IMPULSE DYNAMICS

*Hope is Here*

# Implanteeritav impulsigeneraator OPTIMIZER® Smart Implantable Pulse Generator

# KASUTUSJUHEND

Osa number: 13-290-008-et, redaktsioon 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® on ettevõtte Impulse Dynamics Ameerika Ühendriikides registreeritud kaubamärk.
CCM™ on ettevõtte Impulse Dynamics kaubamärk.

Selles dokumendis sisalduvat teavet võidakse ilma etteteatamiseta muuta.

Juhendi ühtegi osa ei või ilma ettevõtte Impulse Dynamics eelneva kirjaliku sõnaselge loata mis tahes viisil või mis tahes meetodil (muu hulgas elektrooniliselt või mehaaniliselt) reprodutseerida ega levitada.

Süsteem OPTIMIZER® Smart ja teraapia CCM™ tehnoloogia on kaitstud mitme Ameerika Ühendriikides registreeritud patendiga. Külastage asjaomaste patentide ja patenditaotluste ajakohastatud loendiga tutvumiseks meie patente käsitlevat veebilehte: http://www.impulse-dynamics.com/us/patents.

## Tutvuge enne seadme kasutamist kindlasti kogu kaasasolnud dokumentatsiooniga.

CE 0344

(2016)

# SISUKORD

**ETIKETTIDEL KASUTATUD SÜMBOLITE SELGITUS** ..... **1**

**1. SÜSTEEMI OPTIMIZER SMART SYSTEM ÜLEVAADE** ..... **4**

1.1 Seadme OPTIMIZER Smart IPG tutvustus ..... 4

1.2 Seadme OPTIMIZER Smart IPG ühendusjuhtme konnektorid ..... 5

1.3 Seadme OPTIMIZER Smart IPG füüsilised spetsifikatsioonid ..... 5

1.4 Seadme OPTIMIZER Smart IPG aku ..... 6

1.5 Seadme OPTIMIZER Smart IPG laetava aku talitlus ..... 6

1.6 Hinnanguline aku kasutusiga ..... 7

1.7 Hinnanguline aku laengu kestvus ..... 7

1.8 Kasutajaprofiilid ja nõutav väljaõpe ..... 9

**2. KASUTUSNÄIDUSTUSED** ..... **9**

**3. VASTUNÄIDUSTUSED JA ETTEVAATUSABINÕUD** ..... **10**

**4. HOIATUSED** ..... **10**

4.1 Seadme implanteerimisega seotud võimalikud tüsistused ..... 10

4.1.1 Potentsiaalselt ühendusjuhtme implanteerimisest tingitud atriaalsed ja ventrikulaarsed arütmiad ..... 11

4.1.2 Potentsiaalselt teraapia CCM™ signaalidest tingitud ventrikulaarsed arütmiad ..... 11

4.1.3 Potentsiaalselt teraapia CCM™ signaalidest tingitud atriaalsed arütmiad ..... 12

4.2 Käsitsemine ..... 12

4.3 Hoiundamine ja käsitsemine ..... 12

4.4 Pakendamisteave ..... 13

4.5 Resteriliseerimine ja korduskasutus ..... 13

4.6 Põletamine ..... 13

**5. ETTEVAATUSABINÕUD** ..... **13**

5.1 Keskkonnatingimused ..... 13

5.2 Elektrikauterite kasutamine ..... 14

5.3 Raadiosageduslik ablatsioon ..... 14

5.4 Diatermia (meditsiiniline lühilainepikkusel induktsioonsoojendus) ..... 15

5.5 Defibrillatsioon ja kardioversioon ..... 15

5.6 Kiiritusravi ..... 16

5.7 Tuumamagnetresonantssdiagnostika ja magnetresonantstomograafia ..... 16

5.8 Litotripsia ..... 17

5.9 Terapeutiline ultraheli ..... 17

5.10 Transkutaanne elektriline närvistimulatsioon ..... 17

5.11 Kodumasinad ..... 17

5.12 Kaupluste vargusvastased mehhanismid ja lennujaamade turvakontrollisüsteemid ..... 18

5.13 Tööstusmasinad ..... 18
5.14 Saatjad ..... 18
5.15 Mobiiltelefonid ..... 18

**6. VÕIMALIKUD KÕRVALNÄHUD ..... 19**

**7. SEADME IMPLANTEERIMINE ..... 20**
7.1 Üldised kaalutlused ..... 20
7.2 Ühendusjuhtmete steriilsete pakendite avamine ..... 20
7.3 Seadme OPTIMIZER Smart IPG steriilse pakendi avamine ..... 21
7.4 Ühendusjuhtmete paigutuse kontrollimine ..... 21
7.4.1 Ühendusjuhtme pikenduskaabli ja süsteemi OPTIMIZER katsetamisseadme kasutamine ..... 22
7.4.2 Ühendusjuhtme pikenduskaabli mittekasutamine ..... 24
7.5 Implanteeritud ühendusjuhtmete ja seadme OPTIMIZER Smart IPG ühendamine ..... 25
7.6 Implanteeritava impulsigeneraatori tasku lõikamine ..... 26
7.7 Seadme OPTIMIZER Smart IPG sisestamine ja tasku sulgemine ..... 26

**8. SEADME EKSPLANTEERIMINE/ASENDAMINE ..... 26**

**9. SEADME OPTIMIZER SMART IPG FUNKTSIOONID JA PROGRAMMEERIMISVÕIMALUSED ..... 28**
9.1 Kasutusrežiimid ..... 28
9.2 Välja lülitatud südame kontraktiilsuse modulatsioon ..... 28
9.3 Atriaalsete/ventrikulaarsete sündmuste tuvastus ..... 28
9.3.1 Atriaalsete/ventrikulaarsete sündmuste tuvastuselektroodid ..... 29
9.3.2 Atriaalsete/ventrikulaarsete sündmuste tuvastamise parameetrid ..... 29
9.3.3 Refraktaarperiood ..... 29
9.4 Teraapia CCM™ signaalide edastamise suvandid ..... 30
9.5 Teraapia CCM™ signaalide edastamine ..... 30
9.5.1 Kanalid ..... 30
9.5.2 Teraapia CCM™ signaalide edastuse parameetrid ..... 30
9.5.3 Tasakaalustumisfaas ..... 31
9.5.4 Parameetrite interaktsioon ..... 31
9.6 Teraapia CCM™ inhibeerimise parameetrid ..... 32
9.6.1 Teraapia CCM™ inhibeerimisele kohalduv südamelöökide arv ..... 32
9.6.2 Inhibitsiooni põhjustavad tingimused ..... 32
9.7 Lokaalne tuvastus ..... 34
9.8 Lokaalse tuvastuse sündmustel põhinev teraapia CCM™ signaalide edastuse käivitus ..... 34
9.8.1 Lokaalse tuvastuse hoiatuse aken ..... 35
9.8.2 Lokaalsele tuvastusele kohalduvad refraktaarperioodid ..... 36
9.8.3 Märkused ..... 36
9.8.4 Parameetrite interaktsioon ..... 37

**10. TEENINDUS JA GARANTII** ..... **37**
10.1 Piiratud garantiid puudutav teave ..... 37
10.2 Kohustuslik aku laadimine ..... 38
**I LISA** ..... **39**
Füüsikalised karakteristikud ..... 39
Aku ..... 39
Voolutarve ..... 40
Turvarežiim ..... 40
Programmeeritavad parameetrid ..... 40
Tehasesätted ..... 43
Erakorraline programmeerimine ..... 45
**II LISA** ..... **48**
Sideühendus/telemeetria ..... 48
**III LISA** ..... **48**
Seadmetevahelise interaktsiooni katsetamine ..... 48
**IV LISA** ..... **49**
A. Kliinilise uuringu kokkuvõte: FIX-HF-5C ..... 49
B. Kliinilise uuringu kokkuvõte: FIX-HF-5C2 ..... 56
C. Südame kontraktiilsust moduleeriva ravi registriuuring ..... 80

**SEE LEHT ON TAHTLIKULT TÜHJAKS JÄETUD.**

# ETIKETTIDEL KASUTATUD SÜMBOLITE SELGITUS

| SÜMBOL | KIRJELDUS |
|---|---|
| | Tootja |
| YYYY-MM | Tootmiskuupäev |
| CE 0344 | *Conformité Européenne* 0344 = aktiivsete siirdatavate meditsiiniseadmete direktiivi kohaldumisalas teavitatud asutuse number |
| | Tutvuge kasutusjuhendiga |
| | Tähelepanu! Vaadake kaasasolevaid dokumente |
| EC REP | Esindaja Euroopas |
| CC°C FF°F cc°C ff°F | Transportimisele kohalduv temperatuuripiirang |
| STERILE EO | Steriliseeritud etüleenoksiidiga |
| YYYY-MM-DD | Kasutamise lõpptähtaeg |
| | Mitte kasutada korduvalt |
| REF XXXX | Osa number |
| LOT XXXX | Partii number |
| SN XXXX | Seerianumber |
| | Avada siit |
| | Piirmomendimutrivõti |
| | Pordi pistik |

| SÜMBOL | KIRJELDUS |
| --- | --- |
| | Mitte kasutada, kui pakend on kahjustunud |
| | Tingimuslik sobivus magnetresonantskeskkonda |

**SEE LEHT ON TAHTLIKULT TÜHJAKS JÄETUD.**

# 1. SÜSTEEMI OPTIMIZER SMART SYSTEM ÜLEVAADE

Süsteem OPTIMIZER Smart System on mõeldud kasutamiseks mõõduka kuni raske südamepuudulikkuse ravis. Süsteem koosneb alljärgnevatest komponentidest.

- Programmeeritav implanteeritav impulsigeneraator OPTIMIZER Smart Implantable Pulse Generator (IPG) (mudel CCM X10), pordi pistik, implanteeritavate ühendusjuhtmete fikseerimiseks mõeldud piirmomendimutrivõti nr 2
- Tarkvaraga OMNI Smart Software programmeerija OMNI Smart Programmer (mudel OMNI™ II Programmer)
- Laadur OPTIMIZER Smart Charger (mudel Mini Charger)

Seade Optimizer SMART IPG on mõeldud kasutamiseks kahe kaubanduses saadavaloleva ventrikulaarse ühendusjuhtmega, kuid kasutada saab ka valikulist atriaalset ühendusjuhet.

## 1.1 Seadme OPTIMIZER Smart IPG tutvustus

Implanteeritav impulsigeneraator OPTIMIZER Smart Implantable Pulse Generator (IPG) on programmeeritav seade, millel on sisemise aku ja telemeetria funktsioonid. Süsteem leevendab südamepuudulikkust – haigusseisundit, mille korral ei pumpa südamelihas vereringesse piisavalt verd, mistõttu on südame väljutusmaht alanenud. Seade OPTIMIZER Smart IPG jälgib südamesisest aktiivsust ja edastab südamekoele südame kontraktiilsuse modulatsiooni (*cardiac contractility modulation*; CCM) signaale ventrikulaarsel absoluutsel refraktaarperioodil, kui südamekude pole aktivatsiooniks suuteline, mis muudab teraapia CCM™ signaali mitteergastavaks. Teraapia CCM™ signaalide edastus on sünkroonitud tuvastatud lokaalse elektrilise aktiivsusega ja see tagab koel soovitud toime saavutamise, leevendades südamepuudulikkust südame väljutusmahu suurendamise või südamelihase kontraktiilsuse tõstmisega.

Seade OPTIMIZER Smart IPG on programmeeritav – see tähendab, et meditsiinitöötaja saab tööparameetrid programmeerija OMNI Smart Programmer rakenduse abil konkreetse patsiendi vajadustele vastavaks kohandada. Seadme OPTIMIZER Smart IPG toite tagab laetav aku (vaadake osa 1.4), mida saab laaduri OPTIMIZER Mini Charger induktiivse energia ülekandega transkutaanselt laadida.

Seadme OPTIMIZER Smart IPG ja tarkvaraga OMNI Smart Software programmeerija OMNI II Programmer sideühendus põhineb telemeetrial (üksikasjalikku teavet leiate II lisast). Telemeetriat kasutatakse nii implanteeritava impulsigeneraatori programmeerimisel kui ka seadmest diagnostiliste andmete hankimisel. Programmeerija registreerib seadme andmeid, talletab süsteemilogi, säilitab standardprogramme nende edasiseks kasutamiseks, võimaldab eriolukorras ohutust tagavaid parameetreid programmeerida jne.

Seade OPTIMIZER Smart IPG ühendatakse kahe (2) või kolme (3) implanteeritava ühendusjuhtmega. Kaks (2) ühendusjuhet implanteeritakse paremasse vatsakesse ja üks (1) valikuline ühendusjuhe paremasse kotta. Seade OPTIMIZER Smart IPG ühildub standardsete südamestimulaatori ühendusjuhtmetega, millel on konnektorid IS-1.

Seadet implanteeriv arst võib valida mis tahes standardse ventrikulaarse stimulaatori-juhtme, mis vastab alljärgnevatele nõuetele:

- transvenoosseks intrakardiaalseks ventrikulaarseks stimulatsiooniks heaks kiidetud bipolaarne ühendusjuhe;
- standardse bipolaarse konnektoriga IS-1 ühendusjuhe;
- aktiivse kinnitusega elektriliselt aktiivne spiraaliga distaalne elektrood, mille minimaalne elektriliselt aktiivne pindala on 3,6 $mm^2$;
- distaalne elektrood, millel on vähese polarisatsiooniga kattekiht (näiteks titaannitriid või iriidiumoksiid).

**Märkus.** Seadmest OPTIMIZER IPG teraapia CCM™ signaalide edastamiseks kasutatavad ühendusjuhtmed peavad olema kaubanduses saadavalolevad mudelid, millel on asjaomases geograafilises piirkonnas kasutamiseks reguleeriva asutuse heakskiit.

Seadet implanteeriv arst võib valida oma eelistustele vastava valikulise atriaalse ühendusjuhtme.

## 1.2 Seadme OPTIMIZER Smart IPG ühendusjuhtme konnektorid

Konnektoriplokk ühildub kolme (3) bipolaarse konnektoriga IS-1-BI. Klemmid on markeeritud alljärgnevalt.

- „A” (*Atrium*): koda
- „V” (*Ventricle*): vatsake
- „LS” (*Local sense*): lokaalne tuvastus

## 1.3 Seadme OPTIMIZER Smart IPG füüsilised spetsifikatsioonid

| | |
|---|---|
| Kõrgus (mm) | 69,4 ± 2,0 |
| Laius (mm) | 47,5 ± 0,5 |
| Paksus (mm) | 11,5 ± 0,5 |
| Ruumala ($cm^3$) | 30,5 ± 0,5 |
| Kaal (g) | 46 ± 3,0 |
| Pingealdis metallpind[a] ($cm^2$) | 58,1 |
| Röntgenidentifikaator<br>Identifikaator koosneb kolmest alljärgnevast elemendist.<br>• Seadet tootva ettevõtte Impulse Dynamics identifikaator: „ID”<br>• Mudeli numbri kood: „OS” tähistab süsteemi OPTIMIZER Smart<br>• Aasta kood: A tähistab aastat 2015, B aastat 2016, C aastat 2017 jne | **ID. OS. y**<br>„y” asendatakse tootmisaasta tähtkoodiga (vaadake I lisa) |
| Inimkoega kokkupuutes olevad materjalid[b] | Titaan, epoksüvaik, silikoonkummi |
| Ühendusjuhtme konnektorid | 3,2 mm; IS-1/VS-1 |

[a] Unipolaarse ventrikulaarse või atriaalse tuvastuse korral rakendatakse seadme OPTIMIZER Smart korpust indiferentse elektroodina. Lokaalne tuvastus on alati bipolaarne.
[b] Katsetamine on tõendanud, et need materjalid on bioloogiliselt ühilduvad. Seade OPTIMIZER Smart IPG ei põhjusta temperatuuritõusu, mis võiks ümbritsevaid kudesid kahjustada.

**Illustratsioon 1. Seade OPTIMIZER Smart IPG (eestvaade)**

**Illustratsioon 2. Seade OPTIMIZER Smart IPG (tagantvaade)**

## 1.4 Seadme OPTIMIZER Smart IPG aku

Seadme OPTIMIZER Smart IPG toite tagab ettevõtte Quallion toodetud liitium-ioonaku mudel QL0200I-A, mille kasutatav mahutavus on 0,2 Ah. Seadme OPTIMIZER Smart IPG voolutarve oleneb olulisel määral patsiendile edastatavate teraapia CCM™ signaalide energiast.

## 1.5 Seadme OPTIMIZER Smart IPG laetava aku talitlus

Seadme OPTIMIZER Smart IPG täielikult laetud aku pinge on ligikaudu 4,1 V. Kui aku pinge langeb tasemeni 3,3 V, lülitub seade ooterežiimi (OOO) ning ei võimalda kasutada mingeid funktsioone peale telemeetrilise sideühenduse programmeerija ja laaduriga OPTIMIZER Mini Charger. Seadme tavapärane talitlus taastub, kui pinge on tõusnud kõrgemale tasemest 3,4 V. Kui aku pinge langeb madalamale tasemest 3,0 V, lahutab seade oma elektroonika akust ega võimalda kasutada mingeid funktsioone, muu hulgas telemeetrilist sideühendust programmeerija ja laaduriga OPTIMIZER Mini Charger. Kui pinge on tõusnud kõrgemale tasemest 3,0 V, lülitub seade ooterežiimi (OOO).

Eeltoodu kohaselt on soovitatav laadurit OPTIMIZER Mini Charger laadida vähemalt kord nädalas. Laadimine on soovitatav ka siis, kui seadme andmete kogumisel on aku laetuse tase 3,5 V või sellest madalam.

## 1.6 Hinnanguline aku kasutusiga

Seadme OPTIMIZER Smart IPG eeldatav kasutusiga on piiratud selle laetava aku arvatava kasutamise kestusega. Seadmes OPTIMIZER Smart IPG oleva laetava aku kasutusiga peaks olema vähemalt 15 aastat. Aja jooksul ja korduvate laadimiste käigus langeb seadmes OPTIMIZER Smart IPG oleva aku täieliku laadimise potentsiaal.

Implantaadi 15 kasutusaasta lävipiiri ületamisel on vajalik selle plaaniline asendamine. Seadme OPTIMIZER Smart IPG asendamine on vajalik ka siis, kui korraline iganädalane laadimine ei taga stimulatsiooni terve nädala kestel. Seetõttu on 15 kasutusaasta vältel oluline, et patsient laeks seadme OPTIMIZER Smart IPG täielikult täis seitse päeva enne korralist järelkontrolli visiiti, et arst saaks välja selgitada, kas seade OPTIMIZER Smart IPG suudab iganädalase laadimise korral endiselt südame kontraktiilsuse modulatsiooni impulsse terve nädala jooksul edastada.

Kui seade ei suuda korralisel iganädalasel laadimisel teraapia CCM™ impulsse enam terve nädala jooksul edastada, on näidustatud seadme OPTIMIZER Smart IPG asendamine.

## 1.7 Hinnanguline aku laengu kestvus

Aku laengu kestvust saab hinnata alljärgnevate tabelite põhjal. Seadme OPTIMIZER Smart IPG aku laengu kestvuse konservatiivne prognoos on määratletud pingetel 5 V ja 7 V.

Kui teraapia CCM™ impulsse edastatakse päevas seitsme tunni vältel, on paralleelsete ühendusjuhtmete impedantsist olenevad spetsifikatsioonid alljärgnevad.

| Kanalite impedants (Ω) | Stimulatsiooni amplituud (V) | Laengu kestvus (päevades) |
|---|---|---|
| 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 |

Kui impulsse edastatakse päevas viie tunni vältel, on spetsifikatsioonid alljärgnevad.

| Kanalite impedants (Ω) | Stimulatsiooni amplituud (V) | Laengu kestvus (päevades) |
|---|---|---|
| 220 | 5 | 28 |
| 220 | 7 | 15 |
| 300 | 5 | 36 |
| 300 | 7 | 21 |
| 600 | 5 | 65 |
| 600 | 7 | 39 |

| Kanalite impedants (Ω) | Stimulatsiooni amplituud (V) | Laengu kestvus (päevades) |
|---|---|---|
| 900 | 5 | 84 |
| 900 | 7 | 53 |
| 1200 | 5 | 90 |
| 1200 | 7 | 62 |

Andmed kohalduvad alljärgnevatel tingimustel.

- Impulsside hulk teraapia CCM™ impulsijada kohta: 2
- Faasi kestus: 5,14 ms
- Südame löögisagedus: 85 lööki minutis (*beats per minute*; bpm)

Mainitud tingimustel on teraapia CCM™ signaalide edastamisega kaasnev aku keskmine tühjenemisvool alljärgnev.

| Aku pinge (V) | Impedants (Ω) | Stimulatsiooni amplituud (V) | Keskmine mõõdetud tühjenemisvool (uA) |
|---|---|---|---|
| 3,4 | 220 | 5 | 1 420 |
| 3,4 | 220 | 7 | 2 603 |
| 3,4 | 300 | 5 | 1 094 |
| 3,4 | 300 | 7 | 1 848 |
| 3,4 | 600 | 5 | 613 |
| 3,4 | 600 | 7 | 1 015 |
| 3,4 | 900 | 5 | 468 |
| 3,4 | 900 | 7 | 734 |
| 3,4 | 1200 | 5 | 412 |
| 3,4 | 1200 | 7 | 596 |
| 4,1 | 220 | 5 | 1 159 |
| 4,1 | 220 | 7 | 2 124 |
| 4,1 | 300 | 5 | 909 |
| 4,1 | 300 | 7 | 1 652 |
| 4,1 | 600 | 5 | 511 |
| 4,1 | 600 | 7 | 879 |
| 4,1 | 900 | 5 | 402 |
| 4,1 | 900 | 7 | 652 |
| 4,1 | 1200 | 5 | 394 |
| 4,1 | 1200 | 7 | 582 |

Kui seadet OPTIMIZER Smart IPG ei laeta õigel ajal, võib seade ennistuda ooterežiimi (OOO) ja peatada teraapia CCM™ signaalide edastuse. Selle režiimi korral tuleb seadet teraapiaimpulsside edastamise jätkamiseks kõigepealt laadida.

## 1.8 Kasutajaprofiilid ja nõutav väljaõpe

Süsteemi OPTIMIZER Smart System kasutajate hulka kuuluvad patsiendid, arstid (ja arste assisteerivad asjaomase väljaõppega meditsiinitöötajad) ning ettevõtte Impulse Dynamics esindajad. Arstidel, meditsiinitöötajatel ja ettevõtte esindajatel peab olema ülevaade meditsiiniliste elektronseadmete (eelkõige implanteeritavate impulsi-generaatorite ja programmeerijate) talitlusest.

Arstid ja meditsiinitöötajad peavad läbima ettevõtte sponsitud koolitusprogrammi, mis annab tehnoloogiat ning seadme funktsioone puudutavaid teoreetilisi teadmisi ja praktilisi kasutuskogemusi ning käsitleb implanteeritava impulsigeneraatori, programmeerija ja patsiendilaaduri üksikasjalikke kasutussuuniseid. Ettevõtte personal selgitab süsteemiga OPTIMIZER Smart System seotud edasise koolituse kordamise vajaduse välja kasutaja konkreetse implantaadi ajaloost ja sagedusest lähtudes.

Patsiendikoolitus hõlmab vaid laaduri OPTIMIZER Mini Charger kasutamist ja ettevõtte Impulse Dynamics esindajad teevad selle pärast seadme implanteerimist.

# 2. KASUTUSNÄIDUSTUSED[1]

Süsteem OPTIMIZER Smart System on näidustatud kasutamiseks üle 18-aastastel patsientidel, kellel on asjakohasest meditsiinilisest ravist hoolimata süstoolsest vasaku vatsakese düsfunktsioonist tingitud sümptomaatiline südamepuudulikkus. On näidatud, et süsteemiga OPTIMIZER edastatav südame kontraktiilsust moduleeriv ravi parendab sümptomaatilise südame vasaku poole puudulikkusega patsientide kliinilist seisundit, funktsionaalset suutlikkust ja elukvaliteeti ning aitab ennetada hospitaliseerimist. Eelduseks on patsientide hoolikas valimine ja südamepuudulikkusele spetsialiseerunud kardioloogide kaasamine.

Eeltoodud kasutusnäidustusi toetavaid andmeid sisaldavad publikatsioonid, mille on avaldanud W. Abraham jt (2018; JACC HF) ja S. Anker jt (2019; EJHF). Kolm publikatsiooni (Kuschyk jt (2015); Liu jt (2016); Kloppe jt (2016)) annavad ülevaate kumulatiivselt 109 aastat hõlmavast pikaajalisest järelkontrollist, kuhu kaasati üle 200 patsiendi. Peale selle on saadaval kahest registriuuringust (Mueller jt (2017) ja S. Anker jt (2019)) pärinevad pikaajalise järelkontrolli andmed, mis puudutavad 283 patsienti, kelle järelkontroll kestis kuni kolm aastat. Süsteemi pikaajalist ohutust ja efektiivsust hinnatakse endiselt pooleliolevate müügiloa andmise järgsete uuringute raames.

[1] Süsteemide funktsioonide, kavandatud kasutuse, disaini ja teraapia CCM signaalide sarnasusest lähtudes põhinevad süsteemi OPTIMIZER Smart System ohutuse ning funktsioonivõime andmed eelmise põlvkonna seadmetega (süsteemidega OPTIMIZER IVs ja OPTIMIZER III) tehtud kliinilistel uuringutel. Nende uuringute kokkuvõtted on saadaval ettevõtte Impulse Dynamics veebilehel.

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

# 3. VASTUNÄIDUSTUSED JA ETTEVAATUSABINÕUD

Süsteemi OPTIMIZER Smart System kasutamine on **vastunäidustatud** järgmistel patsientidel:

1. patsiendid, kellel on mehaaniline trikuspidaalklapp;
2. patsiendid, kelle puhul pole ühendusjuhtmete implanteerimiseks võimalik vaskulaarset ligipääsu luua.

# 4. HOIATUSED

## 4.1 Seadme implanteerimisega seotud võimalikud tüsistused

Nagu mis tahes kirurgiline protseduur, kätkeb ka seadme OPTIMIZER Smart IPG siirdamine endas riske. Kirjanduses on teatatud muu hulgas järgmistest implanteeritava impulsigeneraatori siirdamisega seotud tüsistustest: eluohtlikud arütmiad (näiteks ventrikulaarne fibrillatsioon), infektsioon, naha nekroos, seadme oma kohalt nihkumine, hematoomi teke, seroom ja histotoksilised reaktsioonid (vaadake ka võimalikke kõrvalnähte käsitlevat osa 6).

Suure tundlikkuse (st tasemest 2 mV madalama tundlikkuse sätte) programmeerimisel võib süsteem olla vastuvõtlikum elektromagnetilisele häiritusele, millega võib kaasneda signaali edastuse inhibitsioon või selle käivitumine.

Kirjanduses on teatatud muu hulgas järgmistest ägedatest ja kroonilistest tüsistustest: ühendusjuhtme murdumine, ühendusjuhtme oma kohalt nihkumine ning atriaalne või ventrikulaarne perforatsioon. Harvadel juhtudel on teatatud ka perikardi tamponaadist. Ventrikulaarse seina perforatsiooniga võib kaasneda otsene vahelihasenärvi või diafragma stimulatsioon. Ühendusjuhtme murdumisele, ühendusjuhtme oma kohalt nihkumisele või perforatsioonile võib viidata järelkontrollil täheldatav impedantsi muutus (vaadake ka võimalikke kõrvalnähte käsitlevat osa 6).

Väga harvadel juhtudel (< 1%) võib transvenoosne ühendusjuhtme paigutamine põhjustada ka veenitromboosi ja sellega kaasnevat ülemist õõnesveeni haaravat sündroomi.

Kui süsteemi tuvastusvõime langeb vahetult pärast implanteerimist, võib see viidata ühendusjuhtme oma kohalt nihkumisele. Teraapia CCM™ signaalide edastuse puudumine võib olla tingitud ühendusjuhtme murdumisest.

### 4.1.1 Potentsiaalselt ühendusjuhtme implanteerimisest tingitud atriaalsed ja ventrikulaarsed arütmiad

Nagu varem mainitud, võib transvenoossete ühendusjuhtmete kasutamine põhjustada arütmiaid, millest mõned võivad olla eluohtlikud (näiteks ventrikulaarne fibrillatsioon ja ventrikulaarne tahhükardia). Teraapia CCM™ signaalide edastamiseks kasutatavad sissekeeratavad ühendusjuhtmed võivad esile kutsuda ka juhtehäireid (näiteks sääreblokaadi). Neid võimaldab minimeerida implanteerimisel fluoroskoopia kasutamine, mis aitab tagada ühendusjuhtmete fikseerimiseelse nõuetekohase paigutuse ja vähendab ühendusjuhtmete manipuleerimiskordade hulka. Tutvuge ühendusjuhtmete implanteerimisega seotud kõrvalnähtude minimeerimiseks kasutatavate ühendusjuhtmete originaaljuhendiga ja järgige kõiki seal toodud suuniseid.

### 4.1.2 Potentsiaalselt teraapia CCM™ signaalidest tingitud ventrikulaarsed arütmiad

Teraapia CCM™ signaalid on tüüpilistest stimulatsiooniimpulssidest suurema tugevusega ja võivad seetõttu südamekude aktiveerida siis, kui need edastatakse väljaspool absoluutset refraktaarperioodi. Väljaspool ventrikulaarset absoluutset refraktaarperioodi edastatud teraapia CCM™ signaalid võivad põhjustada signaalist tingitud arütmiaid, millest mõned võivad olla eluohtlikud (näiteks ventrikulaarne fibrillatsioon ja tahhükardia). Seetõttu tuleb teraapia CCM™ signaalide edastamise parameetrid äärmiselt hoolikalt valida. Eelkõige on oluline valida sellised teraapia CCM™ signaalide edastust inhibeerivate tingimustega seotud sätted (näiteks pikale ja lühikesele atrioventrikulaarsele signaalile kohalduva viivituse, lokaalse tuvastuse hoiatuse akna, refraktaarperioodide ning intrakardiaalse elektrogrammiga seotud tundlikkuste suvandid), mis võimaldavad teraapia CCM™ signaale edastada vaid normikohaste südamelöökide korral ja inhibeerivad need ektoopiliste või enneaegsete südamelöökide kahtluse korral.

Peale selle võivad teraapia CCM™ signaalid muuta koe elektrilist juhtivust. Seetõttu võib teraapia CCM™ signaalide vatsakese vaheseina edastamine põhjustada sääreblokaadi, millega võib kaasneda bradükardia. Sarnaste mehhanismide vahendusel võivad teraapia CCM signaalidest tingitud muutused müokardi elektrilises juhtivuses kutsuda esile koe refraktaarsust, mis võib soodustada reentrantse tahhüarütmia teket. Patsiendi südamerütmi on ühendusjuhtme implanteerimisel, seadme OPTIMIZER Smart IPG esmakordsel aktiveerimisel ja edasistel järelkontrolli visiitidel soovitatav hoolikalt jälgida teraapia CCM™ signaalide edastamise aegsete südamerütmi muutuste suhtes. Teraapia CCM™ signaalide edastamisest tingitud ventrikulaarse rütmi muutuste korral võib vajalik olla ühendusjuhtmete asukoha muutmine ning teraapia CCM™ signaali viitaja ja amplituudi ümberprogrammeerimine sätetele, mis ei põhjusta patsiendi ventrikulaarses rütmis muutusi.

### 4.1.3 Potentsiaalselt teraapia CCM™ signaalidest tingitud atriaalsed arütmiad

Kui teraapia CCM signaalidest tingitud ventrikulaarne aktiivsus juhitakse retrograadselt kodadesse, millega kaasneb enneaegne atriaalne depolarisatsioon, võib see teoreetiliselt atriaalseid ja supraventrikulaarseid arütmiaid esile kutsuda. Seade OPTIMIZER Smart IPG võib tuvastada retrograadselt indutseeritud atriaalsest sündmusest tuleneva ventrikulaarse aktivatsiooni ja edastada programmeeritud sätete kohaselt teraapia CCM™ signaali. Peale selle võivad kodade basaalpositsiooni lähedusse implanteeritud ühendusjuhtmete kaudu edastatavad tugevad teraapia CCM™ signaalid kodasid otseselt stimuleerida. Kui teraapia CCM™ signaalide edastamine põhjustab neist mehhanismidest ühe vahendusel atriaalset aktivatsiooni ja atriaalne signaal juhitakse seejärel vatsakestesse, võib asjaomane tsükkel kutsuda esile südamestimulaatorist tingitud tahhükardiaga sarnase seisundi.

Peamised tegurid, mis võivad mõjutada atriaalset aktivatsiooni esile kutsuvaid teraapia CCM™ signaalidega seotud sündmusi, on järgmised: ühendusjuhtme paigutus parema vatsakese vaheseinal, teraapia CCM™ signaali amplituud ja teraapia CCM™ signaali viitaeg. Teraapia CCM™ signaalide edastusest tingitud atriaalsete arütmiate esinemuse välistamiseks on ühendusjuhtme implanteerimiskohtade valimisel soovitatav hoiduda basaalpositsioonide kasutamisest. Teraapia CCM™ signaalidest tingitud vahetu atriaalse aktivatsiooni võimalikkust saab implanteerimise ajal katsetada – edastage selleks maksimaalse tugevusega teraapia CCM™ signaal, mis on implanteeritavas impulsigeneraatoris programmeeritavast lokaalse tuvastuse ja teraapia CCM™ signaali vahelisest viitajast 20–30 ms pikem, nii et viitaeg paigutaks teraapia CCM™ signaali koos selle 40 ms pikkuse tasakaalustumisfaasiga täielikult ventrikulaarsesse absoluutsesse refraktaarperioodi, ning jälgige patsienti atriaalse aktivatsiooni suhtes. Atriaalse aktivatsiooni korral tuleb viitaeg programmeerida pikemale väärtusele ja veenduda atriaalse aktivatsiooni puudumises. Teraapia CCM™ signaalide edastusest tingitud atriaalse arütmia ennetusmeetmena tuleb peale nõuetekohase ühendusjuhtme paigutuse ja teraapia CCM™ signaalide parameetrite programmeerimise suvand „Atrial Tachycardia Rate” (Atriaalse tahhükardia sageduslävi) piisavalt väikesele väärtusele seadistada.

## 4.2 Käsitsemine

Ärge implanteerige seadet OPTIMIZER Smart IPG, kui pakend on kahjustunud või kui tarnekarbis seade on 30 cm kõrguselt või kõrgemalt kõvale pinnale kukkunud. Ärge implanteerige seadet, kui see peaks pärast lahti pakkimist kõvale pinnale kukkuma. Kahjustunud pakendiga või maha kukkunud seadmed tuleb ettevõttele Impulse Dynamics tagastada.

## 4.3 Hoiundamine ja käsitsemine

Seadme OPTIMIZER Smart IPG soovituslik hoiundamistemperatuur on 0 °C kuni 40 °C. Seadet OPTIMIZER Smart IPG ei mõjuta atmosfäärirõhk ega suhteline õhuniiskus.

## 4.4 Pakendamisteave

Seade OPTIMIZER Smart IPG tarnitakse tarnekarbis, milles on asjaomane dokumentatsioon ja steriilne pakk. Steriilset pakki on steriliseeritud etüleenoksiidiga ja selles on sisemist materjalist TYVEK / polüetüleentereftalaadist mullpakendit sisaldav välimine materjalist TYVEK / polüetüleentereftalaadist mullpakend.

Tarnekarp sisaldab alljärgnevaid komponente.

- Implanteerimisdokumentidega kasutatavad kleebissildid
- Steriilne pakk

Sisemine mullpakend sisaldab alljärgnevaid komponente.

- Üks (1) seade OPTIMIZER Smart IPG
- Üks (1) kuuskantpesaga piirmomendimutrivõti nr 2 (77,68 mNm)
- Üks (1) pordi pistik

Kontrollige enne steriilse paki avamist seda pakendit või selle sisu steriilsust mõjutada võivate kahjustuste suhtes. Kahjustunud pakid tuleb ettevõttele Impulse Dynamics tagastada. Ärge proovige resteriliseerida kahjustunud või muul moel rikutud steriilse paki sisu.

## 4.5 Resteriliseerimine ja korduskasutus

Ärge resteriliseerige seadet OPTIMIZER Smart IPG ega seadmega kaasas olnud pordi pistikut või kuuskantpesaga võtit. Mis tahes põhjusel eksplanteeritud seadet OPTIMIZER Smart IPG ei tohi implanteerida teisele patsiendile.

## 4.6 Põletamine

Seadmes OPTIMIZER Smart IPG on kemikaale sisaldav hermeetiline aku. Seade tuleb patsiendi surma järel enne patsiendi tuhastamist kindlasti eksplanteerida.

# 5. ETTEVAATUSABINÕUD

## 5.1 Keskkonnatingimused

Alljärgnevalt käsitletakse potentsiaalseid keskkonnast tulenevaid ohte, millele tuleb patsiendi maksimaalse ohutuse tagamiseks tähelepanu pöörata. Kuigi seadme OPTIMIZER Smart IPG disain tagab selliste ohtude vastu kõrgeima võimaliku kaitsetaseme, ei ole riskidele kohalduv täielik häirekindlus tagatud.

**Märkus.** Seadet OPTIMIZER Smart IPG ei tohi kasutada muude elektriseadmete läheduses. Kui piisava vahekauguse tagamine pole võimalik, tuleb seadet OPTIMIZER Smart IPG talitluse nõuetekohasuses veendumiseks jälgida.

Nagu kõiki muid implanteeritavaid impulsigeneraatoreid võib ka seadet OPTIMIZER Smart IPG mõjutada magnetilistest, elektrilistest ja elektromagnetilistest signaalidest tingitud interferents, kui signaalid on küllaldase tugevusega või neil on südame aktiivsusega sarnanevaid omadusi. Enamjaolt kaasneb interferentsiga teraapia CCM™ signaalide edastuse inhibitsioon. Harvadel juhtudel võib interferents aga käivitada

nõuetele mittevastava teraapia CCM™ signaalide edastuse. Peale selle võivad lävipiiri ületavad interferentsi põhjustavad signaalid kanda implanteeritavasse impulsi-generaatorisse sedavõrd palju energiat, et see kahjustaks implanteeritava impulsi-generaatori vooluahelat ja/või ühendusjuhtmete läheduses olevat müokardi kude. Asjaomaseid tegureid käsitleb ka patsiendijuhend ja riskid tuleb patsiendiga kindlasti läbi arutada.

Konkreetse seadme vastuvõtlikkus oleneb implanteeritava impulsigeneraatori tasku asukohast, interferentsi põhjustava signaali tüübist ja programmeeritud tööparameetritest.

Elektromagnetilisel häiritusel võib olla mitmesuguseid võimalikke põhjuseid, mistõttu ei saa ettevõte Impulse Dynamics selles juhendis kirjeldada kõiki potentsiaalseid interferentsi allikaid ja nende mõju.

**Hoiatus!** Patsientidel tuleb paluda olla ettevaatlik elektrilist või elektromagnetilist välja genereeriva seadmestiku läheduses ja küsida meditsiinilist nõu enne südamestimulaatoriga (või muud tüüpi implanteeritavate seadmetega) patsientidele mõeldud hoiatussildiga alasse sisenemist.

## 5.2 Elektrikauterite kasutamine

Kirurgiliste elektrikauterite kasutamine võib kutsuda esile teraapia CCM™ signaali inhibeerimise või ennistada seadme OPTIMIZER Smart IPG režiimi „DOWN" (INAKTIVEERITUD) (ooterežiimi (OOO), milles teraapia CCM™ signaale ei edastata). Samuti võib sellega kaasneda võimalik statistiliste andmete kadu. Kõrgetasemeline energia süsteemi kandumine võib seadet kahjustada.

Implanteeritud seadme OPTIMIZER Smart IPG vahetus läheduses elektrikauteri kasutamine võib raadiosagedusenergia läbi ühendusjuhtmete ja nende otsakute ka süda-melihase koesse kanda, millega võiksid kaasneda põletusvigastused ja potentsiaalne südame arütmia. Kui vajalik on elektrikauteri kasutamine, võib edastada vaid lühiajalisi signaali impulsipakette. Neutraalelektrood tuleb paigutada nii, et seadet OPTIMIZER Smart IPG ja selle ühendusjuhtmeid mõjutav vool oleks minimeeritud. Kõrvalnähtude riski vähendamiseks võib seadme OPTIMIZER Smart IPG ka ooterežiimi (OOO) programmeerida. Protseduuril tuleb jälgida patsiendi perifeerset pulssi ja kohe pärast protseduuri tuleb kontrollida, kas seadme OPTIMIZER Smart IPG talitlus on nõuetekohane. Kui seade on lülitunud režiimi „DOWN" (INAKTIVEERITUD), on vajalik selle lähtestamine.

## 5.3 Raadiosageduslik ablatsioon

Raadiosageduslik ablatsioon võib kutsuda esile seadme OPTIMIZER Smart IPG teraapia CCM™ signaali edastuse inhibeerimise või ennistada seadme režiimi „DOWN" (INAKTIVEERITUD) (ooterežiimi (OOO), milles teraapia CCM™ signaale ei edastata). Samuti võib sellega kaasneda võimalik statistiliste andmete kadu. Süsteemi kanduva energia hulgast olenevalt võib seade ka kahjustuda. Kui raadiosageduslikku ablatsiooni hõlmavat protseduuri tehakse ühendusjuhtmete vahetus läheduses, võib raadiosage-dusenergia läbi ühendusjuhtmete otsakute müokardi kanduda, millega võiksid kaasneda põletusvigastused ja potentsiaalne südame arütmia.

Kui vajalik on raadiosageduslikku ablatsiooni hõlmav protseduur, tuleb neutraalelektrood paigutada nii, et seadet OPTIMIZER Smart IPG ja selle ühendusjuhtmeid läbiv vool oleks minimeeritud. Vältida tuleb ablatsioonikateetri ja seadme OPTIMIZER Smart IPG või selle ühendusjuhtmete vahetut kokkupuudet. Kõrvalnähtude riski vähendamiseks võib seadme OPTIMIZER Smart IPG ka ooterežiimi (OOO) programmeerida. Protseduuril tuleb jälgida patsiendi perifeerset pulssi ja kohe pärast protseduuri tuleb kontrollida, kas seadme OPTIMIZER Smart IPG talitlus on nõuetekohane. Kui seade on lülitunud režiimi „DOWN" (INAKTIVEERITUD), on vajalik selle lähtestamine.

## 5.4 Diatermia (meditsiiniline lühilainepikkusel induktsioonsoojendus)

Meditsiiniline diatermia on implanteeritud seadmetega patsientide puhul üldjuhul vastunäidustatud. Sellise intensiivse energia mõju seadmele OPTIMIZER Smart IPG pole võimalik prognoosida. Kuigi implanteeritava impulsigeneraatori elektroonika ja/või müokardi kahjustumine on arvatavasti ebatõenäoline, võib see siiski juhtuda.

Kui diatermia on vastunäidustusest hoolimata vajalik, ei tohi protseduuri teha seadme OPTIMIZER Smart IPG ja selle ühendusjuhtmete läheduses. Kõrvalnähtude riski vähendamiseks võib seadme OPTIMIZER Smart IPG ka ooterežiimi (OOO) programmeerida. Protseduuril tuleb jälgida patsiendi perifeerset pulssi ja kohe pärast protseduuri tuleb kontrollida, kas seadme OPTIMIZER Smart IPG talitlus on nõuetekohane. Kui seade on lülitunud režiimi „DOWN" (INAKTIVEERITUD), on vajalik selle lähtestamine.

## 5.5 Defibrillatsioon ja kardioversioon

Kehaväline kardioversioon või defibrillatsioon võib kahjustada ükskõik millist implanteeritud seadet. Peale selle võib kahjustuda ühendusjuhtmete otsakute läheduses olev müokard ja/või seadme piirkonnas paiknev kude. Tagajärjeks võib olla ka signaali lävipiiride muutumine. Defibrillatsiooniga kaasnev vool võib ennistada seadme OPTIMIZER Smart IPG režiimi „DOWN" (INAKTIVEERITUD) (ooterežiimi (OOO), milles teraapia CCM™ signaale ei edastata). Samuti võib sellega kaasneda võimalik statistiliste andmete kadu. Kokkupuude kõrgetasemelise energiaga võib süsteemi kahjustada.

Võimalikke kahjustusi ei välista ka defibrillaatori elektroodide spetsiifiline paigutus. Riski minimeerimiseks on soovitatav paigutada defibrillaatori elektroodid seadmest OPTIMIZER Smart IPG võimalikult kaugele. Peale selle tuleb hoiduda sellistest defibrillaatori elektroodide asukohtadest, mille kasutamisel jääks seade OPTIMIZER Smart IPG defibrillatsiooni voolu trajektoorile.

Pärast defibrillatsiooni tuleb seadme OPTIMIZER Smart IPG talitlust hoolikalt jälgida. Talitlushäired pole tõenäolised, kuid kui neid peaks esinema, võib vajalik olla ühendusjuhtme paigutuse muutmine (või asendamine) ja implanteeritava impulsigeneraatori ümberprogrammeerimine. Kui seade on ennistunud režiimi „DOWN" (INAKTIVEERITUD), on vajalik selle lähtestamine.

Seadet ei kahjusta sisemine defibrillatsioon.

## 5.6 Kiiritusravi

**Hoiatus!** Ioniseerivat kiirgust genereerivad raviseadmed (näiteks maliigsete haiguste ravis kasutatavad lineaarkiirendid ja koobaltmasinad) võivad kahjustada enamiku aktiivsete implanteeritavate seadmete vooluahelaid. Mõju on kumulatiivne, mistõttu olenevad kahjustumine ja selle võimalik ulatus doosikiirusest ning kogudoosist. Mõnda tüüpi kahjustused ei pruugi kohe ilmsed olla. Peale selle võivad seadme OPTIMIZER Smart IPG talitlust mõjutada elektromagnetväljad, mida teatavat tüüpi kiiritusseadmed genereerivad kiire suunamise otstarbel.

Kiiritusravil võib olla mitmesuguseid tagajärgi, mis varieeruvad ajutisest interferentsist püsikahjustusteni. Kui vajalik on kiiritusravi, on kiirgusvastase kaitse tagamiseks seetõttu soovitatav seadme OPTIMIZER Smart IPG lokaalne varjestamine. Implanteeritava impulsigeneraatori talitlust tuleb jälgida kiiritusravi kestel ja pärast seda. Kui kiiritada on vaja implantaadi läheduses olevat kude, võib soovituslik olla implanteeritava impulsigeneraatori asukoha muutmine.

## 5.7 Tuumamagnetresonantssdiagnostika ja magnetresonants-tomograafia

Seade OPTIMIZER Smart IPG sobib tingimuslikult magnetresonantskeskkonda ja seadmega patsienti saab magnetresonantstomograafilisel uuringul ohutult skannida, **kui kõik implanteeritud komponentidele ning skannimisele kohalduvad nõuded on täidetud**.

Tingimuslikult magnetresonantskeskkonda sobivat süsteemi OPTIMIZER Smart, mis koosneb seadmest OPTIMIZER Smart IPG ja tingimuslikult magnetresonants-keskkonda sobivatest ühendusjuhtmetest, millega saab kasutusohutust tagavatel kindlaks määratud tingimustel edastada teraapia CCM signaale, võib kasutada sättele 1,5 T vastavas magnetresonantskeskkonnas.

**HOIATUS!** Muudel tingimustel skannimisega võivad kaasneda patsiendi rasked kehavigastused, surm või seadme talitlushäired.

Vaadake magnetresonantstomograafilisel uuringul ohutuse tagamist puudutava üksikasjaliku teabe ja kohalduvate tingimustega tutvumiseks implanteeritava impulsigeneraatori pakendisse lisatud magnetresonantstomograafilise uuringu ohutust käsitlevat infolehte ning ettevõtte tehnilist dokumentatsiooni sisaldavat veebilehte.

## 5.8 Litotripsia

**Hoiatus!** Seadme OPTIMIZER Smart IPG otsene kokkupuude lööklainetega võib seadet kahjustada. Lööklaine trajektoorilt välja jääv implanteeritud seade ei kujuta endast ühemõttelist litotripsia vastunäidustust. Ettevaatusmeetmena aitab kõrvalnähtude riski vähendada seadme OPTIMIZER Smart IPG ooterežiimi (OOO) programmeerimine. Protseduuri kestel tuleb jälgida patsiendi perifeerset pulssi. Kohe pärast protseduuri tuleb kontrollida, kas seadme OPTIMIZER Smart IPG talitlus on nõuetekohane. Kui seade on ennistunud režiimi „DOWN" (INAKTIVEERITUD), on vajalik selle lähtestamine.

## 5.9 Terapeutiline ultraheli

**Hoiatus!** Seadme OPTIMIZER Smart IPG otsene kokkupuude terapeutilise ultraheliga võib seadet kahjustada. Peale selle võib ultrahelikiire äkiline suunamine patsiendile kahjulik olla.

Terapeutilist ultraheli võib kasutada eeldusel, et implantaat asub ultraheliväljast eemal ja selgelt sellest väljaspool. Ettevaatusmeetmena aitab kõrvalnähtude riski vähendada seadme OPTIMIZER Smart IPG ooterežiimi (OOO) programmeerimine. Protseduuri kestel tuleb jälgida patsiendi perifeerset pulssi. Kohe pärast protseduuri tuleb kontrollida, kas seadme OPTIMIZER Smart IPG talitlus on nõuetekohane. Kui seade on ennistunud režiimi „DOWN" (INAKTIVEERITUD), on vajalik selle lähtestamine.

## 5.10 Transkutaanne elektriline närvistimulatsioon

Transkutaanne elektriline närvistimulatsioon on implanteeritud elektriliste seadmetega patsientide puhul üldjuhul vastunäidustatud. Transkutaanse elektrilise närvistimulatsiooni süsteemiga kehasse edastatav kõrgepingeimpulss võib põhjustada seadme OPTIMIZER Smart IPG talitlushäireid.

Kui transkutaanse elektrilise närvistimulatsiooni süsteemi kasutamine on siiski vältimatu, tuleb selle elektroodid seadmest OPTIMIZER Smart IPG ja ühendusjuhtmetest võimalikult kaugele paigutada. Peale selle tuleb transkutaanse elektrilise närvistimulatsiooni süsteemi elektroodid voolu trajektoori piiramiseks üksteisele võimalikult lähestikku paigutada. Transkutaanse elektrilise närvistimulatsiooni kestel tuleb hoolikalt patsiendi perifeerset pulssi jälgida. Ettevaatusmeetmena aitab kõrvalnähtude riski vähendada seadme OPTIMIZER Smart IPG ooterežiimi (OOO) programmeerimine.

## 5.11 Kodumasinad

Kodumasinad ja kaubanduses saadavalolevad mikrolaineahjud ei mõjuta seadme OPTIMIZER Smart IPG talitlust eeldusel, et need on heas seisukorras ning neid kasutatakse sihtotstarbeliselt. Seadet ei kahjusta isegi äärmiselt defektsest mikrolaineahjust otse implanteeritavale impulsigeneraatorile kiirguv mikrolaineenergia, ehkki häiritud võib olla tuvastusfunktsioon, mis omakorda võib mõjutada teraapia CCM™ signaalide edastust.

Implanteeritud seadmega OPTIMIZER Smart IPG patsientidel on soovitatav hoiduda induktsioonpliitide kasutamisest ja nende vahetus läheduses viibimisest, sest see võib põhjustada interferentsi.

Implanteeritud seadmega OPTIMIZER Smart IPG patsiente tuleb teavitada sellest, et interferentsi võivad põhjustada mõningad elektripardlid, -tööriistad ja elektrilised süütesüsteemid, muu hulgas need, mida kasutatakse bensiinimootorites. Üldiselt on implanteeritud seadmega OPTIMIZER Smart IPG patsientidele bensiinimootoriga seadmestike kasutamine lubatud, kui neilt pole eemaldatud kaitse-, isoleerkatteid ega muid varjeid.

## 5.12 Kaupluste vargusvastased mehhanismid ja lennujaamade turvakontrollisüsteemid

Seadmes OPTIMIZER Smart IPG võivad interferentsi põhjustada lennujaamade turvakontrollisüsteemid ja teatavat tüüpi vargusvastased mehhanismid, näiteks need, mis on paigaldatud kaupluste, raamatukogude ning muude asutuste sisse-/väljapääsude juurde. Kõige sagedamini inhibeerib selline interferents teraapia CCM™ signaalide edastuse. Patsientidel on soovitatav minna sellistest süsteemidest läbi tavapärase kõndimiskiirusega (st mitte aeglustada süsteemi läbimisel tempot). Enne lennujaama turvakontrolli minemist on patsientidel soovitatav teavitada turvatöötajat implantaadist ja näidata talle patsiendi identifitseerimiskaarti.

## 5.13 Tööstusmasinad

Kõrgepingeliinid, elektri- ja kaarkeevitusseadmed, elektrisulatusahjud ning elektrienergiat genereerivad seadmed võivad häirida seadme OPTIMIZER Smart IPG talitlust. Seetõttu tuleb arvesse võtta väljatugevusi ja modulatsiooni parameetreid, mis kohalduvad elektromagnetväljadele, millega patsiendid oma töökohtadel või elustiili tõttu kokku puutuvad. Patsiente tuleb neist riskidest spetsiifiliselt teavitada. Alternatiivina võib seadme OPTIMIZER Smart IPG vastuvõtlikkuse minimeerimiseks programmeerida.

## 5.14 Saatjad

Seadme OPTIMIZER Smart IPG talitlust võivad häirida sideseadmed, näiteks raadio- ja telesaatjad (muu hulgas võimsusvõimenditega amatöörraadiosaatjad, mikrolainesaatjad ja avaliku sagedusala raadiosaatjad) ning radari saatjad. Seetõttu tuleb arvesse võtta väljatugevusi ja modulatsiooni parameetreid, mis kohalduvad elektromagnetväljadele, millega patsiendid oma töökohtadel või elustiili tõttu kokku puutuvad. Patsiente tuleb neist riskidest spetsiifiliselt teavitada. Alternatiivina võib seadme OPTIMIZER Smart IPG vastuvõtlikkuse minimeerimiseks programmeerida.

## 5.15 Mobiiltelefonid

Mobiiltelefonid võivad seadme OPTIMIZER Smart IPG talitlust mõjutada. Häiritust võib põhjustada telefonist või telefoni kõlari magnetitest kiirguv raadiosagedus. Kui telefon on seadme OPTIMIZER Smart IPG ja ühendusjuhtmete vahetus läheduses (25 cm raadiuses), hõlmab võimalik mõju teraapia CCM™ signaalide inhibeerimist või nõuetele mittevastavat edastust. Mobiiltelefonide laialdasest valikust ja patsientide märkimisväärsetest füsioloogilistest erinevustest lähtudes pole võimalik anda universaalselt kohalduvaid soovitusi.

Üldiselt on implanteeritud seadmega OPTIMIZER Smart IPG patsientidel, kes soovivad kasutada mobiiltelefoni, soovitatav hoida telefoni implantaadiga kehapoole vastaskülje kõrva juures. Patsiendid ei tohi hoida telefoni rinnataskus ega kanda seda vööl, kus telefon asub implanteeritud impulsigeneraatorile lähemal kui 25 cm, sest mõned telefonid emiteerivad signaale ka siis, kui need on sisse lülitatud, kuid pole kasutusel.

Üldjuhul edastavad portatiivsed telefonid (pagasitelefonid) ja mobiilsed (autosse või laeva paigaldatud) telefonid väiksemate mobiiltelefonidega võrreldes kõrgemal võimsustasemel signaale. Edastuse kõrgema võimsustasemega telefonide puhul on antenni ja implanteeritud impulsigeneraatori vahel soovitatav hoida minimaalset vahekaugust 50 cm.

# 6. VÕIMALIKUD KÕRVALNÄHUD

Alljärgnevalt on loetletud kirurgilise protseduuriga kaasneda võivad kõrvalnähud, mis on järjestatud nende kliinilise raskusastme alusel.

1. Surm
2. Arütmiad (bradü- või tahhüarütmia, muu hulgas fibrillatsioon)
3. Rabandus või transitoorne isheemiline atakk
4. Hingamis-/ventilatsioonipuudulikkus
5. Parema koja / parema vatsakese perforatsioon
6. Veritsus
7. Infektsioon
8. Pleuraefusioon või perikardi efusioon
9. Pneumotooraks

Alljärgnevalt on loetletud lisakõrvalnähud, mis võivad kaasneda teraapia CCM™ signaalide edastusega ja on järjestatud nende kliinilise raskusastme alusel.

1. Anomaalne südamefunktsioon
2. Atriaalsed ja ventrikulaarsed tahhüarütmiad
3. Atriaalsed ja ventrikulaarsed bradüarütmiad
4. Südamepuudulikkuse ägenemine
5. Müokardi koe kahjustus
6. Valu rindkeres

# 7. SEADME IMPLANTEERIMINE

## 7.1 Üldised kaalutlused

Üldjuhul implanteeritakse seade OPTIMIZER Smart IPG paremasse rinnapiirkonda. Ligipääsu loomiseks on kaenlaveeni (*v. axillaris*) või kodarluumise nahaveeni (*v. cephalica*) asemel soovitatav kasutada rangluualust veeni (*v. subclavia*), sest kokku tuleb sisestada kaks intrakardiaalset ühendusjuhet. Valikulise atriaalse ühendusjuhtme võib paigutada parema koja kõrvakesse (*right atrial appendage*; RAA). Teraapia CCM™ signaalide edastamiseks tuleb paigaldada kaks parema vatsakese ühendusjuhet – eelistatavalt võiks ühe paigutada vaheseina anterioorsesse asukohta ning teise vaheseina posterioorsesse asukohta, ligikaudu jalami ja apeksi vahele. Mõlemad ühendusjuhtmed võib paigutada ka vaheseina anterioorsesse või posterioorsesse asukohta, kui ühendusjuhtmete vahele jääb vähemalt 2 cm. Siirdatava kardioverter-defibrillaatoriga patsientide puhul tuleb jälgida, et teraapia CCM™ signaalide edastamiseks kasutatavate ühendusjuhtmete ja siirdatava kardioverter-defibrillaatori elektroodi vahekaugus oleks küllaldane.

**Hoiatus!** Rangluualuse veeni vigastamise vältimiseks tuleb tähelepanu pöörata ühendusjuhtmete paigutuse nõuetekohasusele. Patsiente tuleb pärast implanteerimisprotseduuri hoolikalt jälgida.

**Hoiatus!** Olge ühendusjuhtmete paigutamisel hoolikas, et vältida steroidkapsli turset või veretrombi teket, mis võiks takistada spiraali tagasitõmbamist.

**Hoiatus!** Kindlasti tuleb hoiduda venoosses süsteemis olevate ühendusjuhtmete ja kateetrite pikaajalisest manipuleerimisest, sest sellega võib kaasneda veenitromboos.

**Hoiatus!** Implanteerimisel tuleb parema vatsakese seina perforatsiooni vältimiseks olla ühendusjuhtmete ja kateetrite manipuleerimisel äärmiselt hoolikas. Pärast implanteerimist tuleb ka asjaomaste sümptomite puudumisel jäädvustada võimalike perforatsioonide tuvastamiseks röntgeniülesvõtted, teha ehhokardiograafia ja koguda seadme andmed.

**Hoiatus!** **Olge vaskulaarsete vigastuste ja veritsuse vältimiseks kateetrite ning ühendusjuhtmete arteritesse ja veenidesse sisestamisel äärmiselt ettevaatlik.**

## 7.2 Ühendusjuhtmete steriilsete pakendite avamine

Kontrollige ühendusjuhtmete pakendeid enne nende implanteerimisel kasutamiseks avamist visuaalselt. Järgige ühendusjuhtmete tootja avaldatud juhiseid. Kui ühendusjuhtmete tootja ei osuta teisti, toimige iga steriilse pakendiga alljärgnevalt.

- Avage tarnekarp väljaspool steriilset ala ja võtke välja materjalist TYVEK / polüetüleentereftalaadist vormitud alus.
- Tõmmake pakendil olevat sakki kasutades materjalist TYVEK kate välimiselt polüetüleentereftalaadist vormitud aluselt tagasi. Olge ettevaatlik ja hoiduge sisemise steriilse pakendi puudutamisest.

- Kasutage steriilset tehnikat ja avage sisemine steriilne mullpakend, et selle sisu oleks operatsiooniõele kättesaadav. Sisemise materjalist TYVEK / polüetüleen-tereftalaadist konteineri saab vormitud saki kõrval oleva süvendi juurest pintsettide abil välimiselt aluselt eemaldada.
- Tõmmake sisemine kate tagasi, alustades eemaldussaki juurest.
- Tõstke ühendusjuhe sisemisest pakendist välja ja asetage see steriilsele ebemevabale pinnale.

## 7.3 Seadme OPTIMIZER Smart IPG steriilse pakendi avamine

Seade OPTIMIZER Smart IPG tarnitakse tarnekarbis, milles on vajalik dokumentatsioon ja etüleenoksiidiga steriliseeritud steriilne pakk. Steriilses pakis on sisemist materjalist TYVEK / polüetüleentereftalaadist mullpakendit sisaldav välimine materjalist TYVEK / polüetüleentereftalaadist mullpakend. Kontrollige pakendit enne seadme implanteerimisprotseduuril kasutamiseks avamist visuaalselt. Kui pakend või plomm on kahjustunud, võtke ühendust ettevõtte Impulse Dynamics piirkondliku esindajaga. Sisemine mullpakend sisaldab alljärgnevaid komponente.

- Üks (1) seade OPTIMIZER Smart IPG
- Üks (1) kuuskantpesaga piirmomendimutrivõti nr 2 (77,68 mNm)
- Üks (1) pordi pistik

Avage tarnekarp väljaspool steriilset ala ja võtke välja materjalist TYVEK / polüetüle-entereftalaadist vormitud ümbris. Toimige steriilse pakendi avamiseks alljärgnevalt.

- Alustage pakendil oleva saki juurest ja tõmmake materjalist TYVEK kate välimiselt polüetüleentereftalaadist vormitud ümbriselt tagasi. Olge ettevaatlik ja hoiduge steriilse sisemise pakendi puudutamisest.
- Kasutage steriilset tehnikat ja tehke sisemine steriilne mullpakend operatsiooniõele kättesaadavaks. Sisemise materjalist TYVEK / polüetüle-entereftalaadist konteineri välimiselt alusrestilt eemaldamiseks saab vormitud saki kõrval oleva süvendi juurde pintsetid sisestada.
- Tõmmake sisemine kate tagasi, alustades pakendil oleva saki juurest.
- Võtke välja seade OPTIMIZER Smart IPG ja lisatarvikud.

## 7.4 Ühendusjuhtmete paigutuse kontrollimine

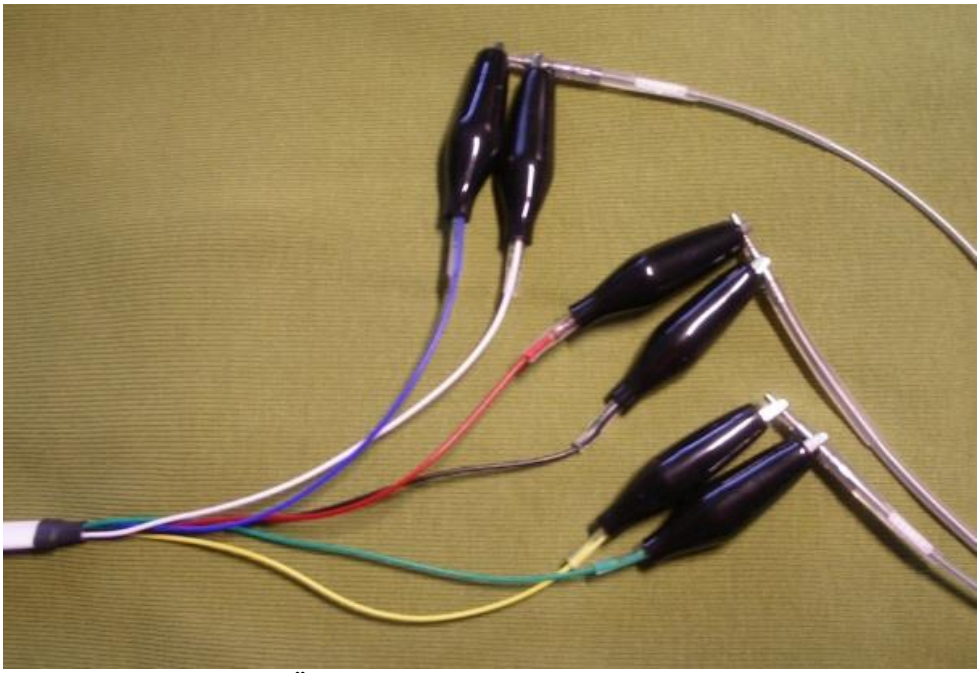
**Märkus.** Tarkvaraga OMNI Smart Software programmeerija OMNI II Programmer süsteemi programmeerija pult pole steriilne ja seda ei saa steriliseerida. Programmeerija pult tuleb enne selle steriilsesse alasse viimist steriilsesse katteümbrisesse panna.

Asetage programmeerija pult implanteeritava impulsigeneraatori kohale. Paluge väljaspool steriilset ala programmeerijat kasutaval assistendil ühendusjuhtmete impedantsi mõõta ja kontrollida, kas see on nõuetekohane.

**Märkus.** Edasisel järelkontrollil täheldatav märkimisväärne ühendusjuhtmete impedantsi kõrvalekalle võib viidata ühendusjuhtmete oma kohalt nihkumisele või muule lisauurimist vajavale probleemile.

### 7.4.1 Ühendusjuhtme pikenduskaabli ja süsteemi OPTIMIZER katsetamis-seadme kasutamine

- Kasutage steriilset tehnikat ja avage ühendusjuhtme pikenduskaabli steriilne pakend, et selle sisu oleks operatsiooniõele kättesaadav.
- Paluge steriilses alas oleval operatsiooniõel/assistendil ulatada hall LEMO-tüüpi konnektoriga pistik väljaspool steriilset ala tegutsevale tugitehnikule.
- LEMO-tüüpi pistik tuleb ühendada süsteemi OPTIMIZER katsetamis-seadme adapteri IS-1 kaabliga.
- Steriilses alas olev assistent peab ühendusjuhtme pikenduskaabli hammasklambrid alljärgneva kirjelduse kohaselt implanteeritud ühendusjuhtmetega ühendama.
    - RV-elektroodina implanteeritud ühendusjuhe tuleb ühendada PUNASE (otsaku) ja MUSTA (ääriku) hammasklambriga.
    - LS-elektroodina implanteeritud ühendusjuhe tuleb ühendada KOLLASE (otsaku) ja ROHELISE (ääriku) hammasklambriga.
    - Kui kasutate atriaalset ühendusjuhet, tuleb RA-elektroodina implanteeritud ühendusjuhe ühendada SINISE (otsaku) ja VALGE (ääriku) hammasklambriga.



**Illustratsioon 3. Ühendusjuhtmega ühendatud ühendusjuhtme pikenduskaabli hammasklambrid**

- Tugitehnik saab nüüd koguda süsteemi OPTIMIZER katsetamis-seadme andmed ja vaadata kahe või kolme implanteeritud ühendusjuhtme markereid.

**Märkus.** Lõplik otsus selle kohta, kumb ühendusjuhe määratakse RV- või LS-elektroodiks, peab tuginema sellele, kumb ühendusjuhe tuvastab varem vatsakesest pärinevat elektrilist signaali. Üldjuhul peaks RV-elektrood tuvastama vatsakesest pärinevat signaali LS-elektroodist varem.

- Paluge väljaspool steriilset ala programmeerijat kasutaval assistendil asetada programmeerija pult süsteemi OPTIMIZER katsetamisseadme kohale ja koguda sellest andmed.
- Paluge assistendil mõõta ühendusjuhtmete tuvastusväärtused ja veenduge, et need vastaksid nõuetele.
- Paluge assistendil kohandada ühendusjuhtmete tuvastusväärtuseid, kuni on saavutatud südame elektriliste signaalide konsistentne tuvastus, ja alustada seejärel vähendatud amplituudiga 5,0 V südame kontraktiilsuse modulatsiooni.
- Paluge assistendil mõõta ühendusjuhtmete impedantsi ja veenduge, et see jääks ootuspärasesse väärtuste vahemikku.

**Märkus.** Edasisel järelkontrollil täheldatav märkimisväärne ühendusjuhtmete impedantsi või tuvastusväärtuste kõrvalekalle võib viidata ühendusjuhtmete oma kohalt nihkumisele või muule lisauurimist vajavale probleemile.

- Küsige patsiendilt, kas ta tunneb süsteemi OPTIMIZER katsetamis-seadmega südame kontraktiilsuse modulatsiooni impulsside edastamisel mingeid aistinguid. Kui patsient ei tunne midagi, tõstke teraapia CCM™ signaalide amplituud tasemele 7,5 V ja küsige patsiendilt uuesti, kas ta tunneb mingeid aistinguid.
- Kui patsient tunneb ebamugavust või mingeid muid aistinguid, määrake kindlaks seda põhjustav ühendusjuhe – inaktiveerige selleks teraapia CCM™ signaalide edastamine ventrikulaarsesse kanalisse. Kui see ei muuda midagi, aktiveerige ventrikulaarne kanal uuesti ja inaktiveerige lokaalse tuvastuse kanal. Võimaluse korral tuleb muuta aistinguid põhjustava ühendusjuhtme paigutust, et südame kontraktiilsuse modulatsiooni impulsse saaks edastada maksimaalse amplituudiga.
- Kui ühendusjuhtmed on paigutatud, võib ühendusjuhtme pikenduskaabli ühendusjuhtmete küljest lahutada. Kõik ühendus-juhtmed tuleb kinnitushülsi külge fikseerida. Puhastage ühendusjuhtme kaitsekesta enne kinnitushülsi ühendusjuhtmele fikseerimist steriilse füsioloogilise lahusega. Kasutage kinnitushülsi fikseerimiseks kahte mitteresorbeeruvat ligatuuri ja pingutage kinnitust kergelt – **hoiduge ülemäärasest pingutamisest**.

### 7.4.2 Ühendusjuhtme pikenduskaabli mittekasutamine

**Märkus.** Tarkvaraga OMNI Smart Software programmeerija OMNI II Programmer süsteemi programmeerija pult pole steriilne ja seda ei saa steriliseerida. Programmeerija pult tuleb enne selle steriilsesse alasse viimist steriilsesse katteümbrisesse panna.

- Ühendage implanteeritud ühendusjuhtmed seadmega OPTIMIZER Smart IPG (vaadake üksikasjadega tutvumiseks osa 7.5).
- Asetage programmeerija pult implanteeritava impulsigeneraatori kohale.
- Paluge väljaspool steriilset ala programmeerijat kasutaval assistendil teha alljärgnevat.
    - Paluge assistendil mõõta ühendusjuhtmete tuvastusväärtused ja veenduge, et need vastaksid nõuetele.
    - Paluge assistendil kohandada ühendusjuhtmete tuvastusväärtuseid, kuni on saavutatud südame elektriliste signaalide konsistentne tuvastus, ja alustada seejärel vähendatud amplituudiga 5,0 V südame kontraktiilsuse modulatsiooni.
    - Paluge assistendil mõõta ühendusjuhtmete impedantsi ja veenduge, et see jääks ootuspärasesse väärtuste vahemikku.

**Märkus.** Edasisel järelkontrollil täheldatav märkimisväärne ühendusjuhtmete impedantsi või tuvastusväärtuste kõrvalekalle võib viidata ühendusjuhtmete oma kohalt nihkumisele või muule lisauurimist vajavale probleemile.

- Küsige patsiendilt, kas ta tunneb süsteemi OPTIMIZER katsetamis-seadmega südame kontraktiilsuse modulatsiooni impulsside edastamisel mingeid aistinguid. Kui patsient ei tunne midagi, tõstke teraapia CCM™ signaalide amplituud tasemele 7,5 V ja küsige patsiendilt uuesti, kas ta tunneb mingeid aistinguid.
- Kui patsient tunneb ebamugavust või mingeid muid aistinguid, määrake kindlaks seda põhjustav ühendusjuhe – inaktiveerige selleks teraapia CCM™ signaalide edastamine ventrikulaarsesse kanalisse. Kui see ei muuda midagi, aktiveerige ventrikulaarne kanal uuesti ja inaktiveerige lokaalse tuvastuse kanal. Võimaluse korral tuleb muuta aistinguid põhjustava ühendusjuhtme paigutust, et südame kontraktiilsuse modulatsiooni impulsse saaks edastada maksimaalse amplituudiga.
- Fikseerige ühendusjuhtmed pärast sobivasse asukohta paigutamist asjaomase kinnitushülsi külge. Puhastage ühendusjuhtme kaitsekesta enne kinnitushülsi ühendusjuhtmele fikseerimist steriilse füsioloogilise lahusega. Kasutage kinnitushülsi fikseerimiseks kahte mitteresor-beeruvat ligatuuri ja pingutage kinnitust kergelt – **hoiduge ülemäärasest pingutamisest**.

## 7.5 Implanteeritud ühendusjuhtmete ja seadme OPTIMIZER Smart IPG ühendamine

Oluline on arvesse võtta alljärgnevat.

- Sisestage seadekruvide pingutamisel või lahtikeeramisel piirmomendimutrivõtme otsak kindlasti täielikult ja seadekruviga tsentreeritult. Ärge sisestage võtit seadekruvisse nurga all.
- Kontrollige enne ühendusjuhtme konnektorite IS-1-BI sisestamist visuaalselt, kas mõni seadekruvidest ulatub mõnda implanteeritava impulsigeneraatori jaoturi õõnsusesse (vaadake implanteeritaval impulsigeneraatoril olevat diagrammi). Tõmmake üle seina jaoturi õõnsusesse ulatuv seadekruvi tagasi, keerates seda kuuskantpesaga võtme abil vastupäeva suunas tagasi. Keerake seadekruvi üksnes sedavõrd, et selle ots poleks enam jaoturi õõnsuses. Ärge keerake seadekruvi riviklemmist täielikult välja.
- Implanteeritava impulsigeneraatori konnektori klemmi pordiga tohib ühendada vaid implanteeritava ühendusjuhtme konnektoreid (või pordi pistikut).

**Märkus.** Kui konnektorid on nõuetekohaselt paigaldatud, on konnektorite klemmidesse kinnitamise jõud vähemalt 10 N.

Puhastage ühendusjuhtmete pistikuid steriilse destilleeritud veega (kui kasutate füsioloogilist lahust, kuivatage pistikud pärast puhastamist kirurgilise svammiga). Sisestage seejärel pistikud implanteeritava impulsigeneraatori asjaomasesse konnektori klemmi. Jälgige, et ühendusjuhtme pistiku sõrmkontaktid oleksid ühendusjuhtme otsaku klemmidest sügavamale sisestatud.

**Märkus.** Kontrollige enne seadekruvide pingutamist, kas iga ühendusjuhtme konnektortihvt on täielikult seadme OPTIMIZER Smart IPG konnektori klemmi sisestatud.

Kasutage seadekruvide pingutamiseks implanteeritava impulsigeneraatori pakendisse lisatud steriilset kuuskantpesaga piirmomendimutrivõtit nr 2. Keerake piirmomendimutrivõtit päripäeva, kuni kuulete spetsiifilist klõpsatust või tunnete seda. See aitab vältida seadekruvi ülemäärast pingutamist. Tõmmake ettevaatlikult iga ühendusjuhtme tõmbetõkisest, et ühendusjuhtmed oleks korralikult klemmi fikseeritud. Pingutage seejärel seadekruvid, mis fikseerib pistikute äärikute ja riviklemmi osade vahelise kontakti.

**Märkus.** Kui te ei kavatse seadmega OPTIMIZER Smart IPG atriaalset ühendusjuhet kasutada, sisestage seadme OPTIMIZER Smart IPG pakendisse lisatud pordi pistik implanteeritava impulsigeneraatori porti „A” ja pingutage seejärel ettevaatlikult üksnes ääriku seadekruvi. Võite lühendada pordi pistiku väljaulatuvat pikkust, kuid soovitatav on, et implanteeritavast impulsigeneraatorist ulatuks välja vähemalt 1 cm, mis võimaldab pordi pistiku eemaldada siis, kui tulevikus on vajalik atriaalse tuvastuselektroodi ühendamine.

**Hoiatus!** ÄRGE pingutage otsaku seadekruvi, sest sellega võib kaasneda pordi pistiku kahjustumine.

**Märkus.** Alternatiivina võite seadme OPTIMIZER Smart IPG atriaalsesse porti sisestada kaubanduses saadavaloleva bipolaarse pordi pistiku IS-1.

### 7.6 Implanteeritava impulsigeneraatori tasku lõikamine

Tasku loomise eelistuslik meetod hõlmab sidekirme pealiskihti sellise lõike tegemist, mis on implanteeritava impulsigeneraatori ja silmusesse keeratud ühendusjuhtmete üleliigse osa mahutamiseks piisava suurusega.

**Märkus.** Pidage tasku lõikamisel meeles, et laadimise võimaldamiseks ei tohi laadimispuldi ja seadme OPTIMIZER Smart IPG vahekaugus olla üle 4 cm.

### 7.7 Seadme OPTIMIZER Smart IPG sisestamine ja tasku sulgemine

Sisestage seade OPTIMIZER Smart IPG subkutaansesse taskusse. Kuigi teoreetiliselt saab seadme OPTIMIZER Smart IPG andmeid lugeda ja selle akut laadida mis tahes asendis, jäävad eelistusliku paigutuse korral tähtedega tähistatud kohad esiküljele, mis tagab jaoturis oleva laadimismähise ning laaduri OPTIMIZER Mini Charger optimaalse sidumise.

Seadme andmete kogumise ja selle aku laadimise nõuetekohasuse tagamiseks on soovitatav, et implantaat poleks üle 2,5 cm sügavusel. Kerige ühendusjuhtmete üleliigne osa silmustesse ja paigutage need implanteeritava impulsigeneraatori ümber või taskusse seadme alla. Ühendusjuhtmed tohivad implanteeritava impulsigeneraatori konnektori klemmist väljuda vaid kerge kaarega ja need ei tohi olla pingul ega koormuse all. Fikseerige implanteeritav impulsigeneraator mitteresorbeeruva haavaõmblusniidiga sidekirme külge ja sulgege tasku.

Pärast seadme implanteerimist tuleb pneumotooraksi välistamiseks teha röntgenipildid ka siis, kui sümptomid pole täheldatavad. Peale selle tuleb seadme talitluse nõuetekohasuse hindamiseks koguda seadmest andmed, mis võimaldavad tuvastada ka ühendusjuhtme oma kohalt nihkumist. Pärast seda peavad patsiendid enne haiglast välja kirjutamist saama vähemalt 24 tundi standardset operatsioonijärgset järelravi. Valu vaigistava toimega uimastite kasutus peab olema minimeeritud.

Märkus. Kui patsiendile on implanteeritud ka siirdatav kardioverter-defibrillaator, tuleb katsetada kooskasutatavate seadmete interaktsiooni (vaadake III lisa).

## 8. SEADME EKSPLANTEERIMINE/ASENDAMINE

Implanteeritava impulsigeneraatori tasku avamisel tuleb koos seadmega OPTIMIZER Smart IPG implanteeritud ühendusjuhtmete kahjustumise vältimiseks olla eriti ettevaatlik. Pärast implanteeritava impulsigeneraatori taskust välja tõstmist saate seadekruvid steriilse kuuskantpesaga võtme nr 2 abil lahti keerata. Hoidke implanteeritavat impulsigeneraatorit ühes käes ning võtke silikoonist ühendusjuhtmete konnektorid pöidla ja nimetissõrme vahele. Tõmmake pidevat jõudu rakendades ühendusjuhtmete konnektorid ettevaatlikult klemmist välja. Tõmbamist võib hõlbustada pistikutest steriilse padjakesega kinnivõtmine. Ärge kunagi tõmmake ühendusjuhtme kaitsekestast, sest sellega võivad kaasneda ühendusjuhtme kahjustused ja talitlushäired.

**Märkused**

- Sisestage seadekruvi pingutamisel või lahtikeeramisel piirmomendimutrivõtme otsak kindlasti täielikult ja seadekruviga tsentreeritult. Ärge sisestage piirmomendimutrivõtit seadekruvisse nurga all.
- Kontrollige enne ühendusjuhtme konnektorite IS-1-BI sisestamist visuaalselt, kas mõni seadekruvidest ulatub mõnda implanteeritava impulsigeneraatori jaoturi õõnsusesse. Tõmmake üle seina jaoturi õõnsusesse ulatuv seadekruvi tagasi, keerates seda kuuskantpesaga võtmega vastupäeva suunas tagasi. Keerake seadekruvi üksnes sedavõrd, et selle ots poleks enam jaoturi õõnsuses. Ärge keerake seadekruvi riviklemmist täielikult välja.

Puhastage ühendusjuhtmete pistikuid steriilse destilleeritud veega (kui kasutate füsioloogilist lahust, kuivatage pistikud pärast puhastamist kirurgilise švammiga). Sisestage seejärel pistikud seadme OPTIMIZER Smart IPG konnektori klemmi. Jälgige, et ühendusjuhtme pistiku otsak oleks ühendusjuhtme otsaku klemmidest sügavamale sisestatud. Kasutage seadekruvide pingutamiseks seadme OPTIMIZER Smart IPG pakendisse lisatud steriilset piirmomendimutrivõtit nr 2. Keerake kuuskantpesaga võtit päripäeva, kuni kuulete ja tunnete klõpsatust, mis välistab seadekruvile liigse pöördemomendi rakendamist. Tõmmake ettevaatlikult iga ühendusjuhtme tõmbetõkisest, et ühendusjuhtmed oleks korralikult klemmi fikseeritud. Pingutage seejärel seadekruvid, mis fikseerib pistikute äärikute ja riviklemmi osade vahelise kontakti.

Kontrollige seadme OPTIMIZER Smart IPG asendamisel visuaalselt, kas ühendusjuhtmete isolatsioon on terviklik ja kahjustusteta. Siinkohal tuleb südamestimulaatorile mõeldud analüsaatoriga hinnata ka impedantsi ja tuvastuslävesid.

Kui seade OPTIMIZER Smart IPG eksplanteeritakse ja seda ei asendata, tuleb implanteeritud ühendusjuhtmed pärast implanteeritavast impulsigeneraatorist lahutamist sulguriga katta.

Kõik eksplanteeritud seadmed OPTIMIZER Smart IPG tuleb katsetamiseks ja analüüsimiseks ettevõttele Impulse Dynamics tagastada – see annab väärtuslikke andmeid seadmete kvaliteedi ja töökindluse parendamise kohta.

**Hoiatus!** Seadet OPTIMIZER Smart IPG ei tohi põletada. Implanteeritav impulsigeneraator tuleb patsiendi surma järel enne patsiendi tuhastamist kindlasti eksplanteerida.

**Hoiatus!** Varem mõnele patsiendile implanteeritud osi ei tohi korduskasutada.

# 9. SEADME OPTIMIZER SMART IPG FUNKTSIOONID JA PROGRAMMEERIMISVÕIMALUSED

## 9.1 Kasutusrežiimid

Implanteeritaval seadmel OPTIMIZER Smart IPG on kolm alljärgnevat kasutusrežiimi.

- Standby (OOO) (Ooterežiim (OOO)): seade on ooterežiimis – sündmuseid ei tuvastata ja seade ei edasta teraapia CCM™ signaalijadasid.
- Active ODO-LS-CCM (Aktiveeritud ODO-LS-CCM): seade tuvastab atriaalseid, ventrikulaarseid ja lokaalse tuvastuse sündmuseid ning saab edastada teraapia CCM™ signaale.
- Active OVO-LS-CCM (Aktiveeritud OVO-LS-CCM): seade tuvastab ventrikulaarseid ja lokaalse tuvastuse sündmuseid ning saab edastada teraapia CCM™ signaale, kuid atriaalsete sündmuste tuvastamine pole vajalik.

## 9.2 Välja lülitatud südame kontraktiilsuse modulatsioon

Alljärgnevalt loetletud tingimustel lülitub seade OPTIMIZER Smart IPG olekusse „Off" (Väljas).

- **Permanent Off** (Püsiv inaktivatsioon): selles olekus ei edasta seade OPTIMIZER Smart IPG teraapia CCM™ signaale, ehkki see tuvastab ja klassifitseerib kardioloogilisi sündmuseid. Seda olekut saab muuta vaid arsti järelevalvel programmeerija OMNI Smart Programmer rakendust kasutades või seadme OPTIMIZER Smart IPG ümberprogrammeerimisega. Patsient või arst saab seadme OPTIMIZER Smart IPG olekusse **Permanent Off** (Püsiv inaktivatsioon) viia – selleks tuleb seadme OPTIMIZER Smart IPG implanteerimiskohale asetada magnet, mida tuleb seadme vahetus läheduses hoida vähemalt kahe südametsükli (2–3 sekundi) jooksul.

  **Märkus.** Olek **Permanent Off** (Püsiv inaktivatsioon) säilib ka pärast magneti implanteerimiskohalt eemaldamist.

- **DOWN** (INAKTIVEERITUD): selles olekus ei edasta OPTIMIZER Smart IPG teraapia CCM™ signaale ega pruugi kardioloogilisi sündmuseid tuvastada. Seda olekut saab ennistada vaid seadme OPTIMIZER Smart IPG arsti järelevalvel programmeerija OMNI Smart Programmer rakenduse abil lähtestamisega. Seade OPTIMIZER Smart IPG lülitub süsteemi loogikakontuuride ebatõenäolise tõrke korral automaatselt olekusse „DOWN" (INAKTIVEERITUD).

## 9.3 Atriaalsete/ventrikulaarsete sündmuste tuvastus

Seade OPTIMIZER Smart IPG saab südamesse implanteeritud ühendusjuhtmete kaudu südames genereeritud elektrilisi signaale (näiteks südametsüklis esinevaid elektrilise depolarisatsiooni sündmuseid) tuvastada ja analüüsida. Kontroller ja seadme OPTIMIZER Smart IPG signaali genereerimise elektroonika on programmeeritud võtma vastu elektroodide ning tuvastuselektroonika tuvastatud signaale, analüüsima tuvastatud signaali alusel karakteristikuid (näiteks ulatust ja ajastust), määrama kindlaks, kas vajalik on teraapia CCM™ signaali edastuse käivitamine, ning hindama seda, millal on teraapia CCM™ signaali edastus vajalik.

**Märkus.** Atriaalse (A) parameetri sätted on aktiveeritud vaid siis, kui seade OPTIMIZER Smart IPG on režiimis Active ODO-LS-CCM (Aktiveeritud ODO-LS-CCM).

### 9.3.1 Atriaalsete/ventrikulaarsete sündmuste tuvastuselektroodid

Südame paremas pooles toimuvaid sündmuseid tuvastatakse kahe tuvastus-elektroodiga:

- **A-elektrood:** ühendusjuhe, mis on paigutatud paremasse kotta (A);
- **V-elektrood:** ühendusjuhe, mis on paigutatud paremasse vatsakesse (V).

### 9.3.2 Atriaalsete/ventrikulaarsete sündmuste tuvastamise parameetrid

Südame paremas pooles toimuvate sündmuste tuvastus oleneb atriaalse ja ventrikulaarse polaarsuse ning tundlikkuse parameetritest.

- **Sensitivity** (Tundlikkus): programmeerija OMNI Smart Programmer rakendus võimaldab seadistada koja tuvastamise tundlikkuse ühele kolmeteistkümnest väärtusest vahemikus 0,1 mV kuni 5,0 mV ja vatsakese tuvastamise tundlikkuse ühele kaheksateistkümnest väärtusest vahemikus 0,1 mV kuni 10,0 mV.

  **Märkus.** Kui seade OPTIMIZER Smart IPG on režiimis Active OVO-LS-CCM (Aktiveeritud OVO-LS-CCM), on vatsakese tuvastamise tundlikkuse minimaalne lubatav säte 1,0 mV.

- **Polarity** (Polaarsus): seade OPTIMIZER Smart IPG võimaldab atriaalsete ja ventrikulaarsete sündmuste tuvastamise konfigureerimisel kasutada alljärgnevaid suvandeid.
  - **Bipolar** (Bipolaarne): tuvastatakse bipolaarse ühendusjuhtme otsaku (distaalse elektroodi) ja ääriku (proksimaalse elektroodi) vahelist signaali.
  - **Unipolar** (Unipolaarne): tuvastatakse ühendusjuhtme otsaku (distaalse elektroodi) ja seadme OPTIMIZER Smart IPG korpuse vahelist signaali.

### 9.3.3 Refraktaarperiood

Refraktaarperiood kujutab endast ajavahemikku, kui seade ei tuvasta OPTIMIZER Smart IPG sisendsündmuseid. Refraktaarperiood kohaldub parempoolsete kardiaalsete näitajate tuvastusele.

- **Refractory** (Refraktaarperiood): sellel perioodil pärast atriaalset või ventrikulaarset sündmust tuvastatud signaale ei registreerita artiaalsete või ventrikulaarsete sündmustena. Programmeerija OMNI Smart Programmer rakendus võimaldab seadistada atriaalse/ventrikulaarse refraktaarperioodi väärtusele vahemikus 148 ms kuni 453 ms (inkremendiga 8 ms).

## 9.4 Teraapia CCM™ signaalide edastamise suvandid

Implanteeritavas seadmes OPTIMIZER Smart IPG saab kasutada kolme teraapia CCM™ signaalide edastamise ajastamise suvandit.

- **CCM OFF** (Välja lülitatud südame kontraktiilsuse modulatsioon): teraapia CCM™ signaale ei edastata.
- **Timed** (Ajastatud): seade programmeeritakse edastama südame kontraktiilsuse modulatsiooni impulsse ajavahemikus, mis määratakse parameetritega Start Time (Algusaeg) (vaikesäte: 0:00) ja End Time (Lõppaeg) (vaikesäte: 23:59). Ajaline kestus täpsustatakse parameetriga ON Time (Aktiveerimise kestus) (vaikesäte: 1 h). Edastus inaktiveeritakse ajaperioodiks, mis on määratud parameetriga OFF Time (Inaktiveerimise kestus) (vaikesäte: 2 h 25 m). Südame kontraktiilsuse modulatsiooni impulsside edastuse vaikesäte on 7 tundi päevas.

  **Märkus.** Aktiveerimisfaas käivitub pärast igat laadimist. Taimer ennistub tavapärasele programmile järgmisel südaööl.
- **Continuous** (Pidevrakendus): teraapia CCM™ signaale edastatakse pidevalt (see suvand on mõeldud kasutamiseks vaid katsetamise otstarbel).

## 9.5 Teraapia CCM™ signaalide edastamine

Selles osas selgitatakse, kuidas implanteeritav seade OPTIMIZER Smart IPG edastab teraapia CCM™ signaale südamesse.

### 9.5.1 Kanalid

Teraapia CCM™ signaalide edastamiseks saab kasutada ühte alljärgnevatest kanalitest või nende kanalite kombinatsiooni.

- **V-elektrood**
- **LS-elektrood**

### 9.5.2 Teraapia CCM™ signaalide edastuse parameetrid

Teraapia CCM™ signaal on impulsijada, mis koosneb programmeeritavast hulgast järjestikustest impulssidest, millest kõigil on vastandpolaarsuse kaks faasi ja programmeeritav kestus.

- **Number of Pulses** (Impulsside arv): programmeerija OMNI Smart Programmer rakendus võimaldab seadistada impulsside arvuks sätte 1, 2 või 3.
- **Delay** (Viitaeg): teraapia CCM™ signaali edastuse käivitab lokaalse tuvastusega seotud sündmus. Viitaja parameeter (sidestusintervall) kujutab endast käivitava lokaalse tuvastuse sündmuse frondi ja teraapia CCM™ impulsijada edastuse alguse vahelist ajaintervalli. Programmeerija OMNI Smart Programmer rakendus võimaldab seadistada viitaja parameetri väärtusele vahemikus 3 ms kuni 140 ms (inkremendiga 1 ms).

  **Märkus.** Kui seade OPTIMIZER Smart IPG on režiimis Active OVO-LS-CCM (Aktiveeritud OVO-LS-CCM), on selle parameetri maksimaalne lubatav säte 45 ms.

- **Amplitude** (Amplituud): see parameeter määrab teraapia CCM™ signaali esialgse pinge. Programmeerija OMNI Smart Programmer rakendus võimaldab seadistada amplituudi väärtusele vahemikus 4,0 V kuni 7,5 V (inkremendiga 0,5 V).
- **Phase Duration** (Faasi kestus): teraapia CCM™ signaali moodustavate impulsside kestuseks saab programmeerija OMNI Smart Programmer rakendusega määrata ühe neljast võimalikust väärtusest, mis jäävad vahemikku 5,14 ms kuni 6,60 ms. Mõlema faasi kestus seadistatakse automaatselt identsetele väärtustele.
- **Phase Polarity** (Faasi polaarsus): teraapia CCM™ signaali moodustavate impulsside faasi polaarsusele saab programmeerija OMNI Smart Programmer rakendusega määrata sätte „Positive" (Positiivne) või „Negative" (Negatiivne). Suvandi PHASE 1 (FAAS 1) polaarsuse ühele väärtusele seadistamisel määratakse suvandi PHASE 2 (FAAS 2) polaarsuseks automaatselt vastandväärtus.

### 9.5.3 Tasakaalustumisfaas

Teraapia CCM™ iga impulsijada edastuse lõpetab tasakaalustumisfaas, mis kõrvaldab elektroodi/koe kokkupuutepinnalt mis tahes jääkpolarisatsiooni. Tasakaalustamiseks lühistatakse 40 ms pikkusel perioodil teraapia CCM™ signaali edastamiseks kasutatavad kanalid.

### 9.5.4 Parameetrite interaktsioon

Sündmuste väärtuvastuse välistamiseks edastatakse teraapia CCM™ signaal täies ulatuses parema koja ja vatsakese refraktaarperioodil. Enne nende refraktaar-perioodide lõppu aktiveeritakse välise interferentsi tuvastamiseks 86 ms pikkune müraaken. Seega peab teraapia CCM™ signaali edastamine olema lõpetatud enne müraakna avanemist. See on tagatud tänu alljärgnevale kitsendusele.

- *Sätete Alert Start (Hoiatuse akna algus), Alert Width (Hoiatuse akna laius), CCM Delay (Teraapia CCM™ signaali viitaeg) ja CCM Train Total Duration (Teraapia CCM™ impulsijada kogukestus) väärtuste summa peab olema väiksem järgmise kahe parameetri väikseimast väärtusest: parema koja refraktaarperiood või parema vatsakese refraktaarperiood, millest on lahutatud 86 ms.*

Kui teraapia CCM™ signaalide edastamiseks kasutatakse ventrikulaarset kanalit, peab tasakaalustumisfaas olema lõpetatud enne müraakna algust. Seda aitab tagada alljärgnev kitsendus.

- *Kui teraapia CCM™ signaalide edastamiseks kasutatakse ventrikulaarset kanalit, peab sätete Alert Start (Hoiatuse akna algus), Alert Width (Hoiatuse akna laius), CCM Delay (Teraapia CCM™ signaali viitaeg), CCM™ Train Total Duration (Teraapia CCM™ impulsijada kogukestus) ja Balancing Phase (40 ms) (40 ms pikkune tasakaalustumisfaas) väärtuste summa olema väiksem järgmise kahe parameetri väikseimast väärtusest: parema koja refraktaarperiood või parema vatsakese refraktaarperiood, millest on lahutatud 86 ms.*

Hoiatuse akna algus kohaldub paremat vatsakest hõlmavale sündmusele. Kui hoiatuse akna alguse väärtus on negatiivne ja atrioventrikulaarse intervalli kestel tuvastatakse lokaalse tuvastusega seotud sündmus, peab toimuma tuvastatav paremat vatsakest hõlmav sündmus, et seade saaks määrata kindlaks, kas see jäi hoiatuse aknasse. Seetõttu ei saa seade OPTIMIZER Smart IPG teraapia CCM™ signaali edastada enne paremat vatsakest hõlmava sündmuse toimumist. Seda tagab alljärgnev kitsendus.

- *Hoiatuse akna alguse ja teraapia CCM™ signaali viitaja summa peab olema samaväärne väärtustega 3 ms või sellest suurem.*

## 9.6 Teraapia CCM™ inhibeerimise parameetrid

Seade OPTIMIZER Smart IPG analüüsib kardiaalse aktiivsuse puhul tuvastatud kardioloogiliste sündmuste jada sündmuste järjestikkuse ja ajalise järjestuse alusel ning määrab kindlaks, kas vajalik on teraapia CCM™ signaalide edastamine või mitte.

### 9.6.1 Teraapia CCM™ inhibeerimisele kohalduv südamelöökide arv

Teraapia CCM™ signaalide edastamise inhibeerimise perioodile saab programmeerida nende südamelöökide arvu, mille vältel inhibeeritakse pärast esmast inhibitsiooni tinginud sündmust teraapia CCM™ signaalide edastust. Programmeerija OMNI Smart Programmer rakendus võimaldab inhibitsioonile kohalduvate südamelöökide arvuks seadistada mis tahes väärtuse vahemikust 1 kuni 16. See tähendab, et pärast esmast inhibitsiooni tinginud sündmust ei pruugi inhibitsioon kohalduda ühelegi südamelöögile või inhibeeritakse teraapia CCM™ signaalide edastust kuni 15 järgneva südamelöögi vältel.

Inhibeerimisega seotud tsüklite arv kohaldub vaid kõige hiljutisemale signaali inhibitsiooni tinginud sündmusele – juba inhibeeritud teraapia CCM™ signaalide edastamise perioodil toimuv uus inhibeeriv tingimus käivitab uue inhibeerimisperioodi.

### 9.6.2 Inhibitsiooni põhjustavad tingimused

Olekus **Active** (Aktiveeritud) seade OPTIMIZER Smart IPG tuvastab alljärgnevaid sündmuseid. Sündmused kantakse ka statistiliste andmete komplekti ja need puudutavad ka edastatavaid markersündmuseid. Kui teraapia CCM™ impulsijada edastamine on sisse lülitatud, inhibeerivad sellised sündmused teraapia CCM™ signaali edastuse.

- **Short AV** (Lühike atrioventrikulaarne signaal): atriaalse ja ventrikulaarse sündmuse intervalli peetakse lühikeseks atrioventrikulaarseks signaaliks, kui see jääb programmeeritud lävipiirist madalamale. Programmeerija OMNI Smart Programmer rakendus võimaldab lühikese atrioventrikulaarse signaali lävipiiri seadistada ühele neljakümne üheksast võimalikust väärtusest vahemikus 23 ms kuni 398 ms. Teraapia CCM™ signaali edastus *inhibeeritakse* lühikese atrioventrikulaarse signaali tuvastamisel *alati*.

**Märkus.** See parameeter on aktiveeritud vaid siis, kui seade OPTIMIZER Smart IPG on režiimis Active ODO-LS-CCM (Aktiveeritud ODO-LS-CCM).

- **Long AV** (Pikk atrioventrikulaarne signaal): atriaalse ja ventrikulaarse sündmuse intervalli peetakse pikaks atrioventrikulaarseks signaaliks, kui see ületab programmeeritud lävipiiri. Programmeerija OMNI Smart Programmer rakendus võimaldab pika atrioventrikulaarse signaali lävipiiri seadistada ühele neljakümne üheksast võimalikust väärtusest vahemikus 23 ms kuni 398 ms. Teraapia CCM™ signaali edastus *inhibeeritakse* pika atrioventrikulaarse signaali tuvastamisel *alati*.

  **Märkus.** See parameeter on aktiveeritud vaid siis, kui seade OPTIMIZER Smart IPG on režiimis Active ODO-LS-CCM (Aktiveeritud ODO-LS-CCM).

- **Atrial Tachycardia** (Atriaalne tahhükardia): atriaalseks tahhükardiaks peetakse teatavat lävipiiri ületavat atriaalset sagedust. Programmeerija OMNI Smart Programmer rakendus võimaldab atriaalse tahhükardia lävipiiri seadistada ühele viiekümne ühest võimalikust väärtusest vahemikus 62 lööki minutis kuni 179 lööki minutis. Teraapia CCM™ signaali edastus *inhibeeritakse* atriaalse tahhükardia tuvastamisel *alati*.

  **Märkus.** See parameeter on aktiveeritud vaid siis, kui seade OPTIMIZER Smart IPG on režiimis Active ODO-LS-CCM (Aktiveeritud ODO-LS-CCM).

- **Premature Ventricular Contractions** (Enneaegsed ventrikulaarsed kontraktsioonid): tuvastatud paremat vatsakest hõlmavat sündmust peetakse enneaegseks ventrikulaarseks kontraktsiooniks, kui sellele eelnes ilma vahepealse atriaalselt tuvastatava sündmuseta tuvastatud paremat vatsakest hõlmav sündmus. Teraapia CCM™ signaali edastus *inhibeeritakse* enneaegse ventrikulaarse kontraktsiooni *igal tuvastuskorral*.

  **Märkus.** See parameeter on aktiveeritud vaid siis, kui seade OPTIMIZER Smart IPG on režiimis Active ODO-LS-CCM (Aktiveeritud ODO-LS-CCM).

- **LS Out of Alert** (Hoiatuse aknast välja jääv lokaalse tuvastuse sündmus): pärast lokaalse tuvastuse hoiatuse akent tuvastatud lokaalse tuvastuse sündmus aktiveerib hoiatuse aknast välja jääva lokaalse tuvastuse sündmusega seotud oleku. Lokaalse tuvastuse hoiatuse aken kujutab endast ajavahemikku, mille kestel käivitab nõuetele vastava lokaalse tuvastuse sündmuse front teraapia CCM™ signaalide edastamise. Parameetri programmeerimisest annab üksikasjaliku ülevaate osa 9.8.1.

- **Ventricular Tachycardia** (Ventrikulaarne tahhükardia): ventrikulaarseks tahhükardiaks peetakse kindlat lävipiiri ületatavat ventrikulaarset sagedust. Programmeerija OMNI Smart Programmer rakendus võimaldab ventrikulaarse tahhükardia lävipiiri seadistada ühele üheksateistkümnest võimalikust väärtusest vahemikus 62 lööki minutis kuni 110 lööki minutis. Teraapia CCM™ signaali edastus *inhibeeritakse* ventrikulaarse tahhükardia tuvastamisel *alati*.

**Märkus.** See parameeter on aktiveeritud vaid siis, kui seade OPTIMIZER Smart IPG on režiimis Active OVO-LS-CCM (Aktiveeritud OVO-LS-CCM).

- **Atrial and ventricular noise** (Atriaalne ja ventrikulaarne müra): seadmesse OPTIMIZER Smart IPG integreeritud mitmesuguste müra sisaldavate signaalide tuvastamise ja filtreerimise mehhanismidest hoolimata võib kardioloogiliste sündmuste tuvastamist häirida võimsatest elektromagnetilistest allikatest (näiteks portatiivsetest telefonidest, raadiosaatjatest jms) ning füsioloogilistest sündmustest (näiteks müopotentsiaalist jms) pärinev müra.

  Kui atriaalses või ventrikulaarses kanalis tuvastatakse suurema sagedusega (taset 11,6 Hz ületav) signaal, eeldab seadme OPTIMIZER Smart IPG juhtloogika, et esineb müra, ja aktiveerib atriaalse/ventrikulaarse müraga seotud oleku. Teraapia CCM™ signaali edastus *inhibeeritakse* atriaalse või ventrikulaarse müra tuvastamisel *alati*.

## 9.7 Lokaalne tuvastus

Ventrikulaarse müokardi lokaalse elektrilise aktiivsuse tuvastamiseks kasutatakse LS-elektroodi. Programmeerija OMNI Smart Programmer rakendus võimaldab lokaalse tuvastuse (*Local Sense*; LS) kanali tundlikkuse seadistada ühele kaheksateistkümnest võimalikust väärtusest vahemikus 0,1 mV kuni 10,0 mV.

**Märkus.** Kui seade OPTIMIZER Smart IPG on režiimis Active OVO-LS-CCM (Aktiveeritud OVO-LS-CCM), on selle parameetri minimaalne lubatav säte 1,0 mV.

## 9.8 Lokaalse tuvastuse sündmustel põhinev teraapia CCM™ signaalide edastuse käivitus

Teraapia CCM™ signaalijadade edastus on sünkroonitud LS-elektroodi läheduses esineva organismisisese müokardi elektrilise aktiivsusega. Lokaalse tuvastuse kanal on konfigureeritud tuvastama südame väikese lokaliseeritud (LS-elektroodi fikseerimiskoha lähedal paikneva) piirkonna elektrilist aktiivsust. Seade OPTIMIZER Smart IPG hindab tuvastatud aktiivsusele reageerides müokardi elektrilist signaali ja määrab kindlaks, kas see vastab seadmesse programmeeritud lokaalse tuvastuse parameetrite komplektil põhinevatele kriteeriumidele. Kui kriteeriumid on täidetud, edastab seade stimuleeriva teraapia CCM™ signaali. Peamine kriteerium, millest oleneb, kas seade OPTIMIZER Smart IPG liigitab tsükli normikohaseks või anomaalseks, on lokaalse tuvastuse kanali kaudu tuvastatud signaali ajastus südametsüklis, eelkõige selle ajaline seos R-sakiga. Teraapia CCM™ signaale *ei edastata* anomaalseks liigitatud tsüklite vältel.

Eeldusel, et teraapia CCM™ signaalide edastamist ei tõkestata hoiatuse aknaga mittekooskõlalise lokaalse tuvastuse sündmuse tuvastamisel, võib seade OPTIMIZER Smart IPG edastada teraapia CCM™ signaale päeva jooksul tuhandetele südamelöökidele. Näiteks võib seade edastada teraapia CCM™ signaale 50 000 järjestikusest südamelöögist mitmele tuhandele.

### 9.8.1 Lokaalse tuvastuse hoiatuse aken

Kui seadmesisene loogikakontuur tuvastab, et südametsüklitele vastavad ventrikulaarsed sündmused ei liigitu müra, atriaalse tahhükardia või kahtlustatava enneaegse ventrikulaarse kontraktsiooni tõttu anomaalseks, avab see lokaalse tuvastuse hoiatuse akna. Hoiatuse aken võib jääda AV-intervalli, VA-intervalli või osaliselt AV-intervalli ja osaliselt VA-intervalli.

Esimene aknas tuvastatud sündmus kujutab endast teraapia CCM™ signaali edastamise trigerit.

Hoiatuse aknast väljaspool tuvastatud nõuetekohaseid lokaalse tuvastuse sündmuseid peetakse enneaegseteks ventrikulaarseteks kontraktsioonideks ja need inhibeerivad programmeeritava tsüklite arvu vältel teraapia CCM™ signaalide edastuse. Inhibeerivaid lokaalse tuvastuse sündmuseid saab tuvastada ka käivitava lokaalse tuvastuse sündmuse ja teraapia CCM™ signaali edastuse alguse vahel ning sel juhul signaali ei edastata.

Lokaalse tuvastuse hoiatuse aken kujutab endast ajavahemikku, mille kestel kasutatakse nõuetele vastava lokaalse tuvastuse sündmuse fronti teraapia CCM™ signaalide edastuse käivitamiseks.

Akna asukoht ajas oleneb kahest programmeeritavast parameetrist.

- **Alert Start** (Hoiatuse akna algus): akna algus põhineb paremat vatsakest hõlmaval sündmusel. Programmeerija OMNI Smart Programmer rakendus võimaldab seadistada parameetri Alert Start (Hoiatuse akna algus) väärtusele vahemikus –100 ms kuni 100 ms (inkremendiga 2 ms). Kui see väärtus on negatiivne, jääb hoiatuse akna algus AV-intervalli.
- **Alert Width** (Hoiatuse akna laius): see parameeter ühtib hoiatuse akna kestusega. Programmeerija OMNI Smart Programmer rakendus võimaldab seadistada parameetri Alert Width (Hoiatuse akna laius) väärtusele vahemikus 1 ms kuni 40 ms (inkremendiga 1 ms). Kui parameetrite **Alert Start** (Hoiatuse akna algus) ja **Alert Width** (Hoiatuse akna laius) väärtuste summa on negatiivne, jääb hoiatuse akna lõpp AV-intervalli.

  **Märkus.** Kui seade OPTIMIZER Smart IPG on režiimis Active OVO-LS-CCM (Aktiveeritud OVO-LS-CCM), on selle parameetri maksimaalne lubatav säte 30 ms.

Teraapia CCM™ signaali edastuse käivitamiseks kasutatakse esimese selles aknas tuvastatud sündmuse fronti. Sündmuse tuvastamisel suletakse lokaalse tuvastuse hoiatuse aken kohe. Pärast akna sulgumist tuvastatud lokaalse tuvastuse sündmuseid peetakse hoiatuse aknast välja jäävaks ja need aktiveerivad oleku **LS Out of Alert** (Hoiatuse aknast välja jääv lokaalse tuvastuse sündmus).

Teraapia CCM™ signaali edastus *inhibeeritakse alati* lokaalse tuvastuse sündmuse hoiatuse aknast väljaspool tuvastamise korral.

### 9.8.2 Lokaalsele tuvastusele kohalduvad refraktaarperioodid

Igat lokaalse tuvastuse kanali kaudu tuvastatud sündmust peetakse nõuetekohaseks lokaalse tuvastuse sündmuseks; erandiks on lokaalsele tuvastusele kohalduvatel refraktaarperioodidel toimuvad sündmused.

Lokaalsele tuvastusele kohalduvad refraktaarperioodid hõlmavad alljärgnevat.

- **Pre A Refractory Period** (Atriaalsele sündmusele eelnev refraktaarperiood): periood lõpeb atriaalse sündmusega. Programmeerija OMNI Smart Programmer rakendus võimaldab seadistada kestuse väärtusele vahemikus 0 ms kuni 55 ms (inkremendiga 5 ms).

  **Märkus.** See parameeter on aktiveeritud vaid siis, kui seade OPTIMIZER Smart IPG on režiimis Active ODO-LS-CCM (Aktiveeritud ODO-LS-CCM).

- **Post A Refractory Period** (Atriaalsele sündmusele järgnev refraktaarperiood): periood algab atriaalse sündmusega. Programmeerija OMNI Smart Programmer rakendus võimaldab seadistada kestuse väärtusele vahemikus 0 ms kuni 55 ms (inkremendiga 5 ms).

  **Märkus.** See parameeter on aktiveeritud vaid siis, kui seade OPTIMIZER Smart IPG on režiimis Active ODO-LS-CCM (Aktiveeritud ODO-LS-CCM).

- **Pre V Refractory Period** (Ventrikulaarsele sündmusele eelnev refraktaarperiood): periood lõpeb ventrikulaarse sündmusega. Programmeerija OMNI Smart Programmer rakendus võimaldab seadistada kestuse väärtusele vahemikus 0 ms kuni 55 ms (inkremendiga 5 ms).

- **Post V Refractory Period** (Ventrikulaarsele sündmusele järgnev refraktaarperiood): periood algab ventrikulaarse sündmusega. Programmeerija OMNI Smart Programmer rakendus võimaldab seadistada kestuse väärtusele vahemikus 0 ms kuni 39 ms (inkremendiga 1 ms).

- **Post LS Refractory Period** (Lokaalsele tuvastusele järgnev refraktaarperiood): periood algab nõuetekohase lokaalse tuvastuse sündmusega. Programmeerija OMNI Smart Programmer rakendus võimaldab seadistada kestuse ühele viiekümne kuuest võimalikust väärtusest vahemikus 15 ms kuni 250 ms.

- **Post CCM™ Refractory Period** (Teraapia CCM™ signaalile järgnev refraktaarperiood): periood algab teraapia CCM™ signaalijada edastuse käivitamisel ja lõpeb paremat vatsakest hõlmavale sündmusele kohalduva refraktaarperioodiga (**Right V Refractory Period**).

### 9.8.3 Märkused

Kui lokaalsele tuvastusele kohalduvad ventrikulaarsele sündmusele eelnevad ja järgnevad refraktaarperioodid jäävad lokaalse tuvastuse hoiatuse aknasse (kui parameetri Alert Start (Hoiatuse akna algus) säte on negatiivne ning parameetrite Alert Start (Hoiatuse akna algus) ja Alert Width (Hoiatuse akna laius) väärtuste summa on ventrikulaarsele sündmusele järgnevast refraktaarperioodist pikem), käivitavad teraapia CCM™ signaalide edastamise

vaid lokaalse tuvastuse sündmused, mis jäävad hoiatuse aknasse ja lokaalsele tuvastusele kohalduvast ventrikulaarse sündmusega seotud refraktaar-perioodist välja.

Kui lokaalse tuvastuse sündmus tuvastatakse pärast akna sulgumist ja enne teraapia CCM™ signaalijada edastuse algust, loetakse uus sündmus hoiatuse aknast välja jäävaks ning teraapia CCM™ signaalide edastamine inhibeeritakse.

Režiimis Active ODO-LS-CCM (Aktiveeritud ODO-LS-CCM) ei saa lokaalse tuvastuse hoiatuse akna algus atriaalsele sündmusele eelneda. Kui hoiatuse akna algus toimub enne atriaalsele sündmusele järgneva refraktaarperioodi lõppu (kui parameetri Alert Start (Hoiatuse akna algus) säte on negatiivne ning AV-intervallist lahutatud atriaalsele sündmusele järgneva refraktaarperioodi väärtus on hoiatuse akna alguse absoluutväärtusest väiksem), algab lokaalse tuvastuse hoiatuse aken pärast atriaalsele sündmusele järgneva refraktaarperioodi lõppu.

### 9.8.4 Parameetrite interaktsioon

Lokaalsele tuvastusele kohalduvatel refraktaarperioodidel eiratakse lokaalse tuvastuse signaale. Seeläbi ei võimalda programmeerija OMNI Smart Programmer rakendus *hoiatuse akent avada ega sulgeda ventrikulaarsele sündmusele eelneval ja/või järgneval refraktaarperioodil*.

# 10. TEENINDUS JA GARANTII

Ettevõtte Impulse Dynamics professionaalsed tehnilise toe spetsialistid on erakorralise abi osutamiseks telefoni teel ööpäev läbi saadaval. Kui vajate abi, võtke ühendust ettevõtte Impulse Dynamics piirkondliku esindajaga.

## 10.1 Piiratud garantiid puudutav teave

Ettevõte Impulse Dynamics annab kõigile implanteeritavatele impulsigeneraatoritele (muu hulgas püsi- ja tarkvarale) tootmis- ja materjalivigu katva 24 kuu pikkuse garantii, mis hakkab kehtima pärast implanteeritava impulsigeneraatori esmast siirdamist, kui kohaldatav seadus ei eelda pikemat perioodi („garantiiperiood”).

Kui implanteeritaval impulsigeneraatoril või mõnel selle osal on tootmis- või materjalivigu või see ei vasta asjaomastele spetsifikatsioonidele, asendab ettevõte Impulse Dynamics defektsed või nõuetele mittevastavad implanteeritavad komponendid või parandab või asendab defektsed või nõuetele mittevastavad mitteimplanteeritavad komponendid. Olenevalt sellest, kumb tärmin on pikem, kohaldub parandatud või asendatud implanteeritavale impulsigeneraatorile esialgsest garantiiperioodist järelejäänud aeg või üheksa kuu pikkune garantii, mis hakkab kehtima parandatud või asendatud implanteeritava impulsigeneraatori tarnimisel.

Ettevõte Impulse Dynamics pole mainitud garantiiperioodil vastutav, kui katsete ja analüüside raames ilmneb, et implanteeritaval impulsigeneraatoril puudub väidetav defekt või nõuetele mittevastavus, või kui defekt või nõuetele mittevastavus on tingitud ebaõigest kasutusest, hooletusest, ebaõigest implanteerimisest või järelkontrollist, kasutaja omavolilistest paranduskatsetest või õnnetusjuhtumist, tulekahjust, pikselöögist või muust ohutegurist.

## 10.2 Kohustuslik aku laadimine

Seadmes OPTIMIZER Smart IPG oleva laetava aku optimaalne funktsioonivõime on tagatud siis, kui aku laetakse iga nädal täielikult täis. Kui täieliku laadimise tsüklite vahele jääb harvadel juhtudel üle ühe nädala, on see aktsepteeritav. Küll aga aitavad regulaarsed iganädalased laadimisseansid vältida aku funktsioonivõime kahjustumist, millega omakorda kaasneb seadme kasutusea lühenemine.

# I LISA

Kasutusmugavuse tõstmiseks on alljärgnevalt välja toodud lühikokkuvõte seadme OPTIMIZER Smart IPG karakteristikutest ja parameetritest. Mõned neist andmetest on juhendis ka tekstina kajastatud.

## Füüsikalised karakteristikud

| Mudel | Seade OPTIMIZER Smart IPG |
|---|---|
| Kõrgus (mm) | 69,4 ± 2,0 |
| Laius (mm) | 47,5 ± 0,5 |
| Paksus (mm) | 11,5 ± 0,5 |
| Ruumala ($cm^3$) | 30,5 ± 0,5 |
| Kaal (g) | 46 ± 3,0 |
| Pingealdis metallpind ($cm^2$) | 58,1 |
| Röntgenkontrastne identifikaator | **ID OS y**[1] |
| Inimkoega kokkupuutes olevad materjalid | Titaan<br>Epoksüvaik<br>Silikoonkummi |
| Ühendusjuhtme konnektorid | 3,2 mm; IS-1/VS-1 |
| [1]Tootja kood tähistab ettevõtet Impulse Dynamics; süsteemi OPTIMIZER mudeli identifitseerimiskood on „OS"; y vastab aasta koodile: A tähistab aastat 2015, B aastat 2016, C aastat 2017, D aastat 2018 jne. | |

## Aku

| Mudel ja Rahvusvahelise Elektrotehnikakomisjoni (IEC) klassifikatsioonil põhinev tüüp | QL02001, laetav |
|---|---|
| Tootja | Quallion |
| Kemikaalide sisaldus | Liitium-ioon |
| Aku madala laetuse taseme indikaator | 3,3 V |
| Aku kasutusiga | > 15 aastat[1] |
| Ligikaudne mahutavus pärast aku madala laetuse taseme indikaatori aktivatsioonile järgnevat laadimist | 200 mAh |

[1] Kui implanteeritav impulsigeneraator ei suuda korralisel iganädalasel laadimisel teraapia CCM impulsse enam terve nädala jooksul edastada, on näidustatud seadme asendamine.

## Voolutarve

| Režiim | Vool |
|---|---|
| OOO | Alla 40 µA |
| ODO-LS – CCM OFF (Välja lülitatud südame kontraktiilsuse modulatsioon) | Alla 45 µA |
| ODO-LS – CCM ON (Sisse lülitatud südame kontraktiilsuse modulatsioon) | Alla 1200 µA[1] |

[1]Seadme OPTIMIZER Smart IPG voolutarve oleneb olulisel määral teraapia CCM™ impulsijadaga edastatavast energiast.

## Turvarežiim

| Režiim | Kirjeldus |
|---|---|
| DOWN (INAKTIVEERITUD) | Kui seade tuvastab seisundi, mis eeldatavasti on tingitud seadme elektroonika või tarkvara tõrkest, lülitub seade režiimi „DOWN" (INAKTIVEERITUD). Seade on režiimi „DOWN" (INAKTI-VEERITUD) korral jõudeolekus – see ei edasta teraapia CCM™ signaale ega tuvasta kardioloogilisi sündmuseid. Selle režiimi ennistamiseks tuleb seade arsti järelevalvel lähtestada. |

## Programmeeritavad parameetrid

**KASUTUSREŽIIMID**

| Režiim | Karakteristikud |
|---|---|
| OOO | Ooterežiim, milles sündmuseid ei tuvastata ja seade ei edasta teraapia CCM™ impulsijadasid |
| ODO-LS-CCM | Aktiveeritud režiim, milles seade tuvastab atriaalseid, ventrikulaarseid ja lokaalse tuvastuse sündmuseid ning saab edastada teraapia CCM™ signaale |
| OVO-LS-CCM | Aktiveeritud režiim, milles seade tuvastab ventrikulaarseid ja lokaalse tuvastuse sündmuseid ning saab edastada teraapia CCM™ signaale, kuid atriaalsete sündmuste tuvastamine pole vajalik |

**ATRIAALSETE/VENTRIKULAARSETE SÜNDMUSTE TUVASTAMISE PARAMEETRID**

| Parameetri nimi | Väärtused |
|---|---|
| Atrium sense amplifier sensitivity (Atriaalse tuvastus-võimendi tundlikkus) | 13 võimalikku väärtust vahemikus 0,1 mV kuni 5,0 mV[1] |
| Ventricle sense amplifier sensitivity (Ventrikulaarse tuvastusvõimendi tundlikkus) | 18 võimalikku väärtust vahemikus 0,1 mV kuni 10,0 mV |
| Atrium sensing polarity (Atriaalse tuvastamise polaarsus)[1] | Unipolar (Unipolaarne), Bipolar (Bipolaarne) |
| Ventricle sensing polarity (Ventrikulaarse tuvastamise polaarsus) | Unipolar (Unipolaarne), Bipolar (Bipolaarne) |
| Atrium refractory period (Atriaalne refraktaarperiood)[1] | 148 ms kuni 453 ms (inkremendiga 8 ms) |
| Ventricle refractory period (Ventrikulaarne refraktaarperiood) | 148 ms kuni 453 ms (inkremendiga 8 ms) |

[1]: Aktiveeritud vaid siis, kui seade OPTIMIZER Smart IPG on režiimis Active ODO-LS-CCM (Aktiveeritud ODO-LS-CCM).

**TERAAPIA CCM™ IMPULSIJADA PARAMEETRID**

| Parameetri nimi | Väärtused | |
|---|---|---|
| CCM Mode (Teraapia CCM™ režiim) | CCM OFF (Välja lülitatud südame kontraktiil-suse modu-latsioon) | Ühtegi impulsijada ei aktiveerita |
| | Timed (Ajastatud) | Vahekaardil CCM Scheduling (Teraapia CCM™ ajastamine) programmeeritud parameetrite väärtustele vastav impulsijadade edastus |
| | Continuous (Pidev-rakendus) | Kogu päeva jooksul aktiveeritavad impulsijadad |
| Number of Pulses (Impulsside arv) | 1, 2 või 3 | |
| CCM™ Train Delay (Teraapia CCM™ impulsijada viitaeg) | 3 ms kuni 140 ms (inkremendiga 1 ms) | |
| CCM™ Pulse Amplitude (Teraapia CCM™ impulsi amplituud) | 4,0 V kuni 7,5 V (inkremendiga 0,5 V) | |

**TERAAPIA CCM™ IMPULSIJADA PARAMEETRID**

| Parameetri nimi | Väärtused |
|---|---|
| CCM™ Delivery Channels (Teraapia CCM™ signaalide edastamise kanalid) | LS (LS-elektrood) ja/või V (V-elektrood) |
| Phase 1 Duration (Faasi 1 kestus) | 4 võimalikku väärtust vahemikus 5,14 ms kuni 6,60 ms |
| Phase 1 Polarity (Faasi 1 polaarsus) | „Positive” (Positiivne) või „Negative” (Negatiivne) |

**TERAAPIA CCM™ INHIBEERIMISE PARAMEETRID**

| Parameetri nimi | Väärtused |
|---|---|
| Count (Arv) | 1 kuni 16 (inkremendiga 1) |
| Short AV (Lühike atrioventriku-laarne signaal)[1] | 49 võimalikku väärtust vahemikus 23 ms kuni 398 ms |
| Long AV (Pikk atrioventriku-laarne signaal)[1] | 49 võimalikku väärtust vahemikus 23 ms kuni 398 ms |
| Atrial Tachycardia Rate (Atriaalse tahhükardia sageduslävi)[1] | 51 võimalikku väärtust vahemikus 62 lööki minutis kuni 179 lööki minutis |
| Ventricular Tachycardia Rate (Ventrikulaarse tahhükardia sageduslävi)[2] | 19 võimalikku väärtust vahemikus 62 lööki minutis kuni 110 lööki minutis |

[1]: Aktiveeritud vaid siis, kui seade OPTIMIZER Smart IPG on režiimis Active ODO-LS-CCM (Aktiveeritud ODO-LS-CCM).
[2]: Aktiveeritud vaid siis, kui seade OPTIMIZER Smart IPG on režiimis Active OVO-LS-CCM (Aktiveeritud OVO-LS-CCM).

**LOKAALSE TUVASTUSE PARAMEETRID**

| Parameetri nimi | Väärtused |
|---|---|
| Local Sense Sensitivity (Lokaalse tuvastuse tundlikkus) | 18 võimalikku väärtust vahemikus 0,1 mV kuni 10,0 mV |
| Local Sense Alert Start (Lokaalse tuvastuse hoiatuse akna algus) | –100 ms kuni 100 ms (inkremendiga 2 ms) |
| Local Sense Alert Width (Lokaalse tuvastuse hoiatuse akna laius) | 1 ms kuni 40 ms (inkremendiga 1 ms) |
| Local Sense Pre-Atrial refractory period (Lokaalsele tuvastusele kohalduv atriaalsele sündmusele eelnev refraktaarperiood)[1] | 0 ms kuni 55 ms (inkremendiga 5 ms) |
| Local Sense Post-Atrial refractory period (Lokaalsele tuvastusele kohalduv atriaalsele sündmusele järgnev refraktaarperiood)[1] | 0 ms kuni 55 ms (inkremendiga 5 ms) |
| Local Sense Pre-Ventricular refractory period (Lokaalsele tuvastusele kohalduv ventrikulaarsele sündmusele eelnev refraktaarperiood) | 0 ms kuni 55 ms (inkremendiga 5 ms) |

**LOKAALSE TUVASTUSE PARAMEETRID**

| **Parameetri nimi** | **Väärtused** |
|---|---|
| Local Sense Post-Ventricular refractory period (Lokaalsele tuvastusele kohalduv ventrikulaarsele sündmusele järgnev refraktaarperiood) | 0 ms kuni 39 ms (inkremendiga 1 ms) |
| **Local Sense Post-LS refractory period** (Lokaalsele tuvastusele järgnev refraktaarperiood) | 15 ms kuni 25 ms (inkremendiga 1 ms) ja 25 ms kuni 250 ms (inkremendiga 5 ms) |

[1]: Aktiveeritud vaid siis, kui seade OPTIMIZER Smart IPG on režiimis Active ODO-LS-CCM (Aktiveeritud ODO-LS-CCM).

## Tehasesätted

**SÜDAME PAREMA POOLE TUVASTUST REGULEERIVAD PARAMEETRID**

| | |
|---|---|
| Režiim | OOO |
| Atrial Sense Amplifier Sensitivity (Atriaalse tuvastusvõimendi tundlikkus) | 1,3 mV |
| Ventricular Sense Amplifier Sensitivity (Ventrikulaarse tuvastusvõimendi tundlikkus) | 2,0 mV |
| Ventricular Sensing Polarity (Ventrikulaarse tuvastamise polaarsus) | Bipolar (Bipolaarne) |
| Atrial Sensing Polarity (Atriaalse tuvastamise polaarsus) | Bipolar (Bipolaarne) |
| Ventricular Refractory Period (Ventrikulaarne refraktaarperiood) | 250 ms |
| Post-Ventricular Atrial Refractory Period (Ventrikulaarsele sündmusele järgnev atriaalne refraktaarperiood) | 250 ms |

**TERAAPIA CCM™ IMPULSIJADA AKTIVEERIMINE**

| | |
|---|---|
| CCM™ Pulse train enable (Teraapia CCM™ impulsijada aktiveerimine) | OFF (VÄLJAS) |

**TERAAPIA CCM™ IMPULSIJADA AJASTAMINE**

| | |
|---|---|
| Number of pulses (Impulsside arv) | 2 |
| Train delay (Impulsijada viitaeg) | 35 ms |
| Phase 1 duration (Faasi 1 kestus) | 5,14 ms |
| Phase 2 duration (Faasi 2 kestus) | 5,14 ms |
| Phase 1 polarity (Faasi 1 polaarsus) | Positive (Positiivne) |
| Phase 2 polarity (Faasi 2 polaarsus) | Negative (Negatiivne) |
| CCM™ Pulse Amplitude (Teraapia CCM™ impulsi amplituud) | 7,5 V |
| CCM™ signal delivery channel (Teraapia CCM™ signaali edastamise kanal) | LS (LS-elektrood), V (V-elektrood) |
| Interval (Intervall) | 0 ms |

**TERAAPIA CCM™ INHIBEERIMISE ALGORITM**

| | |
|---|---|
| CCM™ Inhibit Count (Teraapia CCM™ inhibeerimisele kohalduv südamelöökide arv) | 2 südamelööki |
| Short AV Delay (Lühikesele atrioventrikulaarsele signaalile kohalduv viivitus) | 70 ms |
| Long AV Delay (Pikale atrioventrikulaarsele signaalile kohalduv viivitus) | 398 ms |
| Atrial tachycardia rate (Atriaalse tahhükardia sageduslävi) | 154 lööki minutis |

**LOKAALSE TUVASTUSE KANALI PROGRAMMEERITAVAD PARAMEETRID**

| | |
|---|---|
| LS Sensitivity (Lokaalse tuvastuse tundlikkus) | 2,0 mV |
| LS Alert Window Start (Lokaalse tuvastuse hoiatuse akna algus) | –10 ms |
| LS Alert Window Width (Lokaalse tuvastuse hoiatuse akna laius) | 30 ms |
| LS Pre-Atrial LS Refractory Period (Lokaalsele tuvastusele kohalduv atriaalsele sündmusele eelnev refraktaarperiood) | 5 ms |
| LS Post-Atrial LS Refractory Period (Lokaalsele tuvastusele kohalduv atriaalsele sündmusele järgnev refraktaarperiood) | 5 ms |
| LS Pre-Ventricular LS Refractory Period (Lokaalsele tuvastusele kohalduv ventrikulaarsele sündmusele eelnev refraktaarperiood) | 0 ms |
| LS Post-Ventricular LS Refractory Period (Lokaalsele tuvastusele kohalduv ventrikulaarsele sündmusele järgnev refraktaarperiood) | 0 ms |
| LS Post-LS Refractory Period (Lokaalsele tuvastusele järgnev refraktaarperiood) | 20 ms |

**TERAAPIA CCM™ AJAKAVA PARAMEETRID**

| | |
|---|---|
| Start Time (Algusaeg) | 00:00 |
| End Time (Lõppaeg) | 23:59 |
| On Time (Aktiveerimise kestus) | 01:00 |
| Off Time (Inaktiveerimise kestus) | 02:25 |

**LAADURI ALARMIDE PARAMEETRID**

| | |
|---|---|
| Minimum Target % for CCM™ Delivery (Teraapia CCM™ signaalide edastamisele kohalduv minimaalne protsentuaalne osakaal sihtväärtusest) | 30% |
| Maximum Lead Displacement (Maksimaalne elektroodi nihe) | 20% |

## Erakorraline programmeerimine

**SÜDAME PAREMA POOLE TUVASTUST REGULEERIVAD PARAMEETRID**

| | |
|---|---|
| Režiim | OOO |
| Atrial Sense Amplifier Sensitivity (Atriaalse tuvastusvõimendi tundlikkus) | 1,3 mV |
| Ventricular Sense Amplifier Sensitivity (Ventrikulaarse tuvastus-võimendi tundlikkus) | 2,0 mV |
| Ventricular Sensing Polarity (Ventrikulaarse tuvastamise polaarsus) | Bipolar (Bipolaarne) |
| Atrial Sensing Polarity (Atriaalse tuvastamise polaarsus) | Bipolar (Bipolaarne) |
| Ventricular Refractory Period (Ventrikulaarne refraktaarperiood) | 250 ms |
| Post-Ventricular Atrial Refractory Period (Ventrikulaarsele sündmusele järgnev atriaalne refraktaarperiood) | 250 ms |

**TERAAPIA CCM™ IMPULSIJADA AKTIVEERIMINE**

| | |
|---|---|
| CCM™ Pulse train enable (Teraapia CCM™ impulsijada aktiveerimine) | OFF (VÄLJAS) |

**TERAAPIA CCM™ IMPULSIJADA AJASTAMINE**

| | |
|---|---|
| Number of pulses (Impulsside arv) | 2 |
| Train delay (Impulsijada viitaeg) | 35 ms |
| Phase 1 duration (Faasi 1 kestus) | 5,14 ms |
| Phase 2 duration (Faasi 2 kestus) | 5,14 ms |
| Phase 1 polarity (Faasi 1 polaarsus) | Positive (Positiivne) |
| Phase 2 polarity (Faasi 2 polaarsus) | Negative (Negatiivne) |
| CCM™ Pulse Amplitude (Teraapia CCM™ impulsi amplituud) | 7,5 V |
| CCM™ signal delivery channel (Teraapia CCM™ signaali edastamise kanal) | LS (LS-elektrood),<br>V (V-elektrood) |
| Interval (Intervall) | 0 ms |

**TERAAPIA CCM™ INHIBEERIMISE ALGORITM**

| Teraapia CCM™ signaalide edastust inhibeerivad programmeeritavad parameetrid | |
|---|---|
| CCM™ Inhibit Count (Teraapia CCM™ inhibeerimisele kohalduv südamelöökide arv) | 2 südamelööki |
| Short AV Delay (Lühikesele atrioventrikulaarsele signaalile kohalduv viivitus) | 70 ms |
| Long AV Delay (Pikale atrioventrikulaarsele signaalile kohalduv viivitus) | 398 ms |
| Atrial tachycardia rate (Atriaalse tahhükardia sageduslävi) | 154 lööki minutis |

**LOKAALSE TUVASTUSE KANALI PROGRAMMEERITAVAD PARAMEETRID**

| | |
|---|---|
| LS Sensitivity (Lokaalse tuvastuse tundlikkus) | 2,0 mV |
| LS Alert Window Start (Lokaalse tuvastuse hoiatuse akna algus) | –10 ms |
| LS Alert Window Width (Lokaalse tuvastuse hoiatuse akna laius) | 30 ms |
| LS Pre-Atrial LS Refractory Period (Lokaalsele tuvastusele kohalduv atriaalsele sündmusele eelnev refraktaarperiood) | 5 ms |
| LS Post-Atrial LS Refractory Period (Lokaalsele tuvastusele kohalduv atriaalsele sündmusele järgnev refraktaarperiood) | 5 ms |
| LS Pre-Ventricular LS Refractory Period (Lokaalsele tuvastusele kohalduv ventrikulaarsele sündmusele eelnev refraktaarperiood) | 0 ms |
| LS Post-Ventricular LS Refractory Period (Lokaalsele tuvastusele kohalduv ventrikulaarsele sündmusele järgnev refraktaarperiood) | 0 ms |
| LS Post-LS Refractory Period (Lokaalsele tuvastusele järgnev refraktaarperiood) | 20 ms |

**TERAAPIA CCM™ AJAKAVA PARAMEETRID**

| | |
|---|---|
| Start Time (Algusaeg) | 00:00 |
| End Time (Lõppaeg) | 23:59 |
| On Time (Aktiveerimise kestus) | 01:00 |
| Off Time (Inaktiveerimise kestus) | 02:25 |

**LAADURI ALARMIDE PARAMEETRID**

| | |
|---|---|
| Minimum Target % for CCM™ Delivery (Teraapia CCM™ signaalide edastamisele kohalduv minimaalne protsentuaalne osakaal sihtväärtusest) | 30% |
| Maximum Lead Displacement (Maksimaalne elektroodi nihe) | 20% |

# II LISA

## Sideühendus/telemeetria

Seadme OPTIMIZER Smart IPG ja tarkvaraga OMNI Smart Software programmeerija OMNI II Programmer vahel:

- **Seadmest OPTIMIZER Smart IPG tarkvaraga OMNI Smart Software programmeerijasse OMNI II Programmer:**
  - Impulsse minutis: „0” = 180 µs, „1” = 270 µs
  - Impulsiga ergastatud induktor-kondensaatori sagedus 14,5 kHz
  - Üks tsükkel impulsi kohta kuni tasemeni 10% sumbuvuseni
  - Impulsi kohta neelduv energia 0,36 µJ → impulsi kohta 5,14 $mW_{maksimum}$; 1,8 $mW_{keskmine}$
- **Tarkvaraga OMNI Smart Software programmeerijast OMNI II Programmer seadmesse OPTIMIZER Smart IPG:**
  - Amplituudmodulatsioon: „0” = kandja puudub, „1” = kandja rakendamine 305 µs vältel
  - Kandja sagedus 23 kHz
  - Võimsus: 0,56 $W_{maksimum}$; 0,27 $W_{keskmine}$

# III LISA

## Seadmetevahelise interaktsiooni katsetamine

Veel mõne seadmega (näiteks siirdatava kardioverter-defibrillaatori või südamestimulaatoriga) patsientide puhul on implanteerimisprotseduuri lõpus vajalik lisakatsetamine, et oleks tagatud nii seadme OPTIMIZER Smart IPG kui ka teise seadme nõuetekohane talitlus. Toimige katsetamisel alljärgnevalt.

1. Programmeerige siirdatav kardioverter-defibrillaator nii, et see ei edastaks katsetamisel tahhükardiavastast stimulatsiooni.
2. Aktiveerige südame kontraktiilsuse modulatsioon ja programmeerige seadme OPTIMIZER Smart IPG tuvastusaknad nii, et see edastaks samal ajal kasutatava seadme läheduses pidevalt südame kontraktiilsuse modulatsiooni impulsse.
3. Pikendage korduvalt teraapia CCM™ impulsijada viitaega, jälgige reaalajas intrakardiaalseid elektrogramme (siirdatava kardioverter-defibrillaatori elektrogramme) ning määrake kindlaks maksimaalne teraapia CCM™ impulsijada viitaeg, mille ületades hakkab siirdatav kardioverter-defibrillaator südame kontraktiilsuse modulatsiooni impulsse ebaõigesti R-sakkidena tuvastama.
4. Dokumenteerige maksimaalne teraapia CCM™ impulsijada viitaeg.
5. Programmeerige teraapia CCM™ impulsijada viitaeg tagasi katsetamiseelsele väärtusele.

6. Dokumenteerige teraapia CCM™ impulsijada viitaja ümberprogrammeerimine ja lisage sellele implanteeritava impulsigeneraatori parameetri sätte väljaprint.
7. Programmeerige siirdatav kardioverter-defibrillaator tagasi tahhükardiavastase stimulatsiooni edastusele.
8. Dokumenteerige tahhükardiavastase stimulatsiooni taasaktiveerimine ja lisage sellele siirdatava kardioverter-defibrillaatori parameetri sätte väljaprint.

# IV LISA

## A. Kliinilise uuringu kokkuvõte: FIX-HF-5C

### 1.0 Uuringudisain

FIX-HF-5C oli prospektiivne, randomeeritud, kolmandale osalisele kohalduva pimemenetlusega mitmekeskuseline uuring, kuhu kaasati 160 patsienti. Peamised kaasamiskriteeriumid olid järgmised: väljutusfraktsioon (EF) ≥ 25% ja ≤ 45%, normikohane siinusrütm, QRS-kompleksi kestus < 130 ms ning New Yorgi Südame-assotsiatsiooni (*New York Heart Association*; NYHA) klassifikatsiooni III klassile või ambulatoorsele IV klassile vastav südamepuudulikkus hoolimata suunistepõhisest meditsiinilisest ravist (muu hulgas näidustuse korral siirdatava kardioverter-defibrillaatori kasutamisest). Peamiste väljajätmiskriteeriumide hulka kuulusid järgmised: algvisiidil määratav maksimaalne $VO_2$ < 9 või > 20 ml/min/kg, südamepuudulikkusest tingitud hospitaliseerimine 30 päeva jooksul enne uuringusse registreerimist, kliiniliselt oluline ambientektoopia (> 8900 enneaegset ventrikulaarset kontraktsiooni 24 tunni kohta), PR-intervall > 375 ms ning krooniline kodade virvendus või kodade laperdus, mis oli täheldatav 30 päeva jooksul enne uuringusse registreerimist.

Kõigile uuringusse sobivatele patsientidele määrati seadme implanteerimisaeg, mis vastas kõigi patsientide puhul uuringu alguskuupäevale. Patsiendid randomeeriti suhtega 1 : 1 jätkama optimaalset meditsiinilist ravi (kontrollrühm) või saama optimaalset meditsiinilist ravi ja südame kontraktiilsuse modulatsiooni (teraapia CCM™ rühm). Teraapia CCM™ rühma randomeeritud patsientidele implanteeriti seade ja kontrollrühma randomeeritud patsientide implanteerimisajad tühistati. Patsiendid pidid 2., 12. ja 24. nädalal kliinikusse hindamisele naasma. Järelkontrolli visiidid hõlmasid kahte kardiopulmonaalset koormustesti, pimemenetlusega New Yorgi Südameassotsiatsiooni klassifikatsioonil põhinevat raskusastme määramist, küsimustikul MLWHFQ põhinevat elukvaliteedi hindamist ja kõrvalnähtude hindamist.

*New Yorgi Südameassotsiatsiooni klassifikatsioonil põhineva raskusastme määramisele ja kardiopulmonaalsetele koormustestidele kohalduv pimemenetlus*

New Yorgi Südameassotsiatsiooni klassifikatsioonil põhinevat raskusastet hindas standardseid kliinilisi tavasid järgiv uuringukeskuse klinitsist, kellele kohaldus pimemenetlus.

Kardiopulmonaalsete koormustestide tulemusi hindas sõltumatu diagnostikalabor, millele kohaldus konkreetsete patsientide randomeerimist puudutav pimemenetlus.

*Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja*

Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli määratluse kohaselt kontrollrühmas ja teraapia CCM rühmas 24. nädalal algvisiidiga võrdluses täheldatav maksimaalse $VO_2$ muutus, mida hindas kohalduva pimemenetlusega diagnostikalabor. Esmase efektiivsuse tulemusnäitaja analüüsimisel kasutati Bayesi kordusmõõtmistega lineaarset mudelit, millega hinnati 24. nädalal algvisiidiga võrdluses täheldatava maksimaalse $VO_2$ rühmadevahelisi erinevusi. Määratluse kohaselt väljutusfraktsiooniga ≥ 25% uuringu FIX-HF-5 alarühmas täheldatavat ravirühma erinevust puudutava andmelaenu fikseeritud osakaal oli 30% (allakaalumisega 70%).

*Teisesed efektiivsuse tulemusnäitajad*

Katsetatavaid teiseseid hüpoteese oli mitu, mistõttu kasutati alfa-kontrollmeetodina suletud hierarhilist mudelit. Nende analüüside puhul lükati nullhüpotees kõrvale, kui sekundaarse tulemusnäitaja ühepoolne p-väärtus oli ≤ 0,025, ja jätkati järgmise teisese tulemusnäitaja testimisega. Teiseste tulemusnäitajate testimise hierarhia oli alljärgnev.

- Minnesota ülikooli südamepuudulikkusega kaasneva elukvaliteedi küsimustik (*Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire*; MLWHFQ)
- New Yorgi Südameassotsiatsiooni klassifikatsioonil põhinev raskusaste
- Maksimaalne $VO_2$ ja maksimaalne respiratoorne ekvivalentne suhtarv (*respiratory equivalent ratio*; RER) ≥ 1,05

*Ohutuse tulemusnäitajad*

Esmane ohutuse tulemusnäitaja oli nende patsientide osakaal, kellel esines kõrvalnähte hindava komitee (*events adjudication committee*; EAC) arvamusel 24 nädala pikkusel järelkontrolli perioodil protseduuri või seadmega OPTIMIZER seotud tüsistusi. Esmast ohutuse tulemusnäitajat hinnati eelmääratud tulemuslikkuseesmärgi 70% suhtes, mis tuletati mitmest varasemast südame resünkroniseerimisravi puudutavast uuringust (PMAs P010012: Contak CD CRT D, P030005: Contak Renewal TR, P030035: St. Jude Frontier, P010012/S37: Contak Renewal 3AVT; Van Rees, 2011).

Muude ohutuse tulemusnäitajate hulka kuulusid mis tahes põhjusest tingitud surmajuhud, kardiovaskulaarsed surmajuhud, mis tahes põhjusest tingitud surmajuhtude või hospitaliseerimiste liitnäitaja, kardiovaskulaarsete surmajuhtude või ägeneva südamepuudulikkusega seotud hospitaliseerimiste liitnäitaja ning kõrvalnähtude ja raskete kõrvalnähtude üldine esinemus.

## 2.0 Demograafilised näitajad ja algvisiidil määratud karakteristikud

160 uuringusse sobivast patsiendist 74 randomeeriti teraapia CCM rühma ja 86 kontroll-rühma. Teraapia CCM rühmas ei saanud seadet kuus patsienti ja kaks patsienti surid enne 24. nädala visiiti (neist üks suri enne randomeerimist). Kontrollrühmas suri neli patsienti ja kolm patsienti katkestasid uuringus osalemise enne 24. nädala visiiti.

Rühmad olid demograafiliste näitajate ja algvisiidil määratud karakteristikute suhtes hästi tasakaalustatud (***Tabel 1***). Üldine keskmine vanus oli ligikaudu 63 aastat. Enamik patsientidest olid kaukaaslased ja meessoost ning etioloogia hõlmas valdavalt isheemilist kardiomüopaatiat. Need karakteristikud on kooskõlas hiljutiste südamepuudulikkuse uuringutega. Algvisiidil määratud keskmine maksimaalne $VO_2$ oli ligikaudu 15 ml/kg/min, mis on tavapopulatsiooniga võrreldes mõõdukalt langenud. Prospektiivselt uuringusse kaasatud uuringu FIX-HF-5C patsientide karakteristikud sarnanesid Bayesi analüüsil kasutatud uuringu FIX-HF-5 alarühmas täheldatavatega (tabel 1).

***Tabel 1. Demograafilised näitajad ja algvisiidil määratud karakteristikud***

| | **FIX-HF-5C** | | **Uuringu FIX-HF-5 alarühm (25% ≤ EF ≤ 35%)** | |
|---|---|---|---|---|
| | **Teraapia CCM rühm (N = 74)** | **Kontroll-rühm (N = 86)** | **Teraapia CCM rühm (N = 117)** | **Kontroll-rühm (N = 112)** |
| Keskmine vanus (aastates) | 63 | 63 | 59 | 60 |
| Mehed | 73% | 79% | 71% | 74% |
| Kaukaaslased | 74% | 71% | 75% | 72% |
| Isheemiline südamepuudulikkus | 62% | 59% | 72% | 69% |
| Varasem müokardiinfarkt | 49% | 59% | 67% | 59% |
| Varasem südamestimu-laator / siirdatav kardio-verter-defibrillaator | 88% | 85% | 80% | 79% |
| Diabeet | 51% | 49% | 49% | 52% |
| New Yorgi Südameassot-siatsiooni klassifikat-sioonil põhinev raskusaste<br>III klass<br>IV klass | <br><br><br>87%<br>14% | <br><br><br>91%<br>9% | <br><br><br>93%<br>7% | <br><br><br>87%<br>13% |
| QRS-kompleksi kestus (ms) | 103 | 104 | 99 | 101 |
| Vasaku vatsakese väljutusfraktsioon (LVEF) (%) | 33 | 33 | 31 | 32 |
| Vasaku vatsakese lõppdiastoolne läbimõõt (LVEDD) (mm) | 58 | 60 | 57 | 56 |
| Maksimaalne $VO_2$ (ml/kg/min) | 15,5 | 15,4 | 14,6 | 14,8 |

| | FIX-HF-5C | | Uuringu FIX-HF-5 alarühm (25% ≤ EF ≤ 35%) | |
|---|---|---|---|---|
| | **Teraapia CCM rühm (N = 74)** | **Kontroll-rühm (N = 86)** | **Teraapia CCM rühm (N = 117)** | **Kontroll-rühm (N = 112)** |
| Koormustesti kestus (minutites) | 11,4 | 10,6 | 11,3 | 11,7 |
| 6-minutiline kõndimistest (6MHW) (meetrites) | 317 | 324 | 326 | 324 |
| Küsimustiku MLWHFQ (koguskoor) | 56 | 57 | 60 | 56 |

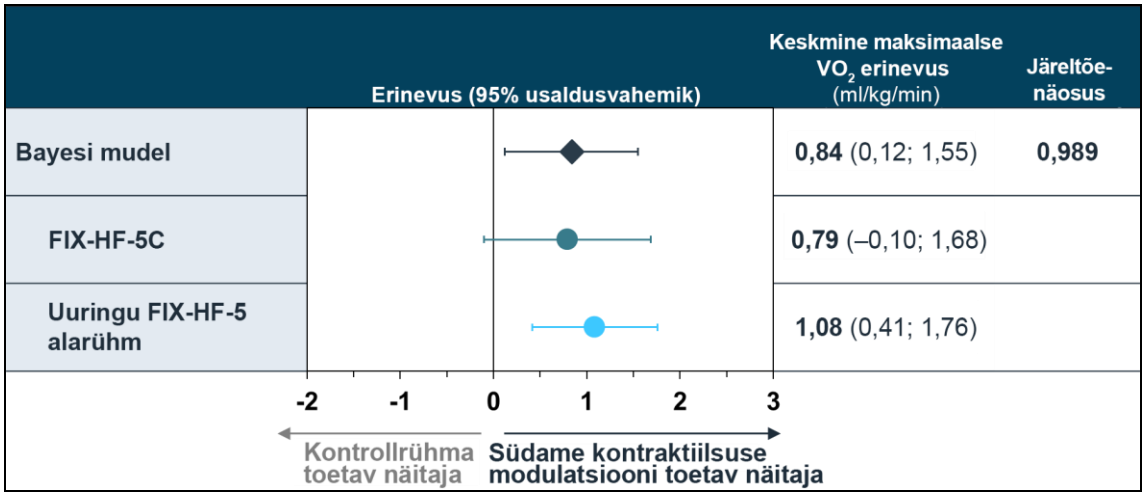
Keskmine või protsentuaalne näitaja (n/N)

### 3.0 Efektiivsust puudutavad tulemused

a. Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja

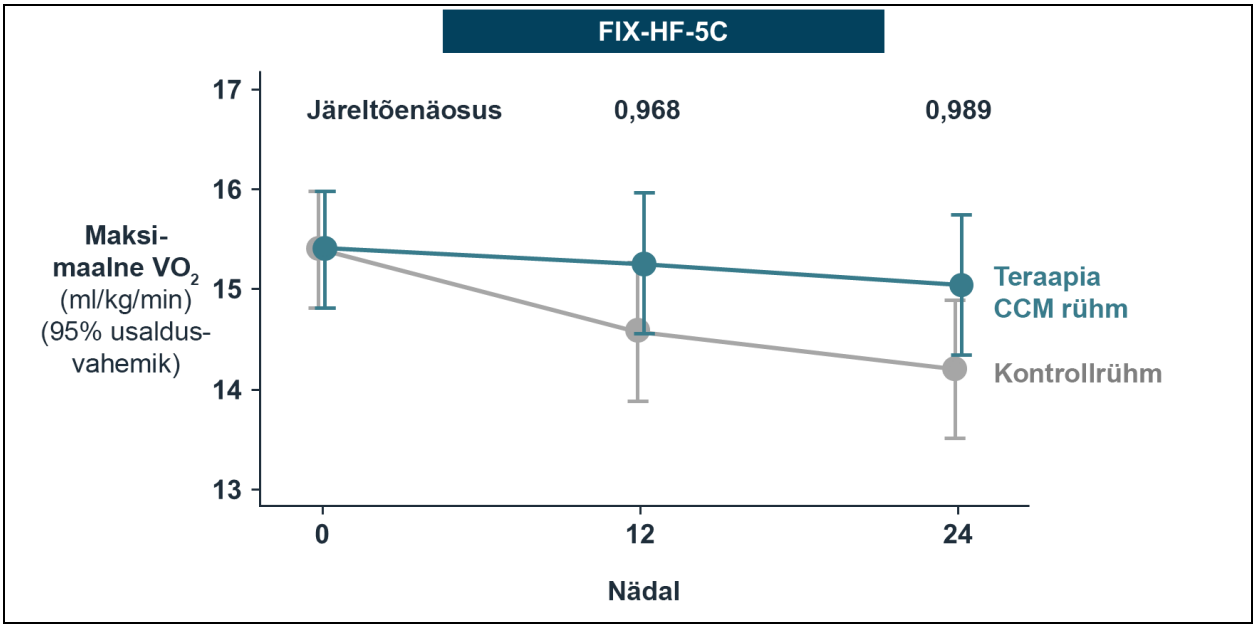
Uuringu tulemused vastasid esmasele efektiivsuse tulemusnäitajale kohalduvatele kriteeriumidele. Teraapia CCM rühma ja kontrollrühma vaheline maksimaalse $VO_2$ mudelipõhine hinnanguline keskmine erinevus oli 24. nädalal 0,84 ml/kg/min ning 95% Bayesi usutavusvahemik (0,12; 1,55) ml/kg/min. Teraapia CCM rühma kontrollrühmast paremuse tõenäosus oli 0,989, mis ületab esmase tulemusnäitaja statistilisele olulisusele kohalduva kriteeriumi 0,975.

Illustratsioon 1 näitab, et Bayesi mudelil põhinev punkthinnang on väga sarnane üksnes uuringust FIX-HF-5C tuletatud hinnanguga. Mudel hõlmab aga eelmisest randomeeritud pimemenetlusega uuringust pärinevaid väga kvaliteetseid andmeid, mis tõstab hinnangu täpsusastet. Kui FIX-HF-5C oleks olnud eraldiseisev uuring, oleks asjakohane keskmine usaldusvahemik (*confidence interval*; CI). Bayesi mudel võimaldab meil aga ühendada kõik kliinilised kogemused, mis tõstab mõju ulatuse hinnangu täpsust ja kajastub Bayesi analüüsil saadavas kitsamas 95% usaldusvahemikus.




**Illustratsioon 1. Maksimaalne $VO_2$ uuringute kaupa**

Aja jooksul (3. kuni 6. kuuni) avalduvast maksimaalsest $VO_2$ parenemisest annab ülevaate illustratsioon 2. Graafikul täheldatavat ravitoimet kajastab $VO_2$, mis kontroll-rühmas märkimisväärselt vähenes ja ravirühmas suhteliselt väikesel määral tõusis.




**Illustratsioon 2. Maksimaalse $VO_2$ puhul täheldatav ravitoime ajas (FIX-HF-5C)**

Esmast efektiivsuse tulemusnäitajat hõlmavate tundlikkuse analüüside tegemisel käsitleti puuduvaid andmeid teistsuguste mehhanismide või modifikatsioonidega (***Tabel 2***). Tulemusi mõjutas imputeerimismeetod ja $VO_2$ hinnanguline näitaja varieerus meetodist olenevalt vahemikus 0,48 kuni 0,84. Keskmise maksimaalse $VO_2$ näitajaga seotud teraapia CCM rühma paremus oli konsistentne kõigi tundlikkuse analüüside kaupa. Peale selle saavutaks esmane analüüs statistilise olulisuse mis tahes andmekaalu osakaaluga, mis on 0,11 või suurem (nagu varem mainitud, oli analüüsikavas eelmääratud osakaal 0,30).

***Tabel 2. Maksimaalsele $VO_2$ näitajale avalduv ravitoime uuringute kaupa***

| **Uuring** | **Üldkogum** | **Bayesi analüüsil saadud $VO_2$ hinnanguline näitaja** | **Bayesi analüüsi järeltõenäosus** |
|---|---|---|---|
| Esmane analüüs andmelaenuga uuringutest FIX-HF-5C ja FIX-HF-5 | Imputeerimine (suremus = 0) | 0,836 | 0,989 |
| | Imputeerimine (suremus = madalaim maksimaalne $VO_2$) | 0,693 | 0,988 |
| | Täielikud analüüsijuhud (ilma imputeerimiseta) | 0,603 | 0,978 |
| Koondandmed uuringutest FIX-HF-5C ja FIX-HF-5 | Täielikud analüüsijuhud (ilma imputeerimiseta) | 0,749 | 0,999 |

| Uuring | Üldkogum | Bayesi analüüsil saadud $VO_2$ hinnanguline näitaja | Bayesi analüüsi järeltõenäosus |
|---|---|---|---|
| Üksnes uuring FIX-HF-5C | Imputeerimine (suremus = 0) | 0,799 | 0,960 |
| | Imputeerimine (suremus = madalaim maksimaalne $VO_2$) | 0,611 | 0,957 |
| | Täielikud analüüsijuhud (ilma imputeerimiseta) | 0,480 | 0,916 |
| Üksnes uuring FIX-HF-5 | Imputeerimine (suremus = 0) | 1,074 | 1,00 |
| | Täielikud analüüsijuhud (ilma imputeerimiseta) | 1,080 | 1,00 |

b. Teisesed efektiivsuse tulemusnäitajad

Tabel 3 kajastab 24. nädalal küsimustikuga MLWHFQ saadud tulemusi ja toob välja selle, et teraapia CCM rühma paremus kontrollrühmaga võrreldes oli mõlemas uuringus statistiliselt oluline (p < 0,001).

***Tabel 3. Küsimustiku MLWHFQ skoorides 24. nädalal täheldatav muudatus uuringute kaupa***

| | Rühmadevaheline küsimustiku MLWHFQ koguskooride erinevus (95% usaldusvahemik) | p-väärtus (ühepoolne) |
|---|---|---|
| Koondandmed | –10,9 (–14,6; –7,2) | < 0,001 |
| FIX-HF-5C | –11,7 (–17,6; –5,9) | < 0,001 |
| Uuringu FIX-HF-5 alarühm | –10,8 (–15,6; –6,1) | < 0,001 |

Vähemalt ühe või enama New Yorgi Südameassotsiatsiooni klassifikatsioonil põhineva klassi võrra parenenud seisundiga patsientide protsentuaalne osakaal oli teraapia CCM rühma puhul kontrollrühmaga võrreldes mõlemas uuringus statistiliselt märksa suurem (p < 0,001; tabel 4).

***Tabel 4. 24. nädalaks ühe või enama New Yorgi Südameassotsiatsiooni klassifikatsioonil põhineva klassi võrra parenenud seisundiga patsientide osakaal uuringute kaupa***

| New Yorgi Südameassotsiatsiooni klassifikatsioonil põhineva raskusastme muutus ühe või enama klassi ulatuses | Teraapia CCM rühm | Kontrollrühm | p-väärtus (ühepoolne) |
|---|---|---|---|
| Koondandmed | 104/173 (60,1%) | 59/169 (34,9%) | < 0,001 |
| FIX-HF-5C | 57/70 (81,4%) | 32/75 (42,7%) | < 0,001 |
| Uuringu FIX-HF-5 alarühm | 47/103 (45,6%) | 27/94 (28,7%) | < 0,001 |

Uuringus FIX-HF-5C oli teraapia CCM rühmas ja kontrollrühmas 24. nädalal täheldatava keskmise maksimaalse $VO_2$ ning respiratoorse ekvivalentse suhtarvu > 1,05 juhtude võrdlemisega seotud p-väärtus 0,1100. Seega ei täitnud sellele teisesele efektiivsuse tulemusnäitajale kohalduvat kriteeriumi üksnes uuringu FIX-HF-5C andmed. Uuringute FIX-HF-5 ja FIX-HF-5C koondandmete kasutamisel oli hinnanguline ravitoime 0,62 ml/kg/min ning asjaomane p-väärtus 0,009. Peale selle oli tulemusnäitajale kohalduv kriteerium täidetud uuringu FIX-HF-5 alarühmas (tabel 5).

***Tabel 5. 24. nädalal respiratoorse ekvivalentse suhtarvu ≥ 1,05 korral täheldatav maksimaalse $VO_2$ muudatus uuringute kaupa***

| | **Rühmadevaheline maksimaalse $VO_2$ (ml/kg/min) erinevus (95% usaldusvahemik)** | **p-väärtus (ühepoolne)** |
|---|---|---|
| Koondandmed | 0,62 (0,11; 1,14) | 0,009 |
| FIX-HF-5C | 0,43 (–0,25; 1,11) | 0,1100 |
| Uuringu FIX-HF-5 alarühm | 0,83 (0,06; 1,61) | 0,017 |

Märkimisväärne ravitoime oli täheldatav kuue uurimusliku tulemusnäitaja puhul. 24. nädalal polnud täheldatav $VE/VCO_2$ märkimisväärne muudatus.

**4.0 Ohutustulemused**

Kõrvalnähtude esinemus oli selles uuringus suhteliselt väike. Rühmadevaheline võrdlus ei toonud analüüsitabelisse kaasatud kõrvalnähtude puhul esile mingeid teraapia CCM rühma ja kontrollrühma vahelisi statistilisi erinevusi.

a. Esmane ohutuse tulemusnäitaja

Esmasele ohutuse tulemusnäitajale kohalduv kriteerium oli täidetud – sellest annab ülevaate ***Tabel 6***. Tüsistusteta uuritavate osakaal teraapia CCM rühma kohordis oli 89,7% (61/68) madalamal usalduspiiril 79,9% (ühepoolne alfa = 0,025). See ületas eelmääratud lävipiiri 70%. Enamik tüsistustest (5/7; 71,4%) hõlmas ühendusjuhtme oma kohalt nihkumist.

***Tabel 6. Esmane ohutuse tulemusnäitaja (üksnes uuringus FIX-HF-5C ravi saanud teraapia CCM rühm)***

| **Tüsistusteta uuritavate osakaal n/N (%)** | **95% alumine usalduspiir** | **95% ülemine usalduspiir** |
|---|---|---|
| 61/68 (89,7%) | 79,9% | 95,8% |

b. Teisesed ohutuse tulemusnäitajad (uuring FIX-HF-5C)

Nagu on tabelis 7 näidatud, olid surmajuhtude puudumise, kardiovaskulaarsete surmajuhtude puudumise ning mis tahes põhjusest tingitud surmajuhtude või hospitaliseerimiste puudumiste näitajad 24. nädalal mõlemas rühmas sarnased.

***Tabel 7. Teisesed ohutuse tulemusnäitajad 24. nädalal (uuring FIX-HF-5C)***

| Näitaja | Teraapia CCM™ rühm | Kontrollrühm | p-väärtus |
|---|---|---|---|
| Mis tahes põhjusest tingitud surmajuhtude puudumine | 98,3% | 95,3% | 0,2549 |
| Kardiovaskulaarsete surmajuhtude puudumine | 100% | 96,5% | 0,1198 |
| Mis tahes põhjusest tingitud surmajuhtude või hospitaliseerimiste puudumine | 78,1% | 77,7% | 0,9437 |

Viide:
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. Kliinilise uuringu kokkuvõte: FIX-HF-5C2

**Sissejuhatus**

Ameerika Ühendriikides uuritava meditsiinivahendi erandliku kasutuse (*investigational device exemption*; IDE) alla kuulunud seadme OPTIMIZER varasemad versioonid eeldasid südame kontraktiilsust moduleerivate impulsside õigeaegseks edastamiseks atriaalse ühendusjuhtmega atriaalse depolarisatsiooni tuvastamist. Seetõttu kujutas kodade virvendus või laperdus endast südame kontraktiilsust moduleerivate impulsside edastamise tehnilist piirangut. Kahe ühendusjuhtmega seadme OPTIMIZER Smart praeguse versiooni puhul pole atriaalne tuvastus vajalik, kuid sellegipoolest on tagatud südame kontraktiilsust moduleerivate impulsside ohutu ja tõhus vatsakesse edastamine. Kahe ühendusjuhtmega seadme OPTIMIZER Smart puhul saab kasutada kolme ühendusjuhtme asemel kaht, mis võimaldab südame kontraktiilsust moduleerivat ravi määrata rohkematele sümptomaatilise südamepuudulikkusega patsientidele ning vähendab südame kontraktiilsust moduleerivat ravi saavatel patsientidel kasutatava riistvara hulka ja ühendusjuhtmetega seotud kõrvalnähte.

Uuringutes FIX-HF-5 ja FIX-HF-5C kõige sagedamini täheldatud tüsistused olid ühendusjuhtme oma kohalt nihkumine, ühendusjuhtme isolatsiooni kahjustumine ja ühendusjuhtme murdumine, mis eeldasid ühendusjuhtme korrigeerimiseks või asendamiseks kirurgilist sekkumist. Sellised ühendusjuhtmetega seotud tüsistused on ka kirjanduses kõige sagedamini viidatud südame resünkroniseerimisravile, siirdatavatele kardioverter-defibrillaatoritele ja südamestimulaatoritele kohalduvad tüsistused. Seadmega (näiteks impulsigeneraatoriga OPTIMIZER Smart) kasutatavate ühendusjuhtmete koguhulga vähendamine võib aidata minimeerida seadmega tekkivate tüsistuste hulka. Seadme OPTIMIZER Smart ohutusparameetrite täiustamine võimaldab arstidel laiendada selle kasutust ja aidata rohkemaid kroonilise südamepuudulikkusega patsiente.

## 1.0 Ülevaade uuringudisainist

FIX-HF-5C2 oli mitmekeskuseline ja prospektiivne üksnes ühe ravirühmaga uuring, kus hinnati süsteemi OPTIMIZER Smart System kahe ühendusjuhtmega konfiguratsiooni. Uuringusse kaasati 60 patsienti, kellele implanteeriti süsteem OPTIMIZER Smart System. Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli koormustaluvuse parenemine, mille aluseks oli kardiopulmonaalse koormustestiga mõõdetav maksimaalne $VO_2$. Kardiopulmonaalsete koormustestide andmeid hindas sõltumatu diagnostikalabor. Implanteeritud seadmega OPTIMIZER Smart uuritavate tulemusi võrreldi uuringu FIX-HF-5C kontrollrühma uuritavate maksimaalse $VO_2$ tulemustega, lähtudes 24. nädalal algvisiidi suhtes täheldatavast maksimaalse $VO_2$ keskmisest muutusest.

Uuringu FIX-HF-5C2 teisene efektiivsuse tulemusnäitaja oli 24 nädala pikkuse uuringu kestel edastatud teraapia CCM impulsside keskmine igapäevane hulk. Seadme kahe konfiguratsiooniga edastatavate teraapiaimpulsside vahelise erinevuse välja selgitamiseks võrreldi uuringus FIX-HF-5C2 osalenud kahe ühendusjuhtmega seadme OPTIMIZER saanud uuritavaid ja uuringus FIX-HF-5C osalenud kolme ühendusjuhtmega seadme OPTIMIZER saanud uuritavaid.

Uuringu FIX-HF-5C2 esmane ohutuse tulemusnäitaja oli nende uuritavate osakaal, kellel esines 24 nädala pikkusel järelkontrolli perioodil protseduuri või seadmega OPTIMIZER seotud tüsistusi. Tüsistuste suhtes langetas otsuseid sõltumatu kõrvalnähte hindav komitee.

## 2.0 Ülevaade metodoloogiast

Uuringukeskused valisid potentsiaalsed uuritavad välja kliiniku kroonilise südamepuudulikkusega patsientide populatsioonist. Patsientide sihtpopulatsiooni kuulusid patsiendid, kelle väljutusfraktsioon jäi vahemikku 25–45% (kaasa arvatud) ning kelle sümptomid olid kooskõlas New Yorgi Südameassotsiatsiooni funktsionaalsusklassifikatsiooni III klassi või ambulatoorse IV klassiga. Potentsiaalsetelt uuritavatelt võeti teadlik nõusolek. Seejärel registreeriti patsiendid nende uuringusse sobivuse välja selgitamise otstarbel algvisiidi skriininguprotseduuride tegemiseks uuringusse. Algvisiidi skriininguprotseduurid hõlmasid haigusloo ülevaatust, arstlikku läbivaatust, võetavate

ravimite andmete kogumist, vereanalüüse, kardiopulmonaalset koormustesti, millega selgitati välja maksimaalne $VO_2$, ehhokardiograafiat, millega määrati kindlaks vasaku vatsakese väljutusfraktsioon (*left ventricular ejection fraction*; LVEF), 12 lülitusega elektrokardiogrammi ja New Yorgi Südameassotsiatsiooni klassifikatsioonil põhinevat raskusastme määramist. Kardiopulmonaalsete koormustestide ja ehhokardiograafia tulemusi hindas sõltumatu diagnostikalabor.

Algvisiidi protseduurid läbi teinud ja sobivuskriteeriumidele vastavatele patsientidele määrati võimalikult peatne kahe ühendusjuhtmega seadme OPTIMIZER Smart implanteerimisaeg. Uuritavad pidid implanteerimisest 2 nädala, 12 nädala ja 24 nädala möödudes kliinikusse hindamisele naasma. Uuritavate 12. nädala ja 24. nädala visiidid hõlmasid arstlikku läbivaatust, võetavate ravimite andmete kogumist, vereanalüüse, kardiopulmonaalset koormustesti, New Yorgi Südameassotsiatsiooni klassifikatsioonil põhinevat raskusastme määramist ja kõrvalnähtude hindamist. Uuringu tulemusnäitajate hindamiseks vajalike andmete kogumine lõpetati 24. nädala visiidil.

## 3.0 Tulemused

### 3.1 Uurijate ja uuringukeskuste hulk

Uuringus FIX-HF-5C2 osalenud kaheksast uuringukeskusest ja kaheksast juhtuurijast annab ülevaate alljärgnev *Tabel 1*.

***Tabel 1. Uuringukeskuste ülevaade***

| Uurija/uuringukeskus | Skriinitud patsientide arv | Uuringusse registreeritud patsientide arv |
|---|---|---|
| Uuringukeskus A | 7 | 4 (6,7%) |
| Uuringukeskus B | 33 | 18 (30,0%) |
| Uuringukeskus C | 3 | 1 (1,7%) |
| Uuringukeskus D | 43 | 12 (20,0%) |
| Uuringukeskus E | 8 | 3 (5,0%) |
| Uuringukeskus F | 14 | 3 (5,0%) |
| Uuringukeskus G | 6 | 1 (1,7%) |
| Uuringukeskus H | 39 | 18 (30,0%) |
| **KOKKU** | **153** | **60** |

3.2 Ülevaade uuritavatest ja uuringuvisiitidest

***Tabel 2*** sisaldab kokkuvõtet patsientide andmetest. Skriiningul osales kokku 153 patsienti. Neist 60 registreeriti uuringusse ja neist kõigile implanteeriti uuritav seade. Üks uuritav katkestas uuringus osalemise enne 24. nädalat. Ühtegi surmajuhtu ei esinenud. Tabel kajastab visiitide kaupa tehtud järelkontrolli ning nende uuritavate hulka ja protsentuaalset osakaalu, kes läbisid edukalt esmasele tulemusnäitajale kohalduva koormustesti. 12. nädalal naasis koormustestile 53 uuritavat ja 24. nädalal tegi koormustesti 55 uuritavat. 12. nädalal polnud nõuetekohane ühe uuritava test ja 24. nädalal ei vastanud nõuetele kolme uuritava testid. Seega koguti nii 12. kui ka 24. nädalal kriteeriumidele vastava 52 testi andmed. Üks uuritav katkestas uuringus osalemise enne 24. nädalat.

***Tabel 2. Patsientide andmed***

| **Muutuja** | **Uuringus FIX-HF-5C2 seadme OPTIMIZER saanud rühm** |
|---|---|
| Skriinitud patsientide arv | 153 |
| Uuringusse kaasatud / implantaadi saanud patsiendid | 60 (39,2%) |
| Uuringuplaani analüüsile vastavad patsiendid | 59 (98,3%) |
| Surmajuhud[1] | 0 (0,0%) |
| Uuringus osalemise katkestanud patsiendid[1] | 1 (1,7%) |
| 12. nädala visiidil käinud uuritavad | 59 (98,3%) |
| 12. nädala koormustesti teinud uuritavad | 53 (88,3%) |
| Kriteeriumidele vastava 12. nädala koormustestiga uuritavad[2] | 52 (86,7%) |
| 24. nädala visiidil käinud uuritavad | 59 (98,3%) |
| 24. nädala koormustesti teinud uuritavad | 55 (91,7%) |
| Kriteeriumidele vastava 24. nädala koormustestiga uuritavad[2] | 52 (86,7%) |

[1] Enne 24. nädala visiiti.
[2] Hõlmab vaid neid uuritavaid, kelle maksimaalne $VO_2$ vastas osutatud visiidil diagnostikalabori hinnangul nõuetele.

3.3 Algvisiidil määratud karakteristikud

***Tabel 4*** annab ülevaate uuringusse FIX-HF-5C2 kaasatud uuritavate ja uuringu FIX-HF-5C rühmade algvisiidil määratud karakteristikutest. Eelkõige tuleb tähelepanu pöörata uuringus FIX-HF-5C2 seadme OPTIMIZER saanud rühma ja uuringu FIX-HF-5C kontrollrühma võrdlustele, sest neid rühmasid kasutati efektiivsuse analüüsides peamiste võrdlusalustena. Nominaalsel olulisuse nivool 0,05 olid uuringus FIX-HF-5C2 osalenud uuritavad uuringu FIX-HF-5C kontrollrühma uuritavatega võrdluses vanemad (66,3 ± 8,9 *vs*. 62,8 ± 11,4), neil esines vähem diabeeti (30% *vs*. 48,8%) ja neil oli väiksem vasaku vatsakese lõppdiastoolne läbimõõdu väärtus (57,7 ± 6,8 *vs*. 60,2 ± 7,0). Kuigi uuringu FIX-HF-5C2 uuritavatel oli väiksem vasaku vatsakese lõppdiastoolne läbimõõt, ei erinenud kahe rühma vasaku vatsakese väljutusfraktsioonid statistiliselt olulisel määral (34,1 + 6,1 *vs*. 32,5 + 5,2 protsenti). Kahe rühma maksimaalne $VO_2$ oli algvisiidi kardiopulmonaalsel koormustestil sarnane, kuid uuringu FIX-HF-5C2 uuritavate sooritus oli koormustestil uuringu FIX-HF-5C kontrollrühma uuritavatest keskmiselt minuti võrra pikem (11,6 + 2,9 *vs*. 10,6 + 3,1 minutit). See erinevus oli statistiliselt oluline ($p < 0,04$).

Uuringu eesmärgi ja disainiga kooskõlas oli märkimisväärselt suuremal hulgal uuringu FIX-HF-5C2 uuritavatel algvisiidil püsiv kodade virvendus, mida tõendas algvisiidi elektrokardiogrammil täheldatav atriaalne fibrillatsioon. Kuigi see polnud statistiliselt oluline, oli uuringus FIX-HF-5C2 vaid üks New Yorgi Südameassotsiatsiooni klassifikatsiooni IV klassile vastav uuritav ja uuringus FIX-HF-5C oli selliseid uuritavaid kaheksa. See erinevus on kooskõlas kliinilise praktikaga. Tegemist polnud regulatiivse kitsendusega, sest uuringuplaan koostati enne, kui kasutusnäidustused piirati New Yorgi Südameassotsiatsiooni klassifikatsiooni III klassiga, ning uuringusse FIX-HF-5C2 oli lubatud kaasata New Yorgi Südameassotsiatsiooni klassifikatsiooni IV klassile vastavaid uuritavaid. Uuringusse FIX-HF-5C2 kaasatud New Yorgi Südameassotsiatsiooni klassifikatsiooni III klassile vastavate uuritavate kliinilisel praktikal tuginev valik kinnitab, et südame kontraktiilsust moduleeriva ravi sobiv sihtrühm hõlmab New Yorgi Südameassotsiatsiooni funktsionaalsusklassifikatsiooni III klassi. Kõik muud karakteristikud olid rühmade puhul sarnased.

Algvisiidil kasutatud ravimitest annab ülevaate ***tabel 5***.

*Tabel 4. Algvisiidil määratud karakteristikud: ravikavatsuse populatsioon*

| | FIX-HF-5C2 | FIX-HF-5C | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| **Muutuja** | **OPTIMIZER** | **OPTIMIZER** | **p-väärtus[1]** | **Kontrollrühm** | **p-väärtus[1]** |
| Vanus (aastates) | 66,3 ± 8,9 (60) | 63,1 ± 10,9 (74) | 0,071 | 62,8 ± 11,4 (86) | 0,049 |
| Mehed | 53 (88,3%) | 54 (73,0%) | 0,032 | 68 (79,1%) | 0,182 |
| Etniline päritolu (kaukaaslased) | 40 (66,7%) | 55 (74,3%) | 0,346 | 61 (70,9%) | 0,590 |
| Kongestiivne südamepuudulikkus (isheemiline) | 41 (68,3%) | 46 (62,2%) | 0,473 | 51 (59,3%) | 0,299 |
| Varasem müokardiinfarkt | 36 (60,0%) | 36 (48,6%) | 0,224 | 51 (59,3%) | 1,000 |
| Varasem aorto-koronaarne šunteerimine | 13 (21,7%) | 18 (24,3%) | 0,837 | 23 (26,7%) | 0,560 |
| Varasem siirdatav kardioverter-defibrillaator või südamestimulaator | 55 (91,7%) | 67 (94,4%) | 0,731 | 73 (85,9%) | 0,432 |
| Varasem siirdatav kardioverter-defibrillaator (ICD, CRT-D, S-ICD) | 53 (88,3%) | 66 (93,0%) | 0,382 | 73 (85,9%) | 0,804 |
| Varasem südamestimulaator | 2 (3,3%) | 1 (1,4%) | 0,593 | 0 (0,0%) | 0,170 |
| Stenokardia | 2 (3,3%) | 5 (6,8%) | 0,459 | 6 (7,0%) | 0,471 |
| Diabeet | 18 (30,0%) | 38 (51,4%) | 0,014 | 42 (48,8%) | 0,027 |
| Algvisiidil täheldatav püsiv kodade virvendus | 9 (15,0%) | 0 (0%) | 0,0005 | 0 (0%) | 0,0002 |
| Varasem atriaalne arütmia | 34 (56,7%) | 25 (33,8%) | 0,009 | 35 (40,7%) | 0,065 |
| Kodade laperdus | 5 (8,3%) | 8 (10,8%) | 0,772 | 6 (7,0%) | 0,761 |
| Kodade virvendus | 28 (46,7%) | 20 (27,0%) | 0,029 | 27 (31,4%) | 0,082 |
| Sagedased enneaegsed atriaalsed kontraktsioonid | 3 (5,0%) | 3 (4,1%) | 1,000 | 1 (1,2%) | 0,306 |
| Muud atriaalsed anomaaliad | 2 (3,3%) | 2 (2,7%) | 1,000 | 3 (3,5%) | 1,000 |
| Varasem ventrikulaarne arütmia | 17 (28,3%) | 26 (35,1%) | 0,459 | 28 (32,6%) | 0,716 |
| Ventrikulaarne fibrillatsioon | 5 (8,3%) | 5 (6,8%) | 0,752 | 8 (9,3%) | 1,000 |
| Ventrikulaarne tahhükardia | 13 (21,7%) | 19 (25,7%) | 0,685 | 19 (22,1%) | 1,000 |

| | FIX-HF-5C2 | FIX-HF-5C | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| **Muutuja** | **OPTIMIZER** | **OPTIMIZER** | **p-väärtus[1]** | **Kontrollrühm** | **p-väärtus[1]** |
| Sagedased enneaegsed ventriku-laarsed kontraktsioonid | 5 (8,3%) | 8 (10,8%) | 0,772 | 7 (8,1%) | 1,000 |
| New Yorgi Südameassotsiatsiooni klassifikatsioonil põhinev raskusaste | | | | | |
| III klass | 59 (98,3%) | 64 (86,5%) | 0,023 | 78 (90,7%) | 0,082 |
| IV klass | 1 (1,7%) | 10 (13,5%) | 0,023 | 8 (9,3%) | 0,082 |

[1]Binaarsetele tunnustele kohalduva Fisheri täppistesti ja pidevatele muutujatele kohalduva kahe valimiga t-testi alusel uuringus FIX-HF-5C2 seadme OPTIMIZER saanud rühmaga võrreldes.

***Tabel 5. Algvisiidil kasutatud ravimid: ravikavatsuse populatsioon***

| | FIX-HF-5C2 | FIX-HF-5C | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| **Muutuja** | **OPTIMIZER** | **OPTIMIZER** | **p-väärtus[1]** | **Kontrollrühm** | **p-väärtus[1]** |
| Angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitor (ACEi) / angiotensiini retseptori blokaator (ARB) / angio-tensiini retseptori neprilüsiini inhibiitor (ARNi) | 45 (75,0%) | 61 (82,4%) | 0,393 | 72 (83,7%) | 0,212 |
| Angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitor | 29 (48,3%) | 40 (54,1%) | 0,603 | 49 (57,0%) | 0,317 |
| Angiotensiini retseptori blokaator | 8 (13,3%) | 18 (24,3%) | 0,128 | 22 (25,6%) | 0,096 |
| Angiotensiini retseptori neprilüsiini inhibiitor | 9 (15,0%) | 3 (4,1%) | 0,035 | 3 (3,5%) | 0,028 |
| Beetablokaator | 57 (95,0%) | 72 (97,3%) | 0,656 | 82 (95,3%) | 1,000 |
| Diureetikum | 44 (73,3%) | 57 (77,0%) | 0,689 | 67 (77,9%) | 0,558 |
| Sekundaarne diureetikum | 5 (8,3%) | 6 (8,1%) | 1,000 | 8 (9,3%) | 1,000 |

| | FIX-HF-5C2 | FIX-HF-5C | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| **Muutuja** | **OPTIMIZER** | **OPTIMIZER** | **p-väärtus[1]** | **Kontrollrühm** | **p-väärtus[1]** |
| Ivabradiin | 3 (5,0%) | 2 (2,7%) | 0,656 | 4 (4,7%) | 1,000 |
| Digoksiin | 4 (6,7%) | 10 (13,5%) | 0,260 | 8 (9,3%) | 0,762 |
| Aldosterooni inhibiitor | 25 (41,7%) | 26 (35,1%) | 0,477 | 33 (38,4%) | 0,733 |
| Hüdralasiin | 3 (5,0%) | 5 (6,8%) | 0,731 | 10 (11,6%) | 0,240 |
| Nitraadid | 11 (18,3%) | 18 (24,3%) | 0,527 | 26 (30,2%) | 0,124 |
| Kaltsiumikanalite blokaator | 6 (10,0%) | 9 (12,2%) | 0,787 | 8 (9,3%) | 1,000 |
| Arütmiavastane ravim | 19 (31,7%) | 14 (18,9%) | 0,108 | 12 (14,0%) | 0,013 |
| Antiagregatiivne ravim | 41 (68,3%) | 54 (73,0%) | 0,572 | 59 (68,6%) | 1,000 |
| Antikoagulant | 27 (45,0%) | 19 (25,7%) | 0,028 | 18 (20,9%) | 0,003 |

[1]Fisheri täppistesti alusel uuringus FIX-HF-5C2 seadme OPTIMIZER saanud rühmaga võrreldes.

Algvisiidil südamepuudulikkuse leevendamiseks kasutatud ravimitest annab ülevaate ***Tabel 5***. Ainus oluline erinev oli see, et uuringu FIX-HF-5C2 uuritavad kasutasid rohkem angiotensiini retseptori neprilüsiini inhibiitoreid, arütmiavastaseid ravimeid ja antikoagulante. Angiotensiini retseptori neprilüsiini inhibiitorite suurem kasutus kajastab asjaolu, et neid hakati manustama uuringu FIX-HF-5C lõpu poole. Arütmiavastaste ravimite ja antikoagulantide suurem kasutus on tõenäoliselt kooskõlas kodade virvendusega patsientide kaasamisega; need patsiendid jäeti uuringust FIX-HF-5C kõrvale. ***tabel 6*** annab ülevaate arütmiavastaste ravimite kasutamisest uuringutes FIX-HF-5C2 ja FIX-HF-5C.

***Tabel 6. Algvisiidil kasutatud arütmiavastased ravimid***

| | **FIX-HF-5C2** | **FIX-HF-5C** | |
|---|---|---|---|
| **Muutuja** | **OPTIMIZER** | **OPTIMIZER** | **Kontrollrühm** |
| Arütmiavastane ravim | 19 (31,7%) | 14 (18,9%) | 12 (14,0%) |
| Amiodaroon | 12 (20,0%) | 11 (14,9%) | 6 (7,0%) |
| Sotalool | 5 (8,3%) | 3 (4,1%) | 2 (2,3%) |
| Meksiletiin | 1 (1,7%) | 0 | 3 (3,5%) |
| Dofetiliid | 1 (1,7%) | 0 | 1 (1,2%) |

## 3.5 Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja

### a. Bayesi analüüs

Uuringus FIX-HF-5C2 seadme saanud patsientide ja uuringu FIX-HF-5C kontrollrühma patsientide puhul 24. nädalal algvisiidiga võrreldes täheldatavate maksimaalse $VO_2$ rühmadevaheliste erinevuste hindamiseks kasutati Bayesi kordusmõõtmistega mudelit. Uuringu FIX-HF-5 alarühmas täheldatavat rühmadevahelist erinevust puudutava andmelaenu osakaal oli 30% (allakaalumisega 70%).

Uuringus FIX-HF-5C2 seadme saanud 60 patsiendist 55 puhul tehti vähemalt üks algvisiidile järgnev maksimaalse $VO_2$ mõõtmine ja 24. nädalal tehti maksimaalse $VO_2$ mõõtmised 52 patsiendile. 24. nädala pikkusel hindamisperioodil ei esinenud uuringu FIX-HF-5C2 uuritavate seas ühtegi surmajuhtu ega südame-puudulikkusest tingitud hospitaliseerimistest tulenevat mõõtmisandmete mittekogumist. Seevastu uuringu FIX-HF-5C uuringuplaani kohaselt võrdsustati nulliga need uuringu FIX-HF-5C kontrollrühma patsiendid, kelle maksimaalse $VO_2$ mõõtmisandmed puudusid surma tõttu. Analüüsi kaasatud uuringus FIX-HF-5C2 seadme saanud patsientide ja uuringu FIX-HF-5C kontrollrühma patsientide koguhulk oli 146. Maksimaalse $VO_2$ mõõtmisandmed määrati kokku 397 juhul.

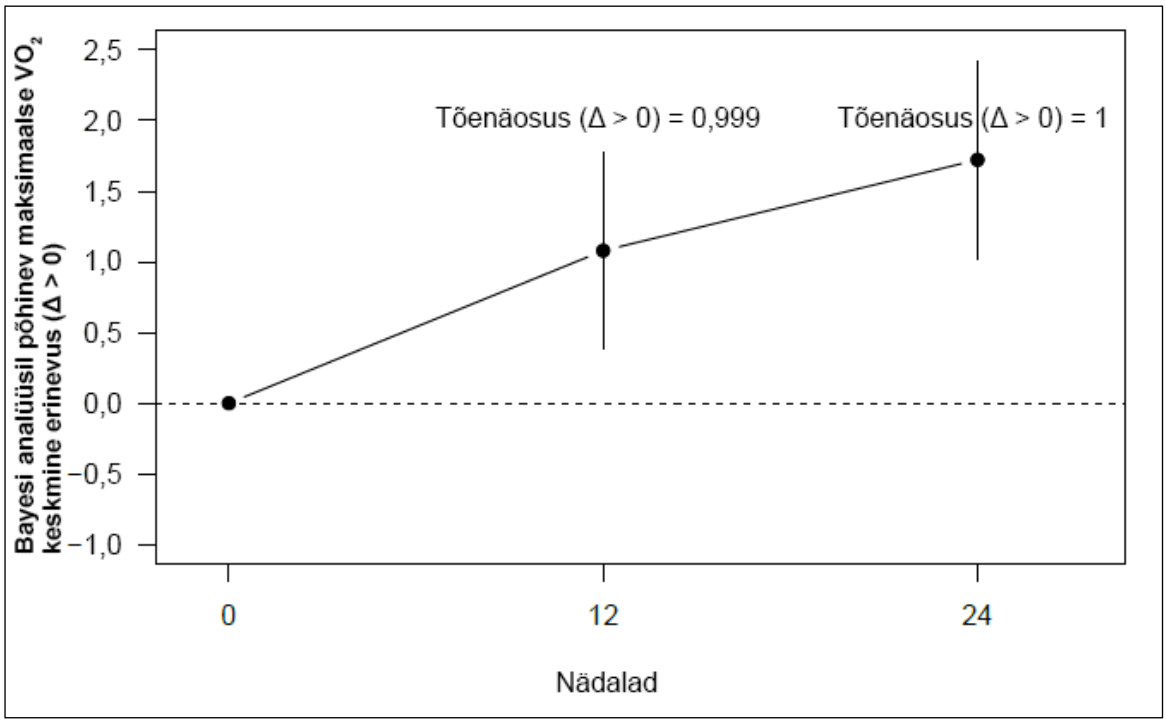
Tabelid 7 ja 8 annavad ülevaate Bayesi analüüsi tulemustest ning illustratsioonid 1 ja 2 kajastavad maksimaalse $VO_2$ mõõtmistulemusi graafiliselt.

*Tabel 7. Mõõtmisandmete hulk ning maksimaalse $VO_2$ keskmine ja standardhälve rühmade ning aja jooksul*

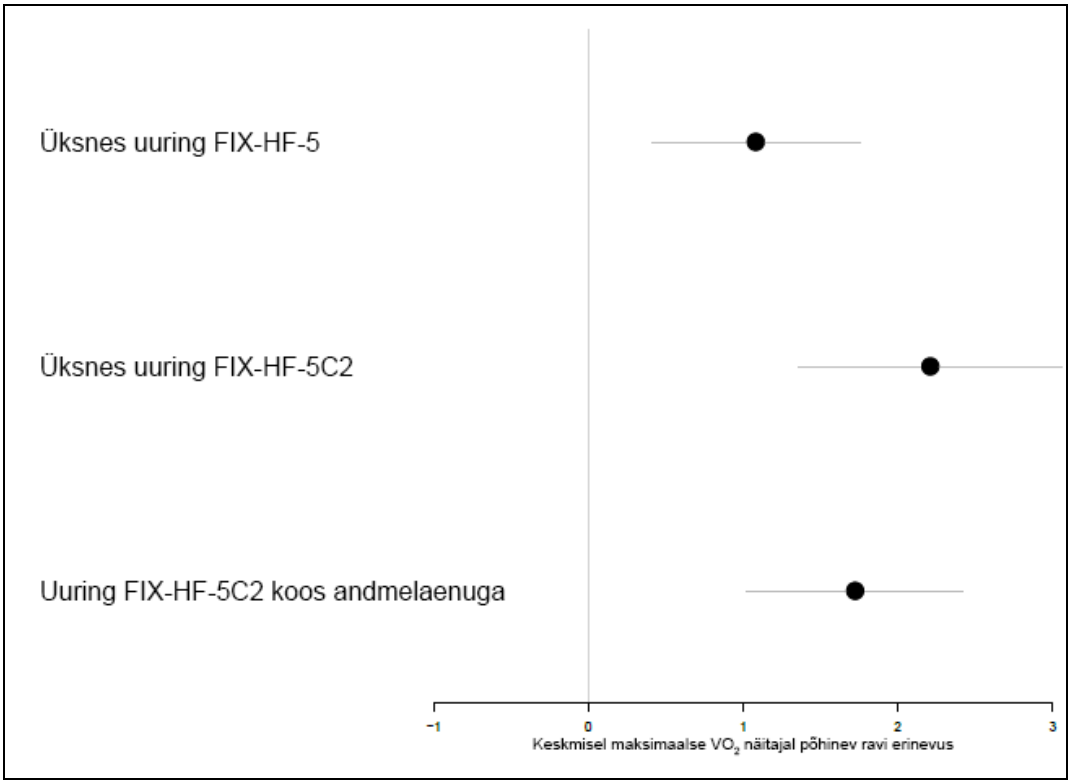
| | Määratud mõõtmisandmete hulk | | Puuduvate mõõtmisandmete hulk | | Keskmine | | Standardhälve | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | **Kontroll-rühm** | **Seadme saanud rühm** | **Kontroll-rühm** | **Seadme saanud rühm** | **Kontroll-rühm** | **Seadme saanud rühm** | **Kontroll-rühm** | **Seadme saanud rühm** |
| **Algvisiit** | 86 | 60 | 0 | 0 | 15,36 | 15,01 | 2,81 | 2,94 |
| **12. nädal** | 73 | 52 | 13 | 8 | 14,59 | 16,01 | 4,29 | 3,34 |
| **24. nädal** | 74 | 52 | 12 | 8 | 14,34 | 16,22 | 4,69 | 3,09 |

*Tabel 8. Esmase Bayesi analüüsi tulemused (andmelaenuga)*

| | | Andmelaen (Bayesi analüüs) | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| **Aeg** | **Ravi erinevus** | **Alampiir** | **Ülempiir** | **Standardviga** | **P (superioorne)** |
| **12. nädal** | 1,079 | 0,381 | 1,776 | 0,356 | 0,999 |
| **24. nädal** | 1,722 | 1,021 | 2,417 | 0,356 | 1,000 |




*Illustratsioon 1. Bayesi mudeliga hinnatav maksimaalse $VO_2$ näitajal põhinev ravi keskmine erinevus (Δ) aja jooksul*




***Illustratsioon 2. 24 nädala raames hinnatav maksimaalse $VO_2$ näitajal põhinev ravi erinevus uuringute kaupa***

Bayesi analüüsi järeltõenäosus, mille kohaselt $\Delta_3$ peab olema üle 0, andis tulemuseks 1, mis osutab uuringus FIX-HF-5C2 seadme saanud rühma paremusele uuringu FIX-HF-5C kontrollrühmaga võrreldes. Kuna väärtus ületas taseme 0,975, lükati nullhüpotees kõrvale ja loeti esmase tulemusnäitajaga seotud paremus tõendatuks.

<u>b. Sageduslikul tõenäosusteoorial põhinev analüüs</u>

Bayesi analüüs osutas sellele, et uuringus FIX-HF-5C2 seadme OPTIMIZER saanud rühmas saavutati uuringu FIX-HF-5C kontrollrühmaga võrreldes paremad maksimaalse $VO_2$ tõusu tulemused. Statistiline olulisus eeldab tasemest 0,975 kõrgemat järeltõenäosust.

***Tabel 9*** annab ülevaate (üldkokkuvõtte) tulemusi toetavast maksimaalse $VO_2$ analüüsist, mis ei põhine Bayesi mudelil.

12. või 24. nädala maksimaalse $VO_2$ hinnatavad tulemused puudusid üheteist-kümne (11) uuritava puhul. Viis (5) uuritavat jätsid mõlemal visiidil käimata.

Surmajuhte ega südamepuudulikkusest tingitud hospitaliseerimistest tulenevat mõõtmisandmete mittekogumist ei esinenud, mistõttu polnud uuringu FIX-HF-5C2 andmete korral nullide ega väikseima väärtuse imputeerimine vajalik. Varasema uuringu tulemused (muu hulgas praeguse seadme OPTIMIZER uuringu ja uuringu FIX-HF-5C tulemuste erinevused) on välja toodud võrdlusotstarbel. Maksimaalne $VO_2$ tõusis uuringus FIX-HF-5C2 seadme OPTIMIZER saanud rühmas märkimisväärselt nii 12. kui ka 24. nädalal ning algvisiidiga võrreldes oli täheldatav muutus uuringu FIX-HF-5C kontrollrühmast märksa erinev. Seda kinnitasid sageduslikul tõenäosusteoorial põhineva segamudeliga saadud tulemused, mida võrreldi uuringu FIX-HF-5C kontrollrühmaga.

Kokkuvõttes oli uuringus FIX-HF-5C2 seadme saanud uuritavate puhul täheldatav maksimaalse $VO_2$ parenemine, mis ei sõltunud kontrollrühmas täheldatavast $VO_2$ alanemisest.

*Tabel 9. Efektiivsusandmete kokkuvõte: ravikavatsuse populatsioon*

| | | FIX-HF-5C2 | FIX-HF-5C | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Muutuja** | | **OPTIMIZER** | **OPTIMIZER** | **Erinevus[1]** | **Kontrollrühm** | **Erinevus[1]** |
| Maksimaalne $VO_2$ (ml/kg/min) | | | | | | |
| Algvisiit | Keskmine ± standardhälve (n) | 15,0 ± 2,9 (60) | 15,5 ± 2,6 (73) | –0,48 ± 2,76 | 15,4 ± 2,8 (86) | –0,36 ± 2,87 |
| | (miinimum; maksimum) | (9,8; 19,9) | (9,8; 19,7) | | (9,1; 19,9) | |
| | (95% usaldus-vahemik) | (14,2; 15,8) | (14,9; 16,1) | (–1,44; 0,47) | (14,8; 16,0) | (–1,31; 0,60) |
| | p-väärtus[2] | | | 0,317 | | 0,462 |
| | | | | | | |
| 12. nädal | Keskmine ± standardhälve (n) | 16,0 ± 3,3 (52) | 15,6 ± 3,2 (67) | 0,43 ± 3,25 | 15,2 ± 3,1 (70) | 0,80 ± 3,20 |
| | (miinimum; maksimum) | (10,2; 22,2) | (9,0; 23,3) | | (8,5; 21,9) | |
| | (95% usaldus-vahemik) | (15,1; 16,9) | (14,8; 16,4) | (–0,76; 1,62) | (14,5; 15,9) | (–0,36; 1,96) |
| | p-väärtus[2] | | | 0,478 | | 0,174 |
| | | | | | | |
| Algvisiidist 12. nädalani täheldatav muutus | Keskmine ± standardhälve (n) | 0,77 ± 1,64 (52) | 0,10 ± 2,34 (67) | 0,67 ± 2,06 | –0,35 ± 2,11 (70) | 1,13 ± 1,92 |
| | (miinimum; maksimum) | (–5,30; 4,60) | (–7,35; 5,95) | | (–6,10; 4,80) | |

| | | FIX-HF-5C2 | FIX-HF-5C | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Muutuja** | | **OPTIMIZER** | **OPTIMIZER** | **Erinevus[1]** | **Kontrollrühm** | **Erinevus[1]** |
| | (95% usaldus-vahemik) | (0,32; 1,23) | (–0,47; 0,67) | (–0,09; 1,42) | (–0,86; 0,15) | (0,43; 1,82) |
| | p-väärtus[2] | 0,001 | 0,716 | 0,082 | 0,164 | 0,002 |
| | | | | | | |
| 24. nädal | Keskmine ± standardhälve (n) | 16,2 ± 3,1 (52) | 15,5 ± 3,5 (66) | 0,73 ± 3,33 | 15,2 ± 3,3 (70) | 1,06 ± 3,20 |
| | (miinimum; maksimum) | (10,2; 23,9) | (8,9; 23,2) | | (8,8; 22,7) | |
| | (95% usaldus-vahemik) | (15,4; 17,1) | (14,6; 16,3) | (–0,49; 1,95) | (14,4; 15,9) | (–0,10; 2,21) |
| | p-väärtus[2] | | | 0,239 | | 0,074 |
| | | | | | | |
| Algvisiidist 24. nädalani täheldatav muutus | Keskmine ± standardhälve (n) | 1,13 ± 1,50 (52) | –0,027 ± 2,745 (66) | 1,15 ± 2,28 | –0,50 ± 2,36 (70) | 1,63 ± 2,04 |
| | (miinimum; maksimum) | (–2,60; 4,20) | (–7,30; 5,90) | | (–6,85; 4,90) | |
| | (95% usaldus-vahemik) | (0,71; 1,54) | (–0,701; 0,648) | (0,32; 1,99) | (–1,07; 0,06) | (0,89; 2,37) |
| | p-väärtus[2] | < 0,001 | 0,938 | 0,007 | 0,078 | < 0,001 |

[1]Uuringus FIX-HF-5C2 seadme OPTIMIZER saanud rühmaga võrreldes.
[2]Väärtuseid võrreldi algvisiidi omadega paarisvõrdluse t-testi kasutades ning seejärel võrreldi erinevusi ilma teisi ajapunkte arvesse võtmata uuesti kahe valimiga t-testi kasutades.

## 3.6 Sekundaarsed efektiivsuse analüüsid

Kuna uuringu esmasele tulemusnäitajale kohalduvad kriteeriumid olid täidetud, oli võimalik formaalselt hinnata ka edastatud teraapia CCM impulsside koguhulgal põhinevat teisest tulemusnäitajat. ***Tabel 10*** annab ülevaate ravikavatsuse populatsioonidele kohalduvast edastatud teraapia CCM impulsside koguhulgast. Tulemused on välja toodud kõigi saadavalolevate andmete ja erinevate eelkirjeldatud imputeerimismeetodite kohta. Ette oli nähtud seadme implanteerimine kõigile uuringus FIX-HF-5C2 osalevatele uuritavatele, kuid üks uuringus FIX-HF-5C seadme OPTIMIZER rühma määratud uuritav suri enne uuringu algust ja veel viiele uuritavale ei implanteeritud seadet, mistõttu erineb ravikavatsuse populatsioon võrdluseks kasutatud uuringu FIX-HF-5C omast. Nagu osutab ***Tabel 10***, oli uuringutes FIX-HF-5C2 ja FIX-HF-5C seadme OPTIMIZER saanud rühmade vaheline 24. nädalal edastatud teraapia CCM impulsside koguhulk kõigi saadavalolevate andmete ning imputeeritud andmete puhul samaväärne, sest kahe rühma vahelise erinevuse 95% usaldusvahemik jääb täielikult ulatusse, mille määratlevad ($\Theta_L$, $\Theta_U$).

*Tabel 10. Teisene efektiivsuse tulemusnäitaja – seadme OPTIMIZER andmete kogumine ravikavatsuse populatsioonis*

| | | FIX-HF-5C2 | FIX-HF-5C | | Uuringu FIX-HF-5C2 algvisiidil täheldatav püsiv kodade virvendus |
|---|---|---|---|---|---|
| **Muutuja** | | **OPTIMIZER (N = 60)** | **OPTIMIZER (N = 60)** | **Erinevus[1]** | **OPTIMIZER (N = 9)** |
| **Edastatud teraapia CCM impulsside koguhulk** | | | | | |
| **24. nädal** | Keskmine ± standardhälve (n) | 19892 ± 3472 (59) | 19583 ± 4998 (67) | 310 ± 4352 | 19734 ± 4187 (9) |
| | (miinimum; maksimum) | (11618; 28284) | (3645; 31009) | | (12787; 24578) |
| | (95% usaldus-vahemik) | (18988; 20797) | (18364; 20802) | (–1228; 1847) | (16515; 22952) |
| | p-väärtus[2] | | | 0,691 | |
| | (ThetaL; ThetaU) | | | (–2448; 2448) | |
| | | | | | |
| **Edastatud teraapia CCM impulsside koguhulk (IMPUTEERITUD ANDMED)** | | | | | |
| **24. nädal** | Keskmine ± standardviga | 19897 ± 463 | 19618 ± 610 | 279 ± 783 | |
| | (miinimum; maksimum) | (19811; 20037) | (19553; 19722) | | |

| | | FIX-HF-5C2 | FIX-HF-5C | | Uuringu FIX-HF-5C2 algvisiidil täheldatav püsiv kodade virvendus |
|---|---|---|---|---|---|
| **Muutuja** | | **OPTIMIZER (N = 60)** | **OPTIMIZER (N = 60)** | **Erinevus[1]** | **OPTIMIZER (N = 9)** |
| | (95% usaldus-vahemik) | (18988; 20805) | (18421; 20814) | (–1256; 1813) | |
| | p-väärtus[2] | | | 0,722 | |
| | (ThetaL; ThetaU) | | | (–2452; 2452) | |

[1]Bioekvivalentsus on järeldatav siis, kui erinevusele kohalduv kahepoolne 95% usaldusvahemik jääb täielikult ulatusse, mille määravad (ThetaL, ThetaU).
[2]p-väärtus, mis kohaldub rühmadevahelise erinevusega seotud kahe valimiga t-testist saadud keskmisele.

3.7 Esmane ohutuse tulemusnäitaja

Esmane ohutuse kombineeritud tulemusnäitaja oli nende seadme OPTIMIZER saanud rühma kuulunud uuritavate protsentuaalne osakaal, kellel esines sõltumatu kõrvalnähte hindava komitee hinnangul 24 nädala pikkusel järelkontrolli perioodil seadme OPTIMIZER implanteerimise protseduuri või seadmega OPTIMIZER seotud tüsistusi. Kõrvalnähte hindav komitee vaatas üle kõik raskete kõrvalnähtude raportid, kontrollis, kas kõrvalnähud liigitusid rasketeks, ning määras, kas tüsistus oli seotud süsteemi OPTIMIZER seadme või protseduuriga. Raskeid kõrvalnähte, mida kõrvalnähte hindav komitee pidas kahtlemata seadme OPTIMIZER implanteerimise protseduuri või seadmega OPTIMIZER seotuks, loeti tüsistusteks.

Uuringus FIX-HF-5C2 osalenud uuritavate seas oli täheldatav vaid üks tüsistus. Sellel uuritaval tekkis seadme OPTIMIZER IPG implanteerimiskohas kergekujuline hematoom ning uuritav jäeti pärast seadme implanteerimist ööseks haiglasse jälgimisele. Hematoom taandus ilma ravita ja lisatüsistusi ei tekkinud. Kõrvalnähte hindav komitee leidis, et tegemist oli protseduuriga seotud tüsistusega, mis õigustas esmast hospitaliseerimist ööpäevaseks lisajälgimiseks. Kahe ühendusjuhtmega seadme saanud uuritavate puhul ei teatatud ühestki seadmega OPTIMIZER seotud raskest kõrvalnähust.

Seega oli tüsistuste esinemus uuringu FIX-HF-5C2 ravikavatsuse rühmas 1,7% (1/60) ja kohaldus 95% usaldusvahemik (0,0%; 8,9%). Nagu osutab ***Tabel 11***, oli uuringus FIX-HF-5C2 tekkinud tüsistuste esinemus eelmises uuringus täheldatust nominaalselt väiksem, ehkki statistiliselt mitteoluline. Uuringu FIX-HF-5C2 väike valimimaht komplitseerib statistilise erinevuse protsentuaalset välja toomist. Uuringule FIX-HF-5C2 kohalduva tüsistuste esinemuse (1,7%) ja uuringuga FIX-HF-5C seotud tüsistuste esinemuse (10,3%) vaheline absoluutne erinevus on siiski kliiniliselt oluline.

Võib järeldada, et uuringu FIX-HF-5C2 esmasele ohutuse tulemusnäitajale kohalduvad kriteeriumid olid täidetud ning et südame kontraktiilsust moduleerivate impulsside edastamine kahe ühendusjuhtmega seadmest oli sama ohutu kui kolme ühendusjuhtmega seadmest. Need tulemused võivad osaliselt tuleneda kahe ühendusjuhtmega seadme puhul vähenenud ühendusjuhtmete arvust ja venoossesse vaskulatuuri viidud ühendusjuhtmete langenud üldruumalast.

*Tabel 11. Ohutus: ravikavatsuse populatsioon*

| | | FIX-HF-5C2 | FIX-HF-5C | |
|---|---|---|---|---|
| **Muutuja** | | **Kahe ühendus-juhtmega OPTIMIZER** | **Kolme ühendus-juhtmega OPTIMIZER** | **p-väärtus[1]** |
| **Esmane ohutuse tulemusnäitaja** | | | | |
| 24 nädala kaupa täheldatav protseduuri või seadmega OPTIMIZER seotud tüsistus | n (%) | 1 (1,7%) | 7 (10,3%) | 0,0660 |
| | (95% usaldus-vahemik) | (0,0%; 8,9%) | (4,2%; 20,1%) | |
| | | | | |
| **Teisesed ohutuse tulemusnäitajad** | | | | |
| Enneaegset ventrikulaarset kontraktsiooni või ventrikulaarset tahhükardiat hõlmav tüsistus | n (%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | |
| Enneaegne ventrikulaarne kontraktsioon | n (%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | |
| Ventrikulaarne tahhükardia | n (%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | |

[1]Fisheri täppistesti alusel uuringus FIX-HF-5C2 seadme OPTIMIZER saanud rühmaga võrreldes.
* Väärtused kajastavad uuritavate hulka ja protsentuaalset osakaalu. Iga kategooria puhul võeti uuritavaid arvesse vaid üks kord.

3.8 Kõrvalnähud

Kõikidest uuringukeskuste teatatud uuringu algusest kuni 24. nädalani ravikavatsuse populatsioonis täheldatud mitterasketest kõrvalnähtudest ja hinnangu järgi rasketest kõrvalnähtudest annavad tabeli kujul ülevaate ***Tabel 12*** ja ***Tabel 13***. Välja on toodud kõrvalnähtude esinemisjuhtude koguarv ning nende uuritavate hulk ja protsentuaalne osakaal, kellel tekkis vähemalt üks loetletud kõrvalnäht. Kõrvalnähtude esinemus oli uuringus FIX-HF-5C seadme OPTIMIZER saanud rühma ja kontrollrühma puhul sarnane. Nominaalsel olulisuse nivool 0,05 oli nende uuringus FIX-HF-5C2 osalenute protsentuaalne osakaal, kellel tekkis süsteemi OPTIMIZER raske talitlushäire, varasemas uuringus täheldatust väiksem (p = 0,03).

*Tabel 12. Päevadel 0–168 esinenud hinnangu järgi rasked kõrvalnähud: ravikavatsuse populatsioon*

| | Uuringus FIX-HF-5C2 seadme OPTIMIZER saanud rühm | | Uuringus FIX-HF-5C seadme OPTIMIZER saanud rühm | | | Uuringu FIX-HF-5C kontrollrühm | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Muutuja** | **Kõrval-nähtude esinemis-juhtude hulk** | **Uuritavate hulk[2]** | **Kõrval-nähtude esinemis-juhtude hulk** | **Uuritavate hulk** | **p-väärtus[1]** | **Kõrval-nähtude esinemis-juhtude hulk** | **Uuritavate hulk** | **p-väärtus[1]** |
| Kõik kõrvalnähud | 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%) | |
| Üldised meditsiinilised nähud | 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%) | |
| Arütmia | 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%) | |
| Südamepuudulikkuse ägenemine | 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%) | |
| Üldised kardiopulmonaalsed kõrvalnähud | 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%) | |
| Veritsus | 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%) | |
| Neuroloogilised kõrvalnähud | 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%) | |
| Trombemboolia | 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%) | |
| Paikne infektsioon | 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%) | |
| Sepsis | 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%) | |

| | Uuringus FIX-HF-5C2 seadme OPTIMIZER saanud rühm | | Uuringus FIX-HF-5C seadme OPTIMIZER saanud rühm | | | Uuringu FIX-HF-5C kontrollrühm | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Muutuja** | **Kõrval-nähtude esinemis-juhtude hulk** | **Uuritavate hulk[2]** | **Kõrval-nähtude esinemis-juhtude hulk** | **Uuritavate hulk** | **p-väärtus[1]** | **Kõrval-nähtude esinemis-juhtude hulk** | **Uuritavate hulk** | **p-väärtus[1]** |
| Siirdatava kardioverter-defibrillaatori või südamestimulaatori talitlushäire | 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%) | |
| Süsteemi OPTIMIZER talitlushäire | 0 | 0 (0,0%) | 6 | 6 (8,1%) | 0,033 | | – | |
| | | (0,0%; 6,0%) | | (3,0%; 16,8%) | | | | |

*Programmi nimi: AE.sas*

[1]Fisheri täppistesti alusel uuringus FIX-HF-5C2 seadme OPTIMIZER saanud rühmaga võrreldes.

[2]Uuritavate hulk ja protsentuaalne osakaal. Iga kategooria puhul võeti uuritavaid arvesse vaid üks kord.

*Tabel 13. Päevadel 0–168 esinenud mitterasked kõrvalnähud: ravikavatsuse populatsioon*

| | Uuringus FIX-HF-5C2 seadme OPTIMIZER saanud rühm | | Uuringus FIX-HF-5C seadme OPTIMIZER saanud rühm | | | Uuringu FIX-HF-5C kontrollrühm | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Muutuja** | **Kõrval-nähtude esinemis-juhtude hulk** | **Uuritavate hulk[2]** | **Kõrval-nähtude esinemis-juhtude hulk** | **Uuritavate hulk** | **p-väärtus[1]** | **Kõrval-nähtude esinemis-juhtude hulk** | **Uuritavate hulk** | **p-väärtus[1]** |
| Kõik kõrvalnähud | 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%) | |
| Üldised meditsiinilised nähud | 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%) | |
| Arütmia | 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%) | |
| Südamepuudulikkuse ägenemine | 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%) | |
| Üldised kardiopulmonaalsed kõrvalnähud | 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%) | |
| Veritsus | 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%) | |
| Neuroloogilised kõrvalnähud | 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%) | |
| Trombemboolia | 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%) | |
| Paikne infektsioon | 5 | 5 (8,3%) | 3 | 3 (4,1%) | 0,466 | 1 | 1 (1,2%) | 0,043 |

| | Uuringus FIX-HF-5C2 seadme OPTIMIZER saanud rühm | | Uuringus FIX-HF-5C seadme OPTIMIZER saanud rühm | | | Uuringu FIX-HF-5C kontrollrühm | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Muutuja** | **Kõrval-nähtude esinemis-juhtude hulk** | **Uuritavate hulk[2]** | **Kõrval-nähtude esinemis-juhtude hulk** | **Uuritavate hulk** | **p-väärtus[1]** | **Kõrval-nähtude esinemis-juhtude hulk** | **Uuritavate hulk** | **p-väärtus[1]** |
| | | (2,8%; 18,4%) | | (0,8%; 11,4%) | | | (0,0%; 6,3%) | |
| Sepsis | 0 | 0 (0,0%) | 0 | 0 (0,0%) | | 0 | 0 (0,0%) | |
| | | (0,0%; 6,0%) | | (0,0%; 4,9%) | | | (0,0%; 4,2%) | |
| Siirdatava kardioverter-defibrillaatori või südamestimulaatori talitlushäire | 0 | 0 (0,0%) | 0 | 0 (0,0%) | | 0 | 0 (0,0%) | |
| | | (0,0%; 6,0%) | | (0,0%; 4,9%) | | | (0,0%; 4,2%) | |
| Süsteemi OPTIMIZER talitlushäire | 0 | 0 (0,0%) | 3 | 2 (2,7%) | 0,502 | | – | |
| | | (0,0%; 6,0%) | | (0,3%; 9,4%) | | | | |

*Programmi nimi: AE.sas*
[1]Fisheri täppistesti alusel uuringus FIX-HF-5C2 seadme OPTIMIZER saanud rühmaga võrreldes.
[2]Uuritavate hulk ja protsentuaalne osakaal. Iga kategooria puhul võeti uuritavaid arvesse vaid üks kord.

Mitteraskete kõrvalnähtude üldine esinemissagedus oli uuringus FIX-HF-5C2 seadme OPTIMIZER saanud uuritavate kohordis uuringu FIX-HF-5C kontrollrühmas täheldatavast märkimisväärselt suurem. Esinemissagedus ei olnud märkimisväärselt suurem uuringus FIX-HF-5C seadme OPTIMIZER saanud rühmas täheldatavast mitteraskete kõrvalnähtude esinemissagedusest. Uuringu FIX-HF-5C kontrollrühmaga võrreldes uuringus FIX-HF-5C2 seadme OPTIMIZER saanud uuritavate suurem kõrvalnähtude esinemissagedus on omistatav üldiste meditsiiniliste nähtude ja paikse infektsiooniga seotud erinevustele. Üldiste meditsiiniliste nähtude hulka kuuluvad mitmesugused kõrvaltoimed, nagu kurguvalu ja raskemad kõrvalnähud (näiteks sapikivitõbi). Kliiniliselt on üldiste meditsiiniliste nähtudega seotud mis tahes erinevuste tõlgendamine komplitseeritud. Vaid üks viiest mitteraskest lokaalsest infektsioonist oli seotud seadmega (implanteeritava impulsigeneraatori taskuga). Oluline on rõhutada seda, et paikse infektsiooni esinemissagedus polnud suur ega olnud uuringus FIX-HF-5C2 seadme OPTIMIZER saanud uuritavate ja uuringus FIX-HF-5C seadme OPTIMIZER saanud uuritavate puhul märkimisväärselt erinev.

## 4.0 Arutelu

Uuringu tulemused vastasid kirjeldatud Bayesi analüüsi ja saadud tulemusi toetava sageduslikul tõenäosusteoorial põhineva analüüsi alusel esmasele efektiivsuse tulemusnäitajale kohalduvatele kriteeriumidele. Puudusid seadme ohutusega seotud tüsistused ja esines vaid üks protseduuriga seotud tüsistus (< 2%). Asjaomane esinemus oli märkimisväärselt väiksem kolme ühendusjuhtmega seadme uuringus FIX-HF-5C täheldatust. Kõrvalnähtude või hinnangu järgi raskete kõrvalnähtude kohta puuduvad tõendid uuringurühmadevahelisest erinevusest, ehkki uuringus FIX-HF-5C2 seadme OPTIMIZER saanud rühmas näis süsteemiga OPTIMIZER seotud kõrvalnähtude esinemus olevat varem täheldatust väiksem.

Seega saab järeldada, et uuringu FIX-HF-5C2 eelmääratud tulemusnäitajad vastasid kohalduvatele kriteeriumidele ning et seadme OPTIMIZER Smart kahe ühendusjuhtmega konfiguratsioon on vähemalt samaväärselt ohutu ja efektiivne kui seadme OPTIMIZER Smart kolme ühendusjuhtmega konfiguratsioon, millel on Ameerika Ühendriikide Toidu- ja Ravimiameti (*United States Food and Drug Administration*; FDA) turustamiseelne heakskiit P180036.

Maksimaalne $VO_2$ parenes Bayesi analüüsi ja sageduslikul tõenäosusteoorial põhineva statistilise analüüsi alusel uuringus FIX-HF-5C2 seadme OPTIMIZER saanud patsientidel rohkem kui varasema uuringu FIX-HF-5C kontrollrühmas.

## 5.0 Riskid ja kasutegurid

Kahe ühendusjuhtmega seadme OPTIMIZER Smart kasutegurite hulka kuuluvad seadme OPTIMIZER Smart kolme ühendusjuhtmega konfiguratsiooniga võrreldes maksimaalse $VO_2$ tõus, New Yorgi Südameassotsiatsiooni funktsionaalsusklassifikatsioonil põhinev seisundi parenemine ja protseduuriga seotud tüsistuste väiksem esinemissagedus (uuring FIX-HF-5C). Süsteemiga OPTIMIZER Smart System seotud riskid sarnanevad siirdatavatele kardioverter-defibrillaatoritele ja südamestimulaatoritele kohalduvatega,

mis on kirjanduses põhjalikult dokumenteeritud. Uuringus FIX-HF-5C hõlmasid peamised tüsistused ühendusjuhtme oma kohalt nihkumist. Uuringus FIX-HF-5C2 ei teatatud ühestki ühendusjuhtme oma kohalt nihkumise juhust. Seega on ilmne, et kahe ühendusjuhtmega seadme OPTIMIZER Smart potentsiaalsed kasutegurid kaaluvad üles potentsiaalsed riskid.

### 6.0 Järeldused

Kirjeldatud uuringu FIX-HF-5C2 tulemuste põhjal võib järeldada alljärgnevat.

1. Kahe ühendusjuhtmega süsteem OPTIMIZER Smart System on ohutu ja võimaldab New Yorgi Südameassotsiatsiooni klassifikatsiooni III klassile vastavate südamepuudulikkuse sümptomitega patsientidele südame kontraktiilsust moduleerivaid impulsse efektiivselt edastada.
2. Parenenud maksimaalse $VO_2$ põhjal tõstavad kahe ühendusjuhtmega süsteemi OPTIMIZER Smart System edastatavad südame kontraktiilsust moduleerivad impulsid koormustaluvust.
3. Kahe ühendusjuhtmega süsteemiga OPTIMIZER Smart edastatav südame kontraktiilsust moduleeriv ravi on kliiniliselt efektiivne ja kolme ühendus-juhtmega seadme abil edastatavaga samaväärne.
4. Tüsistuste esinemus on kahe ühendusjuhtmega seadme puhul väiksem, mis tõenäoliselt tuleneb väiksemast implanteeritavate ühendusjuhtmete arvust.
5. Kahe ühendusjuhtmega seadmele kohalduv raskete kõrvalnähtude profiil pole märkimisväärselt erinev kolme ühendusjuhtmega seadme omast.

Viide:
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. Südame kontraktiilsust moduleeriva ravi registriuuring

### Abstrakt

**Pealkiri: südame kontraktiilsust moduleeriv ravi parendab pikaajalist elumust ja vähendab alanenud väljutusfraktsiooniga südamepuudulikkusest tingitud hospitaliseerimisi**

EESMÄRGID
Südame kontraktiilsuse modulatsioon (*cardiac contractility modulation*; CCM) leevendab sümptomeid ja vähendab südamepuudulikkusest tingitud hospitaliseerimisi kuue kuu pikkusel järelkontrollil, kuhu kaasatakse patsiendid, kellel on New Yorgi Südameassotsiatsiooni klassifikatsiooni III või IV klassile vastavad sümptomid, QRS-kompleksi kestus < 130 ms ja vasaku vatsakese väljutusfraktsioon ≤ 25% kuni ≤ 45% (uuring FIX-HF-5C). Poolelioleva prospektiivse registriuuringu (CCM-REG) eesmärk on hinnata südame kontraktiilsuse modulatsiooni pikaajalist mõju hospitaliseerimistele ja asjaomases populatsioonis tegelikkuses kohalduvale suremusele.

MEETODID JA TULEMUSED

Uuringusse kaasati 140 patsienti, kelle vasaku vatsakese väljutusfraktsioon on ≤ 25% kuni ≤ 45% ja kes saavad kliinilistel näidustustel südame kontraktiilsust moduleerivat ravi (CCM-REG25-45). Kahe aasta jooksul hinnati kardiovaskulaarsetest nähtudest ja südamepuudulikkusest tingitud hospitaliseerimisi, Minnesota ülikooli südamepuudulikkusega kaasneva elukvaliteedi küsimustiku (*Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire*; MLWHFQ) skoore ning New Yorgi Südameassotsiatsiooni klassifikatsioonil põhinevat raskusastet. Suremust jälgiti kolme aasta arvestuses ja andmeid võrreldi Seattle'i ülikooli südamepuudulikkust käsitleval mudelil (*Seattle Heart Failure Model*; SHFM) põhinevate prognoosidega. Eraldiseisev analüüs tehti patsientidega, kellele kohaldusid 35% ≤ LVEF ≤ 45% (CCM-REG35-45) ja 25% ≤ LVEF < 35% (CCM-REG25-34). Hospitaliseerimised vähenesid uuringus CCM-REG25-45 75% võrra (eelneva patsiendiaasta näitajalt 1,2 näitajale 0,35 patsiendiaasta kohta, mis kohaldus kahele südame kontraktiilsust moduleerivale ravile järgnevale aastale; $p < 0{,}0001$) ning samaväärselt uuringutes CCM-REG35-45 ($p < 0{,}0001$) ja CCM-REG25-34. Küsimustiku MLHFQ skoorid ja New Yorgi Südameassotsiatsiooni klassifikatsioonil põhinevad raskusastmed parenesid kõigis kolmes kohordis aja jooksul progressiivselt ($p < 0{,}002$). Kolmeaastane elumus oli uuringutes CCM-REG25-45 (82,8%) ja CCM-REG24-34 (79,4%) sarnane Seattle'i ülikooli südamepuudulikkust käsitleval mudelil põhinevate prognoosidega (vastavalt 76,7%, $p = 0{,}16$ ja 78,0%, $p = 0{,}81$) ning prognoositust parem uuringus CCM-REG35-45 (88,0% *vs*. 74,7%, $p = 0{,}046$).

JÄRELDUS

Tegelikus praktikas annab südame kontraktiilsuse modulatsioon tulemusi, mis on sarnased varasemate uuringutega, kuhu kaasati uuritavad, kelle vasaku vatsakese väljutusfraktsioon oli ≤ 25% kuni ≤ 45% ja QRS-kompleksi kestus < 130 ms. Ravi vähendab kardiovaskulaarsetest nähtudest ja südamepuudulikkusest tingitud hospitaliseerimisi ning parendab küsimustiku MLHFQ skoore ja New Yorgi Südameassotsiatsiooni klassifikatsioonil põhinevat raskusastet. Üldine suremus oli võrreldav Seattle'i ülikooli südamepuudulikkust käsitleval mudelil põhineva prognoosiga, ent oli prognoositust parem patsientide puhul, kelle vasaku vatsakese väljutusfraktsioon oli ≤ 35% kuni ≤ 45%.

MÄRKSÕNAD

Hospitaliseerimine, vasaku vatsakese väljutusfraktsioon, Minnesota ülikooli südamepuudulikkusega kaasneva elukvaliteedi küsimustik, elumus

Viide:

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