогнозирана от SHFM, но е била по-ниска от прогнозираната при пациенти с 35% ≤ LVEF ≤ 45%.

КЛЮЧОВИ ДУМИ:
Хоспитализации; Левокамерна фракция на изтласкване; Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire (Въпросник на Минесота относно живот със сърдечна недостатъчност); Преживяемост

Референция

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