



# OPTIMIZER<sup>®</sup> Smart Implantable Pulse Generator

## UPUTE ZA UPOTREBU



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

**EC REP**

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

OPTIMIZER® je registrirani zaštitni znak u SAD-u i vlasništvo je tvrtke Impulse Dynamics.  
CCM™ je zaštitni znak tvrtke Impulse Dynamics.

Podaci navedeni u ovom dokumentu mogu se promijeniti bez prethodne najave.

Nijedan dio ovog priručnika ne smije se reproducirati ili prenositi u bilo kojem obliku ili bilo kojom metodom, uključujući elektroničke i mehaničke načine, bez prethodnog pismenog izričitog pristanka tvrtke Impulse Dynamics.

OPTIMIZER® Smart System i tehnologija CCM™ zaštićeni su patentima u SAD-u. Ažurirani popis relevantnih patenata i prijavu patenata možete pronaći na našoj stranici o patentima: <http://www.impulsedynamics.com/us/patents>.

**Prije upotrebe uređaja pročitajte kompletну dokumentaciju koju ste dobili.**

**CE**  
**0344**

[2016]

# SADRŽAJ

|   |           |
|---|-----------|
| <b>OBJAŠNJENJE SIMBOLA NA OZNAKAMA.....</b>   | <b>1</b>  |
| <b>1. OPTIMIZER SMART SYSTEM: PREGLED .....</b>   | <b>4</b>  |
| 1.1 Opis uređaja OPTIMIZER Smart IPG.....   | 4         |
| 1.2 Konektori vodiča na uređaju OPTIMIZER Smart IPG .....                               | 5         |
| 1.3 Fizička svojstva uređaja OPTIMIZER Smart IPG .....                                  | 5         |
| 1.4 Baterija uređaja OPTIMIZER Smart IPG.....   | 6         |
| 1.5 Ponašanje punjive baterije uređaja OPTIMIZER Smart IPG .....                        | 6         |
| 1.6 Ekstrapolacija trajanja baterije .....  | 7         |
| 1.7 Ekstrapolirano trajanje baterije.....   | 7         |
| 1.8 Korisnički profil i obuka .....   | 9         |
| <b>2. INDIKACIJE .....</b>  | <b>9</b>  |
| <b>3. KONTRAINDIKACIJE I MJERE OPREZA .....</b>   | <b>9</b>  |
| <b>4. UPOZORENJA .....</b>  | <b>10</b> |
| 4.1 Moguće komplikacije kod ugradnje uređaja.....                                       | 10        |
| 4.1.1 Atrijske i ventrikularne aritmije potencijalno uzrokovane ugradnjom vodiča .....  | 10        |
| 4.1.2 Ventrikularne aritmije potencijalno uzrokovane CCM™ signalima.....                | 10        |
| 4.1.3 Atrijske aritmije potencijalno uzrokovane CCM™ signalima .....                    | 11        |
| 4.2 Rukovanje.....  | 12        |
| 4.3 Skladištenje i rukovanje .....  | 12        |
| 4.4 Informacije u pakiranju .....   | 12        |
| 4.5 Resterilizacija i ponovna upotreba .....  | 12        |
| 4.6 Kremiranje.....   | 12        |
| <b>5. MJERE OPREZA .....</b>  | <b>13</b> |
| 5.1 Okolišni uvjeti .....   | 13        |
| 5.2 Elektrokauterizacija .....  | 13        |
| 5.3 RF (radiofrekventna) ablacija.....  | 14        |
| 5.4 Dijathermija (medicinsko „kratkovalno” induksijsko grijanje).....                   | 14        |
| 5.5 Defibrilacija i kardioverzija.....  | 14        |
| 5.6 Terapija zračenjem .....  | 15        |
| 5.7 Nuklearna magnetska rezonancija (NMR), snimanje magnetskom rezonancijom (MRI) ..... | 15        |
| 5.8 Litotripsija .....  | 16        |
| 5.9 Terapijski ultrazvuk.....   | 16        |
| 5.10 Transkutana električna stimulacija živea (TENS) .....                              | 16        |
| 5.11 Kućanski aparati .....   | 16        |
| 5.12 Protuprovalni sustavi trgovina / sigurnosni sustavi u zračnim lukama.....          | 17        |

|           |   |           |
|-----------|---|-----------|
| 5.13      | Industrijski strojevi .....   | 17        |
| 5.14      | Uređaji za odašiljanje .....  | 17        |
| 5.15      | Mobiteli i mobilni telefoni.....                                    | 17        |
| <b>6.</b> | <b>MOGUĆI ŠTETNI DOGAĐAJI.....</b>                                  | <b>18</b> |
| <b>7.</b> | <b>UGRADNJA UREĐAJA .....</b>                                       | <b>19</b> |
| 7.1       | Opća razmatranja .....  | 19        |
| 7.2       | Otvaranje sterilnog pakiranja vodiča .....                          | 19        |
| 7.3       | Otvaranje sterilnog pakiranja uređaja OPTIMIZER Smart.....          | 20        |
| 7.4       | Provjera postavljanja vodiča .....                                  | 20        |
| 7.4.1     | Upotreba produžnog kabela vodiča i ispitnog uređaja OPTIMIZER ..... | 20        |
| 7.4.2     | Bez produžnog kabela vodiča.....                                    | 22        |
| 7.5       | Spajanje ugrađenih vodiča na OPTIMIZER Smart IPG .....              | 23        |
| 7.6       | Disekcija džepa za IPG.....   | 24        |
| 7.7       | Umetanje uređaja OPTIMIZER Smart IPG i zatvaranje džepa .....       | 24        |
| <b>8.</b> | <b>EKSPLANTACIJA/ZAMJENA UREĐAJA .....</b>                          | <b>25</b> |
| <b>9.</b> | <b>OPTIMIZER SMART IPG: FUNKCIJE I OPCIJE PROGRAMIRANJA .....</b>   | <b>26</b> |
| 9.1       | Načini rada.....  | 26        |
| 9.2       | Status CCM Off (CCM isključeno) .....                               | 26        |
| 9.3       | A/V detekcija.....  | 27        |
| 9.3.1     | A/V vodiči detekcije.....   | 27        |
| 9.3.2     | Parametri A/V detekcije .....                                       | 27        |
| 9.3.3     | Refraktorno razdoblje.....  | 28        |
| 9.4       | Opcije isporuke CCM™ signala.....                                   | 28        |
| 9.5       | Isporuka CCM™ signala .....   | 28        |
| 9.5.1     | Kanali .....  | 28        |
| 9.5.2     | Parametri CCM™ signala .....  | 29        |
| 9.5.3     | Faza uravnoveženja.....   | 29        |
| 9.5.4     | Interakcija parametara .....  | 30        |
| 9.6       | Parametri CCM™ Inhibit (Inhibicija CCM™ signala).....               | 30        |
| 9.6.1     | Broj otkucaja za inhibiciju CCM™ signala.....                       | 30        |
| 9.6.2     | Stanja koja uzrokuju inhibiciju.....                                | 31        |
| 9.7       | Lokalna detekcija.....  | 32        |
| 9.8       | Okidanje CCM™ signala temeljem događaja lokalne detekcije.....      | 32        |
| 9.8.1     | Prozor Local Sense Alert (Upozorenje lokalne detekcije).....        | 33        |
| 9.8.2     | Refraktorna razdoblja lokalne detekcije .....                       | 34        |
| 9.8.3     | Opaske.....   | 34        |
| 9.8.4     | Interakcija parametara .....  | 35        |

|   |           |
|---|-----------|
| <b>10. SERVIS I JAMSTVO.....</b>                      | <b>35</b> |
| 10.1 Informacije o ograničenom jamstvu .....          | 35        |
| 10.2 Obvezno punjenje baterije.....                   | 35        |
| <b>DODATAK I.....</b>                                 | <b>36</b> |
| Fizička svojstva .....                                | 36        |
| Baterija .....  | 36        |
| Tekuća potrošnja .....                                | 37        |
| Sigurni način rada.....                               | 37        |
| Programabilni parametri.....                          | 37        |
| Tvorničke postavke .....                              | 39        |
| Hitno programiranje .....                             | 42        |
| <b>DODATAK II .....</b>                               | <b>44</b> |
| Komunikacija/telemetrija .....                        | 44        |
| <b>DODATAK III.....</b>                               | <b>44</b> |
| Postupak ispitivanja interakcije uređaj/uređaj .....  | 44        |
| <b>DODATAK IV .....</b>                               | <b>45</b> |
| A. Najnoviji klinički sažetak: FIX-HF-5C .....        | 45        |
| B. Najnoviji klinički sažetak: FIX-HF-5C2.....        | 52        |
| C. Promatračko kliničko ispitivanje na temu CCM ..... | 73        |

**OVA JE STRANICA NAMJERNO  
OSTAVLJENA PRAZNA**

## OBJAŠNJENJE SIMBOLA NA OZNAKAMA

| SIMBOL | OPIS  |
|--------|---|
|        | Proizvođač  |
|        | Datum proizvodnje   |
|        | Conformité Européenne<br>0344 = Broj prijavljenog tijela za AIMDD |
|        | Pogledajte upute za upotrebu                                      |
|        | Oprez, pogledajte popratne dokumente                              |
|        | Europski zastupnik  |
|        | Temperaturna ograničenja u prijevozu                              |
|        | Sterilizirano etilen oksidom                                      |
|        | Rok upotrebe  |
|        | Samo za jednokratnu upotrebu                                      |
|        | Broj dijela   |
|        | Broj serije   |
|        | Serijski broj   |
|        | Otvorite ovdje  |
|        | Moment ključ  |
|        | Utikač  |

| SIMBOL  | OPIS  |
|---|---|
|  | Ne upotrebljavati ako je pakiranje oštećeno   |
|  | Uvjetno snimanje magnetskom rezonancijom (MR) |

**OVA JE STRANICA NAMJERNO  
OSTAVLJENA PRAZNA**

# **1. OPTIMIZER SMART SYSTEM: PREGLED**

OPTIMIZER Smart System namijenjen je liječenju umjerenog do teškog zatajenja srca. Sustav sadržava sljedeće komponente:

- Programabilni OPTIMIZER Smart Implantable Pulse Generator (IPG), model CCM X10; utikač, #2 moment ključ za pričvršćivanje ugrađenih vodiča
- OMNI Smart Programmer, model OMNI™ II Programmer (s OMNI Smart Software)
- OPTIMIZER Smart Charger, model Mini Charger

Uređaj Optimizer SMART IPG dizajniran je za upotrebu s dva komercijalno dostupna ventrikularna vodiča, ali se može upotrebljavati i s opcijskim atrijskim vodičem.

## **1.1 Opis uređaja OPTIMIZER Smart IPG**

OPTIMIZER Smart Implantable Pulse Generator (IPG) je programabilni uređaj s unutarnjom baterijom i telemetrijskim funkcijama. Sustav je namijenjen liječenju zatajenja srca, stanja u kojem srčani mišić ne pumpa krv onoliko dobro koliko bi trebao, uzrokujući smanjenje minutnog volumena srca. OPTIMIZER Smart IPG nadzire unutarnju aktivnost srca i isporučuje CCM™ signale u srčano tkivo tijekom ventrikularnog apsolutnog refraktornog razdoblja, kada srčano tkivo nije sposobno za aktivaciju te se isporuka CCM™ signala ne smatra ekscitacijom. Isporuka CCM™ signala sinkronizirana je s detektiranim lokalnom električnom aktivnošću i sposobna je postići željeni učinak na tkivo, tj. liječenje zatajenja srca povećanjem minutnog volumena srca ili povećanjem kontraktilnosti srčanog mišića.

Gore spomenuta programabilnost uređaja OPTIMIZER Smart IPG podrazumijeva da medicinsko osoblje može prilagoditi radne parametre individualnim zahtjevima svakog pacijenta pomoću aplikacije OMNI Smart Programmer. OPTIMIZER Smart IPG napaja se punjivom baterijom (vidi odjeljak 1.4), koja se može puniti transkutano induksijskim prijenosom električne energije putem punjača OPTIMIZER Mini Charger.

OPTIMIZER Smart IPG i OMNI II Programmer (s OMNI Smart Software) komuniciraju putem telemetrije (detalje pogledajte u Dodatku II). Putem telemetrije IPG se programira, a i dobivaju se dijagnostički podaci ispitivanjem uređaja. Sustav Programmer bilježi podatke uređaja, vodi evidenciju sustava, pohranjuje standardne programe za kasniju upotrebu, pruža opciju programiranja „sigurnih“ parametara u hitnim slučajevima itd.

OPTIMIZER Smart IPG povezan je s dva (2) ili tri (3) ugradiva vodiča, dva (2) vodiča ugrađena su u desni ventrikul, a jedan (1) opcijski vodič ugrađen je u desni atrij. OPTIMIZER Smart IPG kompatibilan je sa standardnim vodičima za elektrostimulatore srca opremljenim konektorima IS-1.

Specijalist kardiolog može odabrati bilo koji standardni ventrikularni vodič za stimulaciju sa sljedećim svojstvima:

- Bipolarni vodič odobren za transvensku intrakardijalnu ventrikularnu stimulaciju.
- Standardni bipolarni konektor IS-1.

- Aktivna fiksacija sa spiralnom distalnom elektrodom s električnom aktivnošću, s minimalnom površinom električne aktivnosti od  $3,6 \text{ mm}^2$ .
- Distalna elektroda s premazom niske polarizacije (npr. titanij nitrid ili iridij oksid).

**Napomena:** Vodiči kvalificirani za isporuku CCM™ signala iz uređaja OPTIMIZER IPG moraju biti komercijalni modeli koji imaju odgovarajuća regulatorna odobrenja za zemljopisnu lokaciju na kojoj će se upotrebljavati.

U skladu sa svojim preferencijama specijalist kardiolog može odabrati opcionalni atrijski vodič.

## 1.2 Konektori vodiča na uređaju OPTIMIZER Smart IPG

Blok konektora prihvata tri (3) bipolarna konektora IS-1-BI. Terminali su označeni kako slijedi:

- „A”: atrij
- „V”: ventrikul
- „LS”: lokalna detekcija

## 1.3 Fizička svojstva uređaja OPTIMIZER Smart IPG

|   |  |
|---|--|
| Visina (mm)   | $69,4 \pm 2,0$   |
| Širina (mm)   | $47,5 \pm 0,5$   |
| Debljina (mm)   | $11,5 \pm 0,5$   |
| Obujam ( $\text{cm}^3$ )  | $30,5 \pm 0,5$   |
| Masa (g)  | $46 \pm 3,0$   |
| Izložena metalna površina <sup>a</sup> ( $\text{cm}^2$ )  | 58,1   |
| ID rendgена   | <b>ID. OS. y</b>   |
| ID sadržava sljedeća tri elementa:  |  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• ID proizvođača Impulse Dynamics: „ID”</li> <li>• Šifra broja modela: „OS” za OPTIMIZER Smart</li> <li>• Šifra godine: A za 2015., B za 2016., C za 2017. itd.</li> </ul> | Slovo „y” zamjenjuje se slovnom šifrom za godinu proizvodnje (pogledajte Dodatak I). |
| Materijali u kontaktu s ljudskim tkivom <sup>b</sup>  | Titanij, epoksidna smola, silikonska guma  |
| Konektori vodiča  | 3,2 mm; IS-1/VS-1  |

<sup>a</sup> Kad se upotrebljava unipolarno ventrikularno ili atrijsko detektiranje, kućište uređaja OPTIMIZER Smart služi kao sporedna elektroda. Polaritet lokalne detekcije (LS) uvijek je bipolaran.

<sup>b</sup> Ispitivanja su otkrila da su ti materijali biokompatibilni. OPTIMIZER Smart IPG ne uzrokuje povišenje temperature koje bi moglo oštetiti okolno tkivo.



**Slika 1: OPTIMIZER Smart IPG  
(sprijeda)**



**Slika 2: OPTIMIZER Smart IPG  
(straga)**

#### **1.4 Baterija uređaja OPTIMIZER Smart IPG**

OPTIMIZER Smart IPG napaja litij-ionska baterija (Li-Ion), model QL0200I-A, proizvođača Quallion, s korisnim kapacitetom od 0,2 Ah. Trenutačna potrošnja uređaja OPTIMIZER Smart IPG uvelike ovisi o energiji CCM™ signala koji se isporučuju pacijentu.

#### **1.5 Ponašanje punjive baterije uređaja OPTIMIZER Smart IPG**

Kad je njegova punjiva baterija potpuno napunjena, napon baterije uređaja OPTIMIZER Smart IPG iznosi približno 4,1 V. Kad napon baterije padne na 3,3 V, uređaj se postavlja u način rada Standby (OOO) (U pripravnosti (OOO)) i prestaje izvoditi sve funkcije osim telemetrijske komunikacije sa sustavom Programmer i punjačem OPTIMIZER Mini Charger. Uredaj će se vratiti u normalno stanje kada napon poraste iznad 3,4 V. Ako napon baterije padne ispod 3,0 V, uređaj odspaja svoje sklopove od baterije i prestaje izvršavati bilo koju funkciju, uključujući i telemetrijsku komunikaciju sa sustavom Programmer i punjačem OPTIMIZER Mini Charger. Uredaj će se vratiti u način rada Standby (OOO) (U pripravnosti (OOO)) kad napon poraste iznad 3,0 V.

Stoga se preporučuje OPTIMIZER Mini Charger napuniti najmanje svakog tjedna. Punjenje se također preporučuje ako je uređaj ispitana i ako je razina napunjenosti 3,5 V ili niža.

## **1.6 Ekstrapolacija trajanja baterije**

Očekivani vijek trajanja uređaja Optimizer Smart IPG ograničen je očekivanim uporabnim vijekom njegove punjive baterije. Punjiva baterija unutar uređaja Optimizer Smart IPG trebala bi raditi najmanje petnaest godina. S protokom vremena i ponovljenih punjenja, baterija u uređaju Optimizer Smart IPG izgubit će sposobnost oporavka punog kapaciteta.

Kad implantat navrši petnaest godina rada, uči će u razdoblje neobavezne zamjene. Optimizer Smart IPG trebat će zamjenu kada se stimulacija više ne može održavati punih tjedan dana s rutinskim tjednim punjenjem. Stoga je u petnaestoj godini rada uređaja važno da pacijent dobije uputu da u potpunosti napuni Optimizer Smart IPG sedam dana prije rutinskog pregleda kako bi liječnik mogao utvrditi je li Optimizer Smart IPG još uvijek u stanju isporučiti puni tjedan terapije modulacije srčane kontraktilnosti kada se puni jedanput tjedno.

Zamjena uređaja Optimizer Smart IPG indicirana je čim više ne može održavati isporuku CCM terapije punih tjedan dana s rutinskim tjednim punjenjem.

## **1.7 Ekstrapolirano trajanje baterije**

Trajanje baterije može se procijeniti iz sljedećih tablica. Ovo je konzervativna procjena trajanja baterije za OPTIMIZER Smart IPG na 5 i 7 V.

Za isporuku CCM™ signala od 7 sati dnevno ovisno o impedanciji paralelnih vodiča:

| Impedancija kanala<br>(OHM) | Amplituda<br>stimulacije (V) | Trajanje napunjenosti<br>(u danima) |
|-----------------------------|------------------------------|-------------------------------------|
| 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                                  |

Ovo je isto, ali za 5 sati dnevno:

| Impedancija kanala<br>(OHM) | Amplituda<br>stimulacije (V) | Trajanje napunjenosti<br>(u danima) |
|-----------------------------|------------------------------|-------------------------------------|
| 220                         | 5                            | 28                                  |
| 220                         | 7                            | 15                                  |
| 300                         | 5                            | 36                                  |
| 300                         | 7                            | 21                                  |
| 600                         | 5                            | 65                                  |
| 600                         | 7                            | 39                                  |
| 900                         | 5                            | 84                                  |

| Impedancija kanala<br>(OHM) | Amplituda<br>stimulacije (V) | Trajanje napunjenoosti<br>(u danima) |
|-----------------------------|------------------------------|--------------------------------------|
| 900                         | 7                            | 53                                   |
| 1200                        | 5                            | 90                                   |
| 1200                        | 7                            | 62                                   |

Ovo je u sljedećim uvjetima:

- Broj impulsa po impulsnom vlaku CCM™ signala: 2
- Trajanje faze: 5,14 ms
- Puls: 85 otk/min

U tim uvjetima prosječno pražnjenje baterije tijekom isporuke CCM™ signala približno je kako slijedi:

| VBAT (V) | Impedancija (OHM) | Amplituda<br>stimulacije (V) | Prosječno izmjereno<br>trenutačno pražnjenje (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   |

Ako se OPTIMIZER Smart IPG pravovremeno ne napuni, uređaj se može vratiti u način rada Standby (OOO) (U pripravnosti (OOO)) i obustaviti isporuku CCM™ signala. U tom načinu rada uređaj se mora najprije napuniti prije nego što nastavi s isporukom terapije.

## **1.8 Korisnički profil i obuka**

Rukovateljima sustava OPTIMIZER Smart System smatraju se pacijenti, liječnici (i obično medicinsko osoblje koje im pomaže) i zastupnici tvrtke Impulse Dynamics. Liječnici, medicinsko osoblje i zastupnici tvrtke moraju biti upoznati s radom elektroničke medicinske opreme, posebice uređaja IPG i sustava Programmer.

Liječnici i medicinsko osoblje sudjelovat će u programu obuke koji sponzorira tvrtka, koji će pružiti teorijsku i praktičnu obuku u vezi s tehnologijom, značajkama uređaja i detaljnim uputama za rad za uređaj IPG, sustav Programmer i punjač za pacijente. Tvrtka će odrediti hoće li biti potrebna daljnja obuka za sustav OPTIMIZER Smart System s obzirom na povijest implantata svakog korisnika i učestalost ugradnje.

Obuka pacijenta bit će ograničena na uporabu punjača OPTIMIZER Mini Charger, a pružit će ju zastupnici tvrtke Impulse Dynamics nakon ugradnje.

## **2. INDIKACIJE<sup>1</sup>**

OPTIMIZER Smart System indiciran je za uporabu u pacijenata starijih od 18 godina sa simptomatskim zatajenjem srca uslijed sistoličke lijeve ventrikularne disfunkcije unatoč odgovarajućoj medicinskoj terapiji. Pokazalo se da CCM terapija koju isporučuje sustav OPTIMIZER system poboljšava klinički status, funkcionalni kapacitet i kvalitetu života i sprječava prijeme u bolnicu pacijenata sa simptomatskim zatajenjem lijevog srca u pažljivo odabranih pacijenata i u rukama kardiologa specijalista za zatajenje srca.

Čitatelja se upućuje na Abraham W i sur., 2018. (JACC HF) i Anker S i sur., 2019. (EJHF) radi podataka koji podupiru prethodnu izjavu o indikacijama za upotrebu. Tri publikacije (Kuschyk i sur., 2015.; Liu i sur., 2016.; Kloppe i sur., 2016.) pokazuju 109 kumulativnih godina dugotrajnog praćenja u preko 200 pacijenata. Dapače, dostupni su podaci dugoročnog praćenja iz dva promatračka ispitivanja (Mueller i sur., 2017. i Anker S i sur., 2019.) koja su obuhvatila 283 pacijenta do tri godine praćenja. Kontinuirana procjena dugoročne sigurnosti i učinkovitosti provodi se u tekućim posttržišnim ispitivanjima.

## **3. KONTRAINDIKACIJE I MJERE OPREZA**

Upotreba sustava OPTIMIZER Smart System kontraindicirana je kod:

1. pacijenata s mehaničkom trikuspidalnom valvulom;
2. pacijenata u kojih se ne može dobiti vaskularni pristup za ugradnju vodiča.

---

<sup>1</sup> Sigurnost i performanse sustava OPTIMIZER Smart System temelje se na kliničkim ispitivanjima provedenim na uređaju prethodne generacije, sustavima OPTIMIZER IVs i III temeljem sličnosti sustava s obzirom na funkciju, namjenu, svojstva dizajna i CCM signale. Sažeci ovih ispitivanja dostupni su na web-mjestu Impulse Dynamics.

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

## **4. UPOZORENJA**

### **4.1 Moguće komplikacije kod ugradnje uređaja**

Kao i svaki kirurški postupak, ugradnja uređaja OPTIMIZER Smart IPG povezana je s određenim rizikom. Komplikacije kod ugradnje IPG-a prijavljene u literaturi uključuju, ali nisu ograničene na: aritmije izazvane IPG-om, uključujući aritmije opasne po život (npr. ventrikularna fibrilacija), infekciju, nekrozu kože, migraciju uređaja, stvaranje hematoma, serom i histotoksične reakcije (također pogledajte: Mogući štetni događaji, odjeljak 6).

Visoka senzitivnost programiranja (tj. postavke senzitivnosti manje od 2 mV) može povećati podložnost sustava elektromagnetskim smetnjama, koje mogu ili inhibirati ili potaknuti isporuku signala.

Akutne i kronične komplikacije zabilježene u literaturi uključuju, ali nisu ograničene na: lom vodiča, pomak vodiča, atrijsku ili ventrikularnu perforaciju i rijetke slučajeve tamponade perikarda. Perforacija ventrikularnog zida može potaknuti izravnu stimulaciju freničnog živca ili dijafragme. Promjena impedancije prikazana na kontroli može ukazivati na lom vodiča, pomak vodiča ili perforaciju (također pogledajte: Mogući štetni događaji, odjeljak 6).

U vrlo rijetkim slučajevima (< 1 %), transvensko postavljanje vodiča također može dovesti do venske tromboze i naknadnog SVC sindroma.

Gubitak detekcije nedugo nakon ugradnje može biti rezultat pomaka vodiča. Usto, gubitak isporuke CCM™ signala mogao bi biti posljedica loma vodiča.

#### **4.1.1 Atrijske i ventrikularne aritmije potencijalno uzrokovane ugradnjom vodiča**

Kao što je prethodno napomenuto, uporaba transvenskih vodiča može dovesti do aritmija, od kojih neke mogu biti opasne po život, poput ventrikularne fibrilacije i ventrikularne tahikardije. Upotreba navojnih vodiča poput onih koji se upotrebljavaju za isporuku CCM™ signala može prouzročiti i smetnje u provodljivosti kao što je blok grane snopa. To se može svesti na minimum izvođenjem ugradnje uz fluoroskopsko navođenje, osiguravajući da su vodiči u odgovarajućem položaju prije fiksiranja i ograničavanjem broja potrebnih manipulacija vodičem. Pročitajte i slijedite sve upute u izvornom Priručniku za liječnike u vezi s vodičima koje namjeravate upotrebljavati kako bi se smanjili štetni događaji povezani s ugradnjom vodiča.

#### **4.1.2 Ventrikularne aritmije potencijalno uzrokovane CCM™ signalima**

Jačina CCM™ signala veća je od jačine signala kod tipičnih stimulacijskih impulsa i stoga su u stanju izazvati aktivaciju srčanog tkiva kad se isporučuju izvan apsolutnog refraktornog razdoblja. CCM™ signali koji se isporučuju izvan apsolutnog ventrikularnog refraktornog razdoblja stoga mogu uzrokovati aritmije izazvane signalom (od kojih neke mogu biti opasne po život, poput ventrikularne fibrilacije i tahikardije). Iz tog razloga nužno je pažljivo odabrat parametre isporuke CCM™ signala. Što je najvažnije, moraju se odabrati različite postavke povezane sa stanjima koja inhibiraju isporuku CCM™ signala (npr. Produljeno

AV kašnjenje, Kratko AV kašnjenje, Prozor upozorenja LS-a, refraktorna razdoblja i IEGM senzitivnosti) kako bi se omogućila isporuka CCM™ signala samo na normalno provedenim otkucajima, ali inhibirati ih na otkucajima za koje se sumnja da su ektopični ili prerani.

Usto, CCM™ signali mogu uzrokovati promjene u električnoj provodljivosti tkiva. Iz tog razloga, isporuka CCM™ signala u ventrikularni septum potencijalno može uzrokovati blok grane snopa koji bi mogao dovesti do bradikardije. Sličnim mehanizmima CCM-om inducirane promjene u električnoj provodljivosti miokarda imaju potencijal induciranja refraktornosti tkiva što može olakšati indukciju kod kružnih tahiritmija. Preporučuje se pažljiv nadzor ritma u pacijenta zbog promjena u ritmu kad se CCM™ signali isporučuju tijekom ugradnje vodiča, kao i tijekom prve aktivacije uređaja OPTIMIZER Smart IPG i naknadnih kontrolnih pregleda. Promjene u ventrikularnom ritmu uzrokovane isporukom CCM™ signala mogu zahtijevati premještaj vodiča, kao i reprogramiranje kašnjenja i amplitude CCM™ signala na postavke koje ne uzrokuju promjene u ventrikularnom ritmu u pacijenta.

#### **4.1.3 Atrijske aritmije potencijalno uzrokovane CCM™ signalima**

Atrijske i supraventrikularne aritmije teorijski bi se mogle pokrenuti kad se CCM-om inducirana ventrikularna aktivnost provodi retrogradno u atrije, što rezultira preranom atrijskom depolarizacijom. OPTIMIZER Smart IPG može detektirati ventrikularnu aktivaciju koja je rezultat retrogradno induciranih atrijskog događaja i isporučiti CCM™ signal kako je programirano. Usto, snažni CCM™ signali isporučeni putem vodiča ugrađenih u bazalnom položaju blizu atrija imaju potencijal izravnog stimuliranja atrija. Ako isporuka CCM™ signala uzrokuje atrijsku aktivaciju putem bilo kojeg od ovih mehanizama, a atrijski signal se zatim provodi do ventrikula, ciklus se može razviti u stanje slično tahikardiji posredovanoj elektrostimulatorom (PMT).

Glavne varijable koje mogu imati utjecaj na CCM™ događaje koji dovode do atrijske aktivacije su lokacija postavljanja vodiča na desni ventrikularni septum, amplituda CCM™ signala i kašnjenje CCM™ signala. Da bi se spriječila pojava atrijskih aritmija zbog isporuke CCM™ signala, preporučuje se izbjegavanje bazalnih lokacija ugradnje vodiča. Potencijal za izravnu atrijsku aktivaciju CCM™ signalima može se ispitati tijekom ugradnje isporukom najjačeg mogućeg CCM™ signala 20 do 30 ms duljeg od LS-CCM kašnjenja s kojim će IPG biti konačno programiran, sve dok to kašnjenje postavlja CCM™ signal, uključujući fazu uravnoteženja od 40 ms, potpuno unutar ventrikularnog apsolutnog refraktornog razdoblja, i nadzorom atrijskih aktivacija. U tom slučaju, kašnjenje treba programirati na dulju vrijednost i potvrditi nedostatak atrijske aktivacije. Osim pravilne lokacije vodiča i programiranja parametara CCM™ signala, „frekvencija atrijske tahikardije” mora biti programirana na dovoljno nisku vrijednost kao zaštitna mjera protiv atrijskih aritmija koje bi mogle biti inducirane isporukom CCM™ signala.

## **4.2 Rukovanje**

Ne ugrađujte OPTIMIZER Smart IPG ako je paket oštećen ili ako je uređaj pao na tvrdnu površinu s visine od 30 cm ili više dok je još u kutiji za otpremu. Ne ugrađujte uređaj ako je pao na tvrdnu površinu nakon raspakiranja. Oštećene pakete ili ispuštene uređaje potrebno je vratiti tvrtki Impulse Dynamics.

## **4.3 Skladištenje i rukovanje**

Preporučeni raspon temperatura skladištenja za OPTIMIZER Smart IPG je od 0 °C do 40 °C. Atmosferski tlak i relativna vлага nemaju utjecaja na OPTIMIZER Smart IPG.

## **4.4 Informacije u pakiranju**

OPTIMIZER Smart IPG isporučuje se u kutiji za skladištenje koja sadržava paket literature i sterilno pakiranje. Sterilno pakiranje sterilizirano je plinom etilen oksidom i sastoji se od vanjskog TYVEK/PET blister pakiranja s unutarnjim TYVEK/PET blistrom.

Kutija za skladištenje sadržava sljedeće predmete:

- Odljepljive naljepnice za dokumentaciju o ugradnji
- Sterilno pakiranje

Unutarnje blister pakiranje sadržava:

- Jedan (1) OPTIMIZER Smart IPG
- Jedan (1) Allen #2 moment ključ (11 oz-in = 77,68 mNm)
- Jedan (1) utikač

Prije otvaranja sterilnog pakiranja provjerite ima li znakova oštećenja koji upućuju na to da je sterilnost pakiranja ili njegova sadržaja možda ugrožena. Oštećena pakiranja potrebno je vratiti tvrtki Impulse Dynamics. Ne pokušavajte sterilizirati sadržaj sterilnog pakiranja koje je oštećeno ili na bilo koji način kompromitirano.

## **4.5 Resterilizacija i ponovna upotreba**

Nemojte resterilizirati OPTIMIZER Smart IPG, utikač ili moment ključ isporučene s uređajem. OPTIMIZER Smart IPG koji je iz bilo kojeg razloga eksplantiran ne može se ponovno implantirati u nekog drugog pacijenta.

## **4.6 Kremiranje**

OPTIMIZER Smart IPG sadržava zatvorenu kemijsku bateriju i stoga se ne smije spaljivati. Svakako eksplantirajte uređaj prije kremiranja preminulog pacijenta.

## 5. MJERE OPREZA

### 5.1 Okolišni uvjeti

Sljedeća rasprava o mogućim opasnostima iz okoliša usmjerena je na održavanje najviše razine sigurnosti za pacijenta. Iako je OPTIMIZER Smart IPG osmišljen kako bi pružio najveću moguću zaštitu od takvih opasnosti, potpuna zaštita od tih opasnosti ne može se zajamčiti.

**Napomena:** OPTIMIZER Smart IPG ne smije se upotrebljavati u blizini druge električne opreme. Ako odgovarajuće razdvajanje nije moguće, OPTIMIZER Smart IPG mora se nadgledati kako bi se osiguralo normalno funkcioniranje.

Kao i na bilo koji drugi IPG, na OPTIMIZER Smart IPG mogu utjecati smetnje od magnetskih, električnih i elektromagnetskih signala, pod uvjetom da su oni dovoljno jaki ili imaju svojstva slična srčanoj aktivnosti. Većina smetnji dovest će do inhibicije isporuke CCM™ signala. U rijetkim slučajevima ometajući signal može pokrenuti neprikladnu isporuku CCM™ signala. Usto, ometajući signali koji prelaze određeni prag mogu spojiti dovoljno energije u IPG da oštete sklopove IPG-a i/ili tkivo miokarda u blizini vodiča. Priručnik za pacijenta također pokriva te čimbenike, a o tim opasnostima pacijenta treba obavijestiti tijekom razgovora.

Podložnost određenog uređaja ovisi o lokaciji na kojoj se nalazi džep IPG-a, vrsti ometajućeg signala i o programiranim radnim parametrima.

Zbog raznolikosti potencijalnih uzroka elektromagnetskih smetnji, Impulse Dynamics u ovom priručniku ne može naznačiti i opisati sve izvore smetnji i njihove učinke.

**Upozorenje:** Pacijente treba uputiti da budu oprezni u blizini opreme koja generira električna ili elektromagnetska polja i da potraže liječnički savjet prije ulaska u područje s istaknutim upozorenjima za pacijente s elektrostimulatorom srca (ili pacijente s drugim vrstama ugradivih uređaja) da ne prilaze.

### 5.2 Elektrokauterizacija

Upotreba kirurških uređaja za elektrokauterizaciju može izazvati inhibiciju CCM™ signala ili može OPTIMIZER Smart IPG vratiti u način rada „DOWN“ (DEAKTIVIRANO) [način rada Standby (OOO) (U pripravnosti (OOO)), no delivery of CCM™ (bez isporuke CCM™ signala)] s mogućim gubitkom statističkih podataka. Uredaj se može oštetiti ako se u sustav spoje visoke struje.

Upotreba uređaja za elektrokauterizaciju u neposrednoj blizini ugrađenog uređaja OPTIMIZER Smart IPG također može spojiti radiofrekvencijsku energiju izravno kroz vodiče i vrhove vodiča u srčano mišićno tkivo, proizvodeći opeklane ili moguće srčane aritmije. Ako se upotrebljava elektrokauterizacija, mogu se isporučiti samo kratki rafali signala, a neutralna elektroda mora biti postavljena tako da struja koja utječe na OPTIMIZER Smart IPG i priključene vodiče bude minimalna. Opasnost od štetnih događaja može se smanjiti reprogramiranjem uređaja OPTIMIZER Smart IPG u način rada Standby (OOO) (U pripravnosti (OOO)). Periferni puls pacijenta treba nadzirati

tijekom cijelog postupka, a odmah nakon zahvata treba provjeriti radi li pravilno OPTIMIZER Smart IPG. Ako je uređaj prešao u način rada „DOWN” (DEAKTIVIRANO), treba ga resetirati.

### **5.3 RF (radiofrekventna) ablacija**

RF ablacija može uzrokovati da OPTIMIZER Smart IPG inhibira isporuku CCM™ signala ili da se vrati u način rada „DOWN” (DEAKTIVIRANO) [način rada Standby (OOO) (U pripravnosti (OOO)), no delivery of CCM™ (bez isporuke CCM™ signala)] s mogućim gubitkom statističkih podataka. Ovisno o količini energije spojenoj u sustav, uređaj bi također mogao biti oštećen. Ako se postupak RF ablacije izvodi u neposrednoj blizini vodiča, vodiči mogu spojiti radiofrekventnu energiju putem vrhova vodiča u miokard, proizvodeći opeklane ili moguće srčane aritmije.

Ako se mora provesti postupak RF ablacije, neutralna elektroda treba biti postavljena tako da struja koja prolazi kroz OPTIMIZER Smart IPG i vodiče bude minimalna. Izbjegavajte izravan kontakt između ablacijskog katetera i uređaja OPTIMIZER Smart IPG ili njegovih vodiča. Opasnost od štetnih događaja može se smanjiti reprogramiranjem uređaja OPTIMIZER Smart IPG u način rada Standby (OOO) (U pripravnosti (OOO)). Periferni puls pacijenta treba nadzirati tijekom cijelog postupka, a odmah nakon zahvata treba provjeriti radi li pravilno OPTIMIZER Smart IPG. Ako je uređaj prešao u način rada „DOWN” (DEAKTIVIRANO), treba ga resetirati.

### **5.4 Dijatermija (medicinsko „kratkovalno” inducijsko grijanje)**

Medicinska dijatermija općenito je kontraindicirana u pacijenata s ugrađenim uređajima. Učinci tako intenzivnih energija na OPTIMIZER Smart IPG ne mogu se predvidjeti. Iako se oštećenje sklopova na uređaju IPG i/ili miokarda čini malo vjerojatnim, ipak bi se moglo dogoditi.

Ako se dijatermija namjerava upotrijebiti bez obzira na kontraindikaciju, ona se ne smije primjeniti u blizini uređaja OPTIMIZER Smart IPG i njegovih vodiča. Opasnost od štetnih događaja može se smanjiti reprogramiranjem uređaja OPTIMIZER Smart IPG u način rada Standby (OOO) (U pripravnosti (OOO)). Periferni puls pacijenta treba nadzirati tijekom cijelog postupka, a odmah nakon zahvata treba provjeriti radi li pravilno OPTIMIZER Smart IPG. Ako je uređaj prešao u način rada „DOWN” (DEAKTIVIRANO), treba ga resetirati.

### **5.5 Defibrilacija i kardioverzija**

Bilo koji ugrađeni uređaj može se ošteti vanjskom kardioverzijom ili defibrilacijom. Osim toga, može se ošteti miokard uz vrhove vodiča i/ili tkivo u području uređaja. Promijenjeni pragovi signala također bi mogli biti jedna od posljedica. Struja defibrilacije također može OPTIMIZER Smart IPG vratiti u način rada „DOWN” (DEAKTIVIRANO) [način rada Standby (OOO) (U pripravnosti (OOO)), no delivery of CCM™ (bez isporuke CCM™ signala)] s mogućim gubitkom statističkih podataka. Sustav se može ošteti izlaganjem visokim strujama.

Takvo oštećenje ne može se izbjegići nijednim određenim postavljanjem elektrode. Kako biste smanjili opasnost, preporučuje se da elektrode postavite što dalje od uređaja OPTIMIZER Smart IPG. Osim toga, treba izbjegavati položaje elektroda koji bi OPTIMIZER Smart IPG doveli izravno na put struje defibrilacije.

Nakon defibrilacije, rad uređaja OPTIMIZER Smart IPG treba pažljivo nadgledati. U malo vjerojatnom slučaju abnormalnog rada, možda će biti potrebno premjestiti (ili zamijeniti) vodič i reprogramirati IPG. Ako se uređaj vratio u način rada „DOWN“ (DEAKTIVIRANO), treba ga resetirati.

Unutarnja defibrilacija neće oštetiti uređaj.

## 5.6 Terapija zračenjem

**Upozorenje:** Terapijska oprema koja generira ionizirajuće zračenje, poput linearnih akceleratora i kobalt-bombe, koji se upotrebljavaju za liječenje malignih bolesti, može oštetiti sklopove u većini aktivnih ugradivih uređaja. Budući da je učinak kumulativan, i frekvencija doze i ukupna doza određuju hoće li doći do oštećenja i njegovu moguću razinu. Napominjemo da određene vrste oštećenja možda neće biti odmah očite. Osim toga, elektromagnetska polja koja neke vrste opreme za zračenje generiraju u svrhu „usmjeravanja“ snopa mogu utjecati na rad uređaja OPTIMIZER Smart IPG.

Terapija zračenjem može imati široki spektar učinaka, počevši od prolaznih smetnji do trajnih oštećenja. Stoga je poželjno lokalno zaštititi OPTIMIZER Smart IPG od zračenja ako se želite koristiti terapijom zračenjem. Tijekom liječenja zračenjem i nakon toga, treba nadzirati rad IPG-a. Ako tkivo u blizini implantata mora biti ozračeno, preporučuje se premjestiti IPG.

## 5.7 Nuklearna magnetska rezonancija (NMR), snimanje magnetskog rezonancijom (MRI)

OPTIMIZER Smart IPG uvjetovan je za magnetsku rezonanciju (MR), a pacijenti s ovim uređajem mogu se sigurno snimati magnetskog rezonancijom (MRI) **ako su ispunjeni svi uvjeti za ugradene komponente i za snimanje.**

Sustav OPTIMIZER Smart za isporuku CCM terapije uvjetovan za MR sastoji se od uređaja OPTIMIZER Smart IPG i vodiča uvjetovanih za MR **prikladnih za isporuku CCM terapije i s utvrđenim uvjetima za sigurnu upotrebu** u MRI okruženju od 1,5 T.

**UPOZORENJE:** Snimanje pod drugim uvjetima može dovesti do ozbiljnih ozljeda pacijenta, smrti ili kvara uređaja.

Pogledajte Brošuru o sigurnosti snimanja magnetskog rezonancijom koja se nalazi u pakiranju IPG-a i Tehničku dokumentaciju na web-mjestu tvrtke ako trebate detaljne informacije o sigurnosti snimanja magnetskog rezonancijom i obavezne uvjete za upotrebu.

## **5.8 Litotripsija**

**Upozorenje:** Izravna izloženost uređaja OPTIMIZER Smart IPG udarnim valovima može oštetiti uređaj. Za uređaj ugrađen izvan puta udarnog vala, litotripsija ne predstavlja jasnu kontraindikaciju. Predostrožno programiranje uređaja OPTIMIZER Smart IPG na način rada Standby (OOO) (U pripravnosti (OOO)) smanjuje rizik od štetnih događaja. Tijekom postupka treba nadzirati periferni puls pacijenta. Neposredno nakon postupka mora se provjeriti radi li OPTIMIZER Smart IPG ispravno. Ako se uređaj vratio u način rada „DOWN” (DEAKTIVIRANO), treba ga resetirati.

## **5.9 Terapijski ultrazvuk**

**Upozorenje:** Izravna izloženost uređaja OPTIMIZER Smart IPG terapijskom ultrazvuku može oštetiti uređaj. Osim toga, neočekivano usmjeravanje snopa može našteti pacijentu.

Terapijski ultrazvuk može se upotrijebiti pod uvjetom da se implantat nalazi daleko od ultrazvučnog polja i jasno izvan polja. Predostrožno programiranje uređaja OPTIMIZER Smart IPG na način rada Standby (OOO) (U pripravnosti (OOO)) smanjuje rizik od štetnih događaja. Tijekom postupka treba nadzirati periferni puls pacijenta. Neposredno nakon postupka treba provjeriti radi li OPTIMIZER Smart IPG ispravno. Ako se uređaj vratio u način rada „DOWN” (DEAKTIVIRANO), treba ga resetirati.

## **5.10 Transkutana električna stimulacija živca (TENS)**

TENS terapija općenito je kontraindicirana u pacijenata s ugrađenim električnim uređajima. Visokonaponski impuls koji u tijelo isporučuje jedinica TENS-a može narušiti rad uređaja OPTIMIZER Smart IPG.

Ako se unatoč tome jedinica TENS-a upotrebljava, elektrode TENS-a moraju biti pričvršćene što je dalje moguće od uređaja OPTIMIZER Smart IPG i njegovih vodiča. Usto, elektrode TENS-a trebale bi biti postavljene što bliže jedna drugoj kako bi ograničile trenutačni put struje. Tijekom postupka TENS-a treba pažljivo nadzirati periferni puls pacijenta. Predostrožno programiranje uređaja OPTIMIZER Smart IPG na način rada Standby (OOO) (U pripravnosti (OOO)) smanjuje rizik od štetnih događaja.

## **5.11 Kućanski aparati**

Kućne i komercijalne mikrovalne pećnice ne utječu na rad uređaja OPTIMIZER Smart IPG, pod uvjetom da su u dobrom stanju i ako se upotrebljavaju prema namjeni. Uredaj ne oštećuje čak ni mikrovalna energija iz teško oštećene mikrovalne pećnice koja izravno zrači na IPG, premda funkcija detekcije može biti narušena, što bi u konačnici moglo utjecati na isporuku CCM™ signala.

Međutim, pacijentima s ugrađenim uređajem OPTIMIZER Smart IPG treba savjetovati da se ne koriste ili ne dolaze u neposrednu blizinu induksijskih peći, jer bi to moglo prouzročiti smetnje.

Pacijente s ugrađenim uređajem OPTIMIZER Smart IPG treba upozoriti da neki električni aparati za brijanje, električni alati i sustavi električnog paljenja, uključujući one benzinskih motora, mogu uzrokovati smetnje. Općenito, pacijenti kojima je ugrađen OPTIMIZER Smart IPG mogu se koristiti benzinskim motorima pod uvjetom da zaštitni poklopci, pokrovi i druga zaštitna sredstva nisu uklonjeni.

## **5.12 Protuprovalni sustavi trgovina / sigurnosni sustavi u zračnim lukama**

Određene vrste protuprovalnih sustava, poput onih instaliranih na ulazima/izlazima iz trgovina, knjižnica i drugih objekata, kao i sigurnosni sustavi u zračnim lukama mogu ometati OPTIMIZER Smart IPG. Takve smetnje najčešće inhibiraju isporuku CCM™ signala. Pacijentima treba savjetovati da kroz takve sustave hodaju normalnim tempom, tj. da ne usporavaju dok prolaze. Prije prolaska kroz sigurnosne sustave u zračnim lukama, pacijenti bi trebali obavijestiti prateće zaštitarsko osoblje da imaju implantat i predložiti ID karticu implantata.

## **5.13 Industrijski strojevi**

Visokonaponski električni vodovi, električni i elektrolučni aparati za zavarivanje, električne topionice i oprema za proizvodnju električne energije mogu ometati rad uređaja OPTIMIZER Smart IPG. Iz tog razloga treba uzeti u obzir jačine polja i svojstva modulacije svih elektromagnetskih polja kojima su pacijenti izloženi na svojim radnim mjestima ili zbog svojeg načina života. Pacijente treba posebno upozoriti na ove opasnosti ili OPTIMIZER Smart IPG treba programirati tako da se njegova podložnost smanji na najmanju moguću mjeru.

## **5.14 Uredaji za odašiljanje**

Komunikacijska oprema poput radijskih i TV odašiljača (uključujući radioamaterske [„ham radio”] odašiljače, mikrovalne i CB radijske odašiljače s pojačalima snage), kao i radarski odašiljači mogu ometati rad uređaja OPTIMIZER Smart IPG. Iz tog razloga treba uzeti u obzir jačine polja i svojstva modulacije svih elektromagnetskih polja kojima su pacijenti izloženi na svojim radnim mjestima ili zbog svojeg načina života. Pacijente treba posebno upozoriti na ove opasnosti ili OPTIMIZER Smart IPG treba programirati tako da se njegova podložnost smanji na najmanju moguću mjeru.

## **5.15 Mobiteli i mobilni telefoni**

Mobiteli i ostali mobilni telefoni mogu utjecati na rad uređaja OPTIMIZER Smart IPG. Te učinke mogu uzrokovati radijske frekvencije koje emitiraju telefoni ili magneti zvučnika telefona. Potencijalni učinci uključuju inhibiciju ili neprikladnu isporuku CCM™ signala ako je telefon u neposrednoj blizini (unutar 25 cm / 10 inča) uređaja OPTIMIZER Smart IPG i odgovarajućih vodiča. Zbog velike raznolikosti mobilnih telefona, kao i zbog značajnih fizioloških razlika između pacijenata, nemoguće je dati općenito primjenjive preporuke.

Kao općenita smjernica, pacijentima kojima je ugrađen OPTIMIZER Smart IPG i koji bi željeli koristiti se mobitelom savjetuje se da telefon drže uz uho koje je kontralateralno od mjesta ugradnje. Pacijenti ne bi trebali nositi telefon u džepu na prsima ili na pojasu na udaljenosti manjoj od 25 cm (10 inča) od ugrađenog IPG-a, jer neki telefoni emitiraju signale čak i kad su uključeni, ali nisu u upotrebi.

U usporedbi s manjim mobitelima, prijenosni (u torbici) i mobilni (trajna instalacija u automobilu ili čamcu) telefoni općenito će odašiljati pri višim razinama snage. Za telefone s višim razinama snage odašiljanja preporučuje se održavanje minimalnog razmaka od 50 cm (20 inča) između antene i ugrađenog IPG-a.

## **6. MOGUĆI ŠTETNI DOGAĐAJI**

Primjeri štetnih događaja koji se mogu pojaviti kao rezultat ovog kirurškog postupka navedeni su u nastavku prema njihovoj kliničkoj ozbiljnosti:

1. Smrt
2. Aritmije (bradi ili tahiaritmije, uključujući fibrilaciju)
3. Moždani udar ili TIA („tranzitorna ishemična ataka“)
4. Zatajenje disanja/ventilacije
5. Perforacije RA/RV
6. Krvarenje
7. Infekcija
8. Pleuralna efuzija ili efuzija perikarda
9. Pneumotoraks

Primjeri dodatnih štetnih događaja koji se potencijalno mogu pojaviti kao posljedica isporuke CCM™ signala navedeni su u tablici u nastavku prema njihovoj kliničkoj ozbiljnosti:

1. Nenormalna srčana funkcija
2. Atrijske i ventrikularne tahiaritmije
3. Atrijske i ventrikularne bradiaritmije
4. Pogoršanje zatajenja srca
5. Oštećenje tkiva miokarda
6. Bol u prsimu

## 7. UGRADNJA UREĐAJA

### 7.1 Opća razmatranja

Općenito, OPTIMIZER Smart IPG ugrađuje se u desnu pektoralnu regiju. Pristup putem vene subklavije poželjniji je u odnosu na pristup putem aksilarne ili cefalične vene, jer moraju biti umetnuta ukupno dva intrakardijalna vodiča. Opcijski atrijski vodič može se postaviti u aurikulu desnog atrija (RAA). Dva desna ventrikularna vodiča postavljaju se za isporuku CCM™ signala, jedan od njih poželjno u anteriornom septumu, a drugi u posteriornom septumu, približno na pola puta između baze i vrha. Postavljanje oba vodiča u anteriornom septumu ili u posteriornom septumu prihvataljiva je alternativa, pod uvjetom da su vodiči odvojeni najmanje 2 cm. U pacijenata koji imaju ICD uređaj potrebno je osigurati odgovarajući razmak između vodiča za CCM™ i vodiča za ICD.

**Upozorenje:** Izbjegavajte urušavanje vene subklavije tako što ćete pravilno postaviti vodič. Pacijente treba pažljivo nadzirati nakon postupka ugradnje.

**Upozorenje:** Budite pažljivi dok postavljate vodiče kako biste izbjegli oticanje steroidnog čepa ili stvaranje krvnog ugruška, što bi moglo spriječiti uvlačenje spirale.

**Upozorenje:** Važno je izbjegavati dugotrajnu manipulaciju vodičima i kateterima u venskom sustavu, što bi moglo dovesti do venske tromboze.

**Upozorenje:** Tijekom ugradnje, vodičima i kateterima mora se vrlo oprezno manipulirati kako bi se izbjegla perforacija desne ventrikularne stijenke. Nakon ugradnje snimite rendgenom, provedite ehokardiografiju i ispitivanje uređaja kako biste otkrili perforacije čak i ako nema odgovarajućih simptoma.

**Upozorenje:** **Kako biste spriječili vaskularnu ozljedu i krvarenje, budite iznimno oprezni kad uvodite katetere i vodiče u arterije i vene.**

### 7.2 Otvaranje sterilnog pakiranja vodiča

Prije otvaranja radi ugradnje, vizualno pregledajte pakiranja vodiča. Slijedite upute proizvođača vodiča. Ako proizvođač vodiča nije drukčije naznačio, sa svakim sterilnim pakiranjem postupite kako slijedi:

- Otvorite kutiju za skladištenje izvan sterilnog polja i izvadite TYVEK/PET podložak.
- Pomoću priloženog jezička odvojite TYVEK od vanjskog PET podloška, vodeći računa da ne dodirnete unutarnje sterilno pakiranje.
- Strogom sterilnom tehnikom otvorite unutarnji sterilni blister i učinite ga dostupnim medicinskoj sestri u operacijskoj dvorani. Unutarnji TYVEK/PET spremnik može se ukloniti s vanjskog podloška pomoću klješta, kod udubljenja pored oblikovanog jezička.
- Odvojite unutarnji poklopac počevši od jezička.
- Izvadite vodič iz unutarnjeg pakiranja i postavite ga na sterilnu površinu bez dlačica.

## **7.3 Otvaranje sterilnog pakiranja uređaja OPTIMIZER Smart**

OPTIMIZER Smart IPG isporučuje se u kutiji za skladištenje koja sadržava pakiranje dokumentacije i sterilno pakiranje sterilizirano etilen oksidom. Sterilno pakiranje sadržava vanjsko TYVEK/PET blister pakiranje s unutarnjim TYVEK/PET blisterom. Vizualno pregledajte pakiranje prije otvaranja radi postupka ugradnje. Obratite se zastupniku tvrtke Impulse Dynamics ako su pakiranje ili pečat oštećeni. Unutarnje blister pakiranje sadržava:

- Jedan (1) OPTIMIZER Smart IPG
- Jedan (1) Allen #2 moment ključ (11 oz-in = 77,68 mNm)
- Jedan (1) utikač

Otvorite kutiju za skladištenje izvan sterilnog polja i uklonite oblikovani umetak TYVEK/PET pakiranja. Kako biste otvorili sterilno pakiranje, postupite na sljedeći način:

- Počevši od priloženog jezička, odvojite TYVEK od vanjskog PET oblikovanog umetka, vodeći računa da ne dodirnete sterilno unutarnje pakiranje.
- Pridržavajući se stroge sterilne tehnike, unutarnji sterilni blister učinite dostupnim medicinskoj sestri u operacijskoj dvorani. Unutarnji TYVEK/PET spremnik može se ukloniti s vanjskog podloška pomoću kliješta koja se umeću u udubljenje pored oblikovanog jezička.
- Odvojite unutarnji poklopac počevši od jezička.
- Izvadite OPTIMIZER Smart IPG i dodatke.

## **7.4 Provjera postavljanja vodiča**

**Napomena:** Telemetrijska palica Programmer sustava OMNI II Programmer (s OMNI Smart Software) nije sterilna i ne može se sterilizirati. Telemetrijska palica sustava Programmer mora se staviti pod sterilni pokrov prije nego što se može unijeti u sterilno polje.

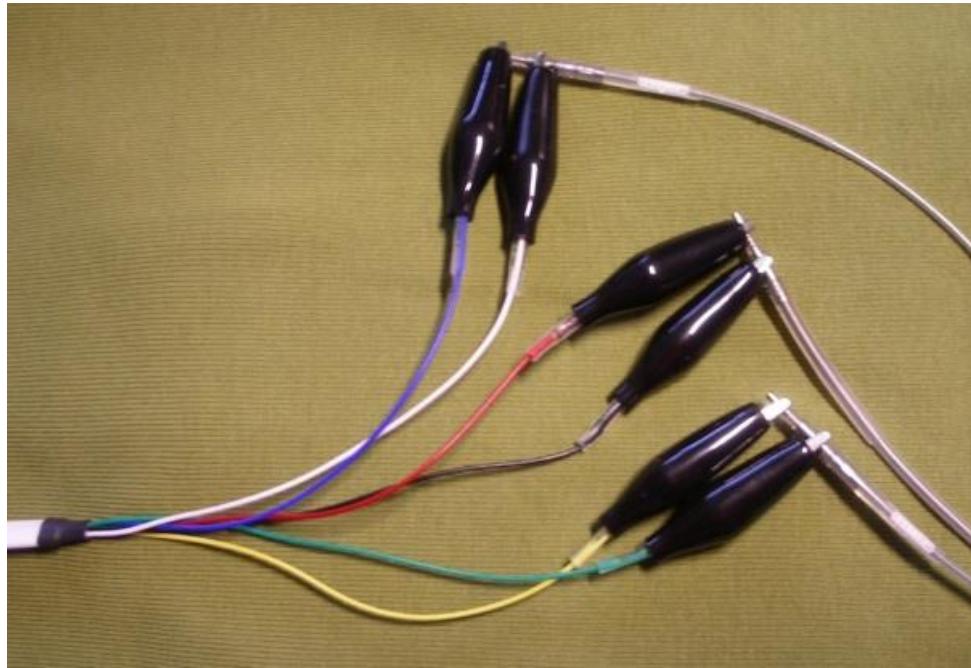
Postavite telemetrijsku palicu sustava Programmer iznad IPG-a. Zamolite osobu koja upravlja sustavom Programmer (izvan sterilnog polja) da izmjeri impedancije vodiča i provjeri odgovaraju li.

**Napomena:** Svako značajno odstupanje impedancije vodiča pri naknadnoj kontroli može biti znak pomaka vodiča ili indikacija drugog problema koji zahtijeva daljnje istraživanje.

### **7.4.1 Upotreba produžnog kabla vodiča i ispitnog uređaja OPTIMIZER**

- Strogom sterilnom tehnikom otvorite sterilno pakiranje produžnog kabla vodiča (LEC) i učinite ga dostupnim medicinskoj sestri u operacijskoj dvorani.
- Zamolite medicinsku sestru u operacijskoj dvorani / osobu u sterilnom polju da preda sivi LEMO spojni utikač pomoćnom tehničaru izvan sterilnog polja.

- LEMO utikač mora biti povezan s kabelom adaptera IS-1 ispitnog uređaja OPTIMIZER.
- Osoba unutar sterilnog polja mora spojiti aligatorske kopče LEC-a na ugrađene vodiče, koristeći se sljedećim opisom:
  - Spojite vodič koji je ugrađen kao „RV lead” (RV-vodič) na aligatorske kopče s CRVENOM (vrh) i CRNOM (prsten) oznakom.
  - Spojite vodič koji je ugrađen kao „LS lead” (LS-vodič) na aligatorske kopče sa ŽUTOM (vrh) i ZELENOM (prsten) oznakom.
  - Ako se namjerava upotrijebiti atrijski vodič, spojite vodič koji je ugrađen kao „RA lead” (RA-vodič) na aligatorske kopče s PLAVOM (vrh) i BIJELOM (prsten) bojom.



**Slika 3: Aligatorska kopča produžnog kabela vodiča spojena na vodiče**

- Pomoćni tehničar sada bi trebao moći ispitati ispitni uređaj OPTIMIZER i vidjeti markere svih ugrađenih vodiča (2 (3)).

**Napomena:** Konačna odluka o tome koji će se vodič označiti kao RV ili LS trebala bi se temeljiti na tome za koji je vodič opaženo da ranije detektira električni signal iz ventrikula. Općenito, RV-vodič trebao bi otkriti signal iz ventrikula prije LS-vodiča.

- Zamolite osobu koja upravlja sustavom Programmer (izvan sterilnog polja) da postavi telemetrijsku palicu sustava Programmer iznad ispitnog uređaja OPTIMIZER i ispita ga.
- Izmjerite vrijednosti detektiranja vodiča i provjerite jesu li odgovarajuće.

- Podesite vrijednosti detektiranja svakog vodiča dok se ne postigne dosljedno otkrivanje srčanih električnih signala, a zatim započnite terapiju modulacije srčane kontraktilnosti smanjenom amplitudom od 5,0 V.
- Izmjerite impedancije vodiča i provjerite jesu li unutar očekivanih vrijednosti.

**Napomena:** Svako značajno odstupanje u impedanciji vodiča ili vrijednostima detektiranja pri naknadnoj kontroli može biti znak pomaka vodiča ili indikacija drugog problema koji zahtijeva daljnje istraživanje.

- Pitajte pacijenta ima li ikakav osjet dok ispitni uređaj OPTIMIZER isporučuje terapiju modulacije srčane kontraktilnosti. Ako pacijent ne prijavi da ima bilo kakav osjet, povećajte amplitudu CCM™ signala na 7,5 V i ponovite provjeru osjeta.
- Ako pacijent ima osjećaj nelagode ili bilo koju drugu vrstu osjeta, identificirajte vodič koji to uzrokuje onemogućavanjem isporuke CCM™ signala na V kanal. Ako ovo nema učinka, ponovno omogućite V kanal, a onemogućite LS kanal. Ako je moguće, vodič koji uzrokuje osjete treba premjestiti kako bi se omogućila isporuka terapije modulacije srčane kontraktilnosti s maksimalnom amplitudom.
- Čim vodiči budu na svojim mjestima, LEC se može odvojiti od vodiča. Pričvrstite svaki vodič na odgovarajuću tiplu. Očistite tijelo vodiča sterilnom fiziološkom otopinom prije pričvršćivanja vodiča na tiplu. Pričvrstite tiplu s dvije neupijajuće ligature i lagano zategnite – **Ne zatežite previše.**

#### 7.4.2 Bez produžnog kabela vodiča

**Napomena:** Telemetrijska palica Programmer sustava OMNI II Programmer (s OMNI Smart Software) nije sterilna i ne može se sterilizirati. Telemetrijska palica sustava Programmer mora se staviti pod sterilni pokrov prije nego što se može unijeti u sterilno polje.

- Spojite ugrađene vodiče na OPTIMIZER Smart IPG (detalje pogledajte u odjeljku 7.5).
- Postavite telemetrijsku palicu sustava Programmer iznad IPG-a.

- Zamolite osobu koja upravlja sustavom Programmer (izvan sterilnog polja) da učini sljedeće.
  - Izmjerite vrijednosti detektiranja vodiča i provjerite jesu li odgovarajuće.
  - Podesite vrijednosti detektiranja svakog vodiča dok se ne postigne dosljedno otkrivanje srčanih električnih signala, a zatim započnite terapiju modulacije srčane kontraktilnosti smanjenom amplitudom od 5,0 V.
  - Izmjerite impedancije vodiča i provjerite jesu li unutar očekivanih vrijednosti.

**Napomena:** Svako značajno odstupanje u impedanciji vodiča ili vrijednostima detektiranja pri naknadnoj kontroli može biti znak pomaka vodiča ili indikacija drugog problema koji zahtijeva daljnje istraživanje.

- Pitajte pacijenta ima li ikakav osjet dok ispitni uređaj OPTIMIZER isporučuje terapiju modulacije srčane kontraktilnosti. Ako pacijent ne prijavi da ima bilo kakav osjet, povećajte amplitudu CCM™ signala na 7,5 V i ponovite provjeru osjeta.
- Ako pacijent ima osjećaj nelagode ili bilo koju drugu vrstu osjeta, identificirajte vodič koji to uzrokuje onemogućavanjem isporuke CCM™ signala na V kanal. Ako ovo nema učinka, ponovno omogućite V kanal, a onemogućite LS kanal. Ako je moguće, vodič koji uzrokuje osjete treba premjestiti kako bi se omogućila isporuka terapije modulacije srčane kontraktilnosti s maksimalnom amplitudom.
- Čim vodiči budu na svojim mjestima, pričvrstite svaki vodič na odgovarajuću tiplu. Očistite tijelo vodiča sterilnom fiziološkom otopinom prije pričvršćivanja vodiča na tiplu. Pričvrstite tiplu s dvije neupijajuće ligature i lagano zategnite – **Ne zatežite previše.**

## 7.5 Spajanje ugrađenih vodiča na OPTIMIZER Smart IPG

Važna razmatranja:

- Pri zatezanju ili otpuštanju vijaka za podešavanje, uvijek umetnite vrh moment ključa do kraja i u ravnini s vijkom za podešavanje. Ne umećite moment ključ u vijk za podešavanje pod kutom.
- Prije umetanja konektora vodiča IS-1-BI, vizualno provjerite da nijedan od vijaka za podešavanje ne strši unutar bloka konektora IPG-a (pogledajte shemu na IPG-u). Otpustite svaki vijak za podešavanje koji strši izvan zida unutar bloka konektora okretanjem Allen ključa u smjeru suprotnom od kazaljke na satu. Okrenite vijak za podešavanje tek toliko da njegov vrh ne strši unutar bloka konektora. Nemojte potpuno ukloniti vijak za podešavanje s bloka konektora.
- Strogo je zabranjeno umetanje bilo čega osim konektora ugradivih vodiča (ili utikača) u ulaz bloka terminala na IPG-u.

**Napomena:** Pod uvjetom da su konektori pravilno ugrađeni, sila zadržavanja konektora na terminalima najmanje je 10 N.

Utikače vodiča očistite sterilnom destiliranom vodom (ako upotrebljavate fiziološku otopinu, nakon toga obrišite utikače kirurškom spužvom) i do kraja umetnite svaki utikač u odgovarajući blok terminala na IPG-u. Vizualno provjerite jesu li muški krajevi utikača vodiča umetnuti dalje od odgovarajućih terminala za vrh vodiča.

**Napomena:** Prije pritezanja vijaka za podešavanje, osigurajte da je pin konektora svakog vodiča umetnut do kraja u odgovarajući blok terminala uređaja OPTIMIZER Smart IPG.

Pritegnite vijke za podešavanje sterilnim Allen moment ključem # 2 koji je uključen u IPG paket. Okrećite moment ključ u smjeru kazaljke na satu dok ne primijetite prepoznatljivi zvuk/osjećaj klika. Ova značajka sprječava prekomjerno zatezanje vijka za podešavanje. Pažljivo povucite potpornu zaštitu svakog vodiča kako biste bili sigurni da su vodiči dobro pričvršćeni u terminalima. Na kraju, zategnjite vijke za podešavanje koji osiguravaju kontakt između prstenova utikača odgovarajućih dijelova bloka terminala.

**Napomena:** Ako se atrijski vodič neće upotrijebiti s uređajem OPTIMIZER Smart IPG, umetnите utikač isporučen s pakiranjem uređaja OPTIMIZER Smart IPG u ulaz „A“ IPG-a i lagano zategnjite samo vijak za podešavanje prstena. Duljina utikača koja strši može se skratiti, ali preporučuje se ostaviti najmanje 1 cm duljine koja strši iz IPG-a kako bi se omogućilo buduće uklanjanje utikača ako bude potrebno spojiti vodič atrijskog detektiranja.

**Upozorenje:** NEMOJTE zategnuti vijak za podešavanje vrha ili može doći do oštećenja utikača!

**Napomena:** Alternativno, bilo koji komercijalno dostupni bipolarni utikač IS-1 može se upotrijebiti za priključivanje u atrijski ulaz uređaja OPTIMIZER Smart IPG.

## 7.6 Disekcija džepa za IPG

Tupi rez izravno iznad fascije poželjna je metoda za stvaranje džepa, koji bi trebao biti dovoljno velik da primi IPG i eventualne petlje dodatnog vodiča.

**Napomena:** Kako bi punjenje bilo moguće, pri disekciji džepa vodite računa da udaljenost između palice i uređaja OPTIMIZER Smart IPG ne smije biti veća od 4 cm (1,5 inča).

## 7.7 Umetanje uređaja OPTIMIZER Smart IPG i zatvaranje džepa

Umetnute OPTIMIZER Smart IPG u potkožni džep. Premda se OPTIMIZER Smart IPG, u teoriji, može ispitivati i puniti bez obzira na njegov položaj, najbolje je postaviti ga tako da su slova okrenuta naprijed kako bi se osigurala najbolja moguća veza između zavojnice za punjenje unutar bloka terminala i uređaja OPTIMIZER Mini Charger.

Za pravilno ispitivanje i punjenje uređaja preporučena maksimalna dubina implantata nije veća od 2,5 cm. Namotajte višak vodiča i stavite namotaje oko IPG-a ili u donji dio džepa ispod uređaja. Vodite računa da vodiči tvore samo blagu krivulju na mjestu na kojem izlaze iz bloka terminala IPG-a i da nisu izloženi povlačenju ili naprezanju. Pričvrstite IPG na fasciju šavom koji se ne apsorbira i zatvorite džep.

Potrebno je snimiti rendgenom nakon ugradnje uređaja kako bi se isključio pneumotoraks, čak i ako nema simptoma. Osim toga, ispravni rad uređaja trebalo bi provjeriti ispitivanjem uređaja, koje također može otkriti pomicanje vodiča. Nakon toga, pacijenti bi trebali primati standardnu postoperativnu njegu najmanje 24 sata prije otpusta. Upotreba narkotika za ublažavanje boli treba biti minimalna.

Opaska: Ako se pacijentu ugradi i ICD, potrebno je provesti ispitivanje interakcije s istodobnim uređajem (pogledajte Dodatak III).

## 8. EKSPLANTACIJA/ZAMJENA UREĐAJA

Prilikom otvaranja džepa IPG-a budite vrlo pažljivi kako se ne bi oštetili vodiči ugrađeni s uređajem OPTIMIZER Smart IPG. Nakon što se IPG izvadi iz džepa, vijci za podešavanje mogu se olabaviti sterilnim Allen ključem # 2. Držeći IPG u jednoj ruci, uhvatite svaki silikonski konektor vodiča između palca i kažiprsta. Pažljivo izvucite konektore vodiča iz terminala. Uhvatite utikače sterilnim jastučićem, što vam može olakšati povlačenje. Nikada nemojte povlačiti za samo tijelo vodiča. To bi moglo oštetiti vodiče i prouzročiti kvar.

### Napomena:

- Pri zatezanju ili otpuštanju vijka za podešavanje, uvijek umetnite vrh moment ključa do kraja i u ravnini s vijkom za podešavanje. Ne umećite moment ključ u vijak za podešavanje pod kutom.
- Prije umetanja konektora vodiča IS-1-BI, vizualno provjerite da nijedan od vijaka za podešavanje ne strši unutar bloka konektora IPG-a. Otpustite svaki vijak za podešavanje koji strši izvan zida unutar bloka konektora okretanjem Allen ključa u smjeru suprotnom od kazaljke na satu. Okrenite vijak za podešavanje tek toliko da njegov vrh ne strši unutar bloka konektora. Nemojte potpuno ukloniti vijak za podešavanje s bloka konektora.

Utikače vodiča očistite sterilnom destiliranom vodom (ako upotrebljavate fiziološku otopinu, nakon toga obrišite utikače kirurškom spužvom) i do kraja umetnite svaki utikač u odgovarajući blok terminala na uređaju OPTIMIZER Smart IPG. Vizualno provjerite jesu li vrhovi utikača vodiča umetnuti dalje od njihovih odgovarajućih terminala za vrh vodiča. Pritegnite vijke za podešavanje sterilnim moment ključem # 2 koji je uključen u pakiranje sustava OPTIMIZER Smart. Okrećite Allen ključ u smjeru kazaljke na satu sve dok jasno ne čujete i ne osjetite klikanje kojim se ograničava prekomjerni zakretni moment na vijku za podešavanje. Pažljivo povucite potpornu zaštitu svakog vodiča kako biste bili sigurni da su vodiči dobro pričvršćeni u terminalima. Na kraju, zategnjite vijke za podešavanje koji osiguravaju kontakt između prstenova utikača odgovarajućih dijelova bloka terminala.

Prilikom zamjene uređaja OPTIMIZER Smart IPG obavezno vizualno provjerite je li izolacija vodiča netaknuta. Impedancije i pragovi detektiranja trebaju se također procijeniti PSA-om (analizatorom elektrostimulatora).

Kada se OPTIMIZER Smart IPG eksplantira i ne zamjenjuje, preostali ugrađeni vodiči moraju se zatvoriti nakon što se odspoe od IPG-a.

Sve eksplantirane uređaje OPTIMIZER Smart IPG treba vratiti u Impulse Dynamics na testiranje i analizu, što može pružiti dragocjene informacije o tome kako dodatno poboljšati kvalitetu i pouzdanost uređaja.

**Upozorenje:** Nikada ne spaljujte OPTIMIZER Smart IPG. IPG se mora eksplantirati prije kremiranja preminulog pacijenta.

**Upozorenje:** Ugradivi dijelovi ne smiju se ponovno upotrebljavati ako su prethodno bili ugrađeni drugom pacijentu.

## 9. OPTIMIZER SMART IPG: FUNKCIJE I OPCIJE PROGRAMIRANJA

### 9.1 Načini rada

Ugradivi OPTIMIZER Smart IPG ima tri načina rada:

- Standby (OOO) (U pripravnosti (OOO)): Uređaj je u pripravnosti; ne detektiraju se nikakvi događaji i ne isporučuju se vlakovi CCM™ signala.
- Active ODO-LS-CCM (Aktivno ODO-LS-CCM): Uređaj detektira atrijske, ventrikularne i LS događaje i može isporučivati CCM™ signal.
- Active OVO-LS-CCM (Aktivno OVO-LS-CCM): Uređaj detektira ventrikularne i LS događaje i može isporučivati CCM™ signal bez potrebe za otkrivanjem događaja atrijske detekcije.

### 9.2 Status CCM Off (CCM isključeno)

Pod određenim uvjetima koji su navedeni u nastavku, OPTIMIZER Smart IPG postavlja se na poseban status „Off“ (Isključeno):

- **Permanent Off** (Trajno isključeno): U tom statusu OPTIMIZER Smart IPG ne isporučuje CCM™ signale, iako detektira i klasificira srčane događaje. Ovaj se status može promijeniti samo upotrebom aplikacije OMNI Smart Programmer za reprogramiranje uređaja OPTIMIZER Smart IPG pod nadzorom liječnika. Pacijent ili liječnik mogu prisilno poslati OPTIMIZER Smart IPG u **Permanent Off** (Trajno isključeno) stanje postavljajući magnet preko mjesta ugradnje sustava OPTIMIZER Smart IPG i držeći ga u neposrednoj blizini uređaja najmanje dva srčana ciklusa (2 – 3 sekunde).

**Napomena:** Ovaj status **Permanent Off** (Trajno isključeno) održava se čak i kada se magnet ukloni s mjesta ugradnje.

- **DOWN** (DEAKTIVIRANO): U tom statusu OPTIMIZER Smart IPG ne isporučuje CCM™ signale i ne može detektirati srčane događaje. Promjena tog statusa može se postići samo resetiranjem uređaja OPTIMIZER Smart IPG pomoću aplikacije OMNI Smart Programmer pod nadzorom liječnika. U malo vjerojatnom slučaju nedosljednog rada logičkih sklopova sustava, OPTIMIZER Smart IPG automatski će prepostaviti status „**DOWN**“ (DEAKTIVIRANO).

## 9.3 A/V detekcija

Putem vodiča ugrađenih u srce, OPTIMIZER Smart IPG može detektirati, otkriti i analizirati aktivnost u obliku električnih signala koje generira srce, primjerice, događaje električne depolarizacije koji se događaju tijekom srčanog ciklusa. Upravljačka jedinica i sklopovi za generiranje signala uređaja OPTIMIZER Smart IPG programirani su da primaju signale koje otkrivaju elektrode i sklopovi detekcije i, na temelju otkrivenog signala, analiziraju njihova svojstva (uključujući, primjerice, magnitudu i vremenski raspored) i da određuju treba li ili ne aktivirati isporuku CCM™ signala, kao i kada isporučiti CCM™ signal.

**Napomena:** Postavke atrijskog (A) parametra aktivne su samo kada je OPTIMIZER Smart IPG u načinu rada Active ODO-LS-CCM.

### 9.3.1 A/V vodiči detekcije

Događaji desnog srca otkrivaju se pomoću dva vodiča detekcije:

- **A lead** (A-vodič): s položajem u desnom atriju (A)
- **V lead** (V-vodič): s položajem u desnom ventrikulu (V)

### 9.3.2 Parametri A/V detekcije

A i V polaritet i senzitivnost parametri su koji određuju kako će se detektirati događaji desnog srca.

- **Sensitivity** (Senzitivnost): Pomoću aplikacije OMNI Smart Programmer atrijska senzitivnost može se postaviti na bilo koju od 13 vrijednosti između 0,1 mV i 5,0 mV, a ventrikularna senzitivnost na bilo koju od 18 vrijednosti između 0,1 mV i 10,0 mV.

**Napomena:** Kada je OPTIMIZER Smart IPG u načinu rada Active OVO-LS-CCM, minimalna dopuštena postavka za ventrikularnu senzitivnost je 1,0 mV.

- **Polaritet:** Za konfiguiranje A i V senzitivnosti, OPTIMIZER Smart IPG pruža sljedeće opcije:
  - **Bipolar** (Bipolarno): Detektira se signal između „vrha“ (distalna elektroda) vodiča i „prstena“ (proksimalna elektroda) bipolarnog vodiča.
  - **Unipolar** (Unipolarno): Detektira se signal između vrha vodiča (distalna elektroda) i kućišta uređaja OPTIMIZER Smart IPG.

### 9.3.3 Refraktorno razdoblje

Refraktorno razdoblje je vremenski interval kada OPTIMIZER Smart IPG ne otkriva ulazne događaje. Refraktorno razdoblje primjenjuje se na detektiranje desnog srca:

- **Refractory** (Refraktorno): Signali detektirani u tom razdoblju nakon atrijskog ili ventrikularnog događaja ne registriraju se kao atrijski ili ventrikularni događaji. Pomoću aplikacije OMNI Smart Programmer, A/V refraktorno razdoblje može se postaviti na vrijednosti između 148 ms i 453 ms, u koracima od 8 ms.

## 9.4 Opcije isporuke CCM™ signala

Ugradivi OPTIMIZER Smart IPG ima tri opcije planiranja isporuke CCM™ signala:

- **CCM OFF** (CCM ISKLJUČENO): Nema isporuke CCM™ signala
- **Timed** (S vremenskim rasporedom): Uređaj je programiran za isporuku terapije modulacije srčane kontraktilnosti u vremenskom okviru između vremena početka (zadano: 0:00) i vremena završetka (zadano: 23:59) za trajanje koje određuje „ON Time” (Vrijeme aktivacije) (zadano: 1 h) i pauziranje za količinu vremena koju određuje „OFF Time” (Vrijeme deaktivacije) (zadano: 2 h 25 min). Zadane postavke za isporuku terapije modulacije srčane kontraktilnosti su 7 sati dnevno.

**Napomena:** Faza ON (AKTIVACIJA) započinje nakon svakog postupka punjenja. Mjerač vremena nastavit će s normalnim programom sljedeće ponoći.

- **Continuous** (Trajno): Trajna isporuka CCM™ signala (samo u svrhe ispitivanja).

## 9.5 Isporuka CCM™ signala

Ovaj odjeljak opisuje kako ugradivi OPTIMIZER Smart IPG isporučuje CCM™ signale u srce.

### 9.5.1 Kanali

CCM™ signali mogu se isporučiti putem jednog od sljedećih kanala ili putem kombinacije tih kanala:

- **V-vodič**
- **LS-vodič**

### 9.5.2 Parametri CCM™ signala

CCM™ signal je impulsni vlak koji sadržava programabilni broj uzastopnih impulsa, svaki s dvije faze suprotnog polariteta i programabilnog trajanja.

- **Number of Pulses** (Broj impulsa): Pomoću aplikacije OMNI Smart Programmer broj impulsa može se postaviti na 1, 2 ili 3.
- **Delay** (Kašnjenje): Isporuku CCM™ signala okida LS događaj (lokalne detekcije). Parametar kašnjenja (interval spajanja) vremenski je interval između početka okidajućeg događaja lokalne detekcije i pokretanja isporuke impulsnog vlaka CCM™ signala. Pomoću aplikacije OMNI Smart Programmer, parametar kašnjenja može se postaviti na vrijednosti između 3 ms i 140 ms, u koracima od 1 ms.

**Napomena:** Kada je OPTIMIZER Smart IPG u načinu rada Active OVO-LS-CCM, maksimalna dopuštena postavka za ovaj parametar je 45 ms.

- **Amplitude** (Amplituda): Ovo je inicijalni napon CCM™ signala. Pomoću aplikacije OMNI Smart Programmer amplituda se može postaviti na vrijednosti između 4,0 V i 7,5 V, u koracima od 0,5 V.
- **Phase Duration** (Trajanje faze): Trajanje faze impulsa koji sadržavaju CCM™ signal može se programirati pomoću aplikacije OMNI Smart Programmer na jednu od četiri moguće vrijednosti između 5,14 ms i 6,60 ms. Trajanje obje faze automatski se postavlja na iste vrijednosti.
- **Phase Polarity** (Polaritet faze): Polaritet faze impulsa koji čine CCM™ signal može se programirati pomoću aplikacije OMNI Smart Programmer na „Positive” (Positivni) ili „Negative” (Negativni). Kada se polaritet za PHASE 1 (FAZA 1) postavi na jednu vrijednost, polaritet za PHASE 2 (FAZA 2) automatski se postavi na suprotnu vrijednost.

### 9.5.3 Faza uravnoteženja

Isporuka svakog impulsnog vlaka CCM™ signala dovršava se fazom uravnoteženja koja ispušta svu preostalu polarizaciju na sučelju elektrode/tkiva. Uravnoteženje se postiže kratkim spajanjem kanala koji se upotrebljavaju za isporuku CCM™ signala tijekom razdoblja od 40 ms.

#### 9.5.4 Interakcija parametara

Kako bi se izbjegla otkrivanja lažnih događaja, CCM™ signal mora biti isporučen u cijelosti unutar desnog atrijskog i desnog ventrikularnog refraktornog razdoblja. Prije kraja ovih refraktornih razdoblja aktivira se prozor šuma od 86 ms radi otkrivanja vanjskih smetnji. Stoga se isporuka CCM™ signala mora dovršiti prije nego što se otvori prozor šuma. To se postiže sa sljedećim ograničenjem:

- *Zbroj vrijednosti Alert Start (Pokretanje upozorenja), Alert Width (Širina upozorenja), CCM Delay (Kašnjenje CCM signala) i CCM Train Total Duration (Ukupno trajanje vlaka CCM signala) mora biti manji od manje od sljedeće dvije vrijednosti: desno atrijsko refraktorno razdoblje, desno ventrikularno refraktorno razdoblje minus 86 ms.*

Ako se V kanal upotrebljava za isporuku CCM™ signala, faza uravnoteženja također treba završiti prije pokretanja prozora šuma. To se može jamčiti sljedećim ograničenjem:

- *Ako se V kanal upotrebljava za isporuku CCM™ signala, zbroj vrijednosti Alert Start (Pokretanje upozorenja), Alert Width (Širina upozorenja), CCM Delay (Kašnjenje CCM signala), CCM™ Train Total Duration (Ukupno trajanje vlaka CCM™ signala) i Balancing Phase (Faza uravnoteženja) (40 ms) mora biti manji od manje od sljedeće dvije vrijednosti: desno atrijsko refraktorno razdoblje, desno ventrikularno refraktorno razdoblje minus 86 ms.*

Vrijeme Alert Start (Pokretanje upozorenja) odnosi se na desni ventrikularni događaj. Prema tome, ako je vrijednost Alert Start (Pokretanje upozorenja) negativna i ako se tijekom AV intervala otkrije LS događaj, morat će se dogoditi i otkriti desni ventrikularni događaj prije nego što uređaj može utvrditi je li događaj upao u prozor upozorenja. Time se podrazumijeva da OPTIMIZER Smart IPG ne može isporučiti CCM™ signal prije nego se dogodi desni ventrikularni događaj. To se potvrđuje sljedećim ograničenjem:

- *Zbroj vrijednosti Alert Start (Pokretanje upozorenja) i CCM Delay (Kašnjenje CCM signala) mora biti jednak ili veći od 3 ms*

### 9.6 Parametri CCM™ Inhibit (Inhibicija CCM™ signala)

Analiziranjem vlaka detektiranih srčanih događaja na temelju njihove sukcesije i vremenskog poretka, OPTIMIZER Smart IPG za svaku srčanu radnju „odlučuje“ hoće li isporučiti CCM™ signale ili ne.

#### 9.6.1 Broj otkucaja za inhibiciju CCM™ signala

Za razdoblje u kojem je inhibirana isporuka CCM™ signala moguće je programirati broj otkucaja za koji će se isporuka CCM™ signala i dalje inhibirati nakon početnog događaja inhibicije. Pomoću aplikacije OMNI Smart Programmer ukupan broj inhibiranih otkucaja može se postaviti na bilo koju vrijednost između 1 i 16. To znači da se isporuka CCM™ signala može inhibirati od nule do dodatnih 15 otkucaja nakon otkucaja koji je uzrokovao početni događaj inhibicije.

Napominjemo da se ovaj broj inhibiranih ciklusa odnosi na najaktualniji događaj koji dovodi do inhibicije signala, tj. novo stanje inhibiranja koje se javlja u razdoblju već inhibirane isporuke CCM™ signala započet će novo razdoblje inhibicije.

### 9.6.2 Stanja koja uzrokuju inhibiciju

OPTIMIZER Smart IPG detektira i otkriva sljedeće događaje dok je u statusu **Active** (Aktivno). Ti se događaji također unose u skup statističkih podataka i odnose se na odašiljane događaje markera. Kad je isporuka vlaka CCM™ signala uključena, takvi događaji inhibiraju isporuku CCM™ signala.

- **Short AV** (Kratko AV): Intervali između atrijskog i ventrikularnog događaja smatraju se „kratkim AV” ako padnu ispod programiranog praga. Pomoću aplikacije OMNI Smart Programmer, prag kratkog AV kašnjenja može se postaviti na jednu od 49 mogućih vrijednosti između 23 ms i 398 ms. Isporuka CCM™ signala *uvijek se inhibira* ako se otkrije stanje kratkog AV kašnjenja.

**Napomena:** Ovaj je parametar aktivan samo kada je OPTIMIZER Smart IPG u načinu rada Active ODO-LS-CCM.

- **Long AV** (Produljeno AV): Intervali između atrijskog i ventrikularnog događaja smatraju se „produljenim AV” ako premaše programirani prag. Pomoću aplikacije OMNI Smart Programmer, prag produljenog AV kašnjenja može se postaviti na jednu od 49 mogućih vrijednosti između 23 ms i 398 ms. Isporuka CCM™ signala *uvijek se inhibira* ako se otkrije stanje produljenog AV kašnjenja.

**Napomena:** Ovaj je parametar aktivan samo kada je OPTIMIZER Smart IPG u načinu rada Active ODO-LS-CCM.

- **Atrial Tachycardia** (Atrijska tahikardija): Svaka atrijska frekvencija koja prelazi određeni prag smatra se atrijskom tahikardijom. Pomoću aplikacije OMNI Smart Programmer, prag atrijske tahikardije može se postaviti na jednu od 51 moguće vrijednosti između 62 otk/min i 179 otk/min. Isporuka CCM™ signala *uvijek se inhibira* ako se otkrije stanje atrijske tahikardije.

**Napomena:** Ovaj je parametar aktivan samo kada je OPTIMIZER Smart IPG u načinu rada Active ODO-LS-CCM.

- **Premature Ventricular Contractions** (Prijevremene ventrikularne kontrakcije) (PVC): Detektirani desni ventrikularni događaj smatra se PVC-om ako mu je prethodio drugi desni ventrikularni događaj bez umetnutog događaja atrijske detekcije. Isporuka CCM™ signala *inhibira se svaki put* kad se otkrije stanje PVC-a.

**Napomena:** Ovaj je parametar aktivan samo kada je OPTIMIZER Smart IPG u načinu rada Active ODO-LS-CCM.

- **LS Out of Alert** (LS bez upozorenja): Događaj lokalne detekcije otkriven nakon što završetak prozora Local Sense Alert (Upozorenje lokalne detekcije) okida stanje LS Out of Alert (LS bez upozorenja). Prozor Local Sense Alert (Upozorenje lokalne detekcije) je vremenski interval tijekom kojeg počeci valjanih LS događaja okidaju isporuku CCM™ signala. Kako se to programira, detaljno je opisano u Odjeljku 9.8.1.
- **Ventricular Tachycardia** (Ventrikularna tahikardija) (VT): Svaka ventrikularna frekvencija koja prelazi određeni prag smatra se ventrikularnom tahikardijom. Pomoću aplikacije OMNI Smart Programmer, prag ventrikularne tahikardije može se postaviti na jednu od 19 mogućih vrijednosti između 62 otk/min i 110 otk/min. Isporuka CCM™ signala *uvijek se inhibira* ako se otkrije stanje ventrikularne tahikardije.

**Napomena:** Ovaj je parametar aktivan samo kada je OPTIMIZER Smart IPG u načinu rada Active OVO-LS-CCM.

- **Atrial and ventricular noise** (Atrijski i ventrikularni šum): Unatoč raznim metodama za otkrivanje i filtriranje šumnih signala koje su primjenjene na uređaju OPTIMIZER Smart IPG, šum iz snažnih elektromagnetskih izvora (npr. prijenosnih telefona, radijskih odašiljača itd.) kao i šum od fizioloških događaja (npr. miopotencijali itd.) mogu ometati otkrivanje srčanih događaja.

Svaki put kad se na atrijskom ili ventrikularnom kanalu otkriju signali više frekvencije (više od 11,6 Hz), upravljačka logika uređaja OPTIMIZER Smart IPG prepostavlja prisutnost šuma i proglašava stanje A/V Noise (A/V šum). Isporuka CCM™ signala *uvijek se inhibira* ako se otkrije atrijski ili ventrikularni šum.

## 9.7 Lokalna detekcija

Lokalna električna aktivnost miokarda ventrikula otkriva se putem vodiča lokalne detekcije (LS). Senzitivnost LS kanala može se postaviti pomoću aplikacije OMNI Smart Programmer na jednu od 18 vrijednosti između 0,1 mV i 10,0 mV.

**Napomena:** Kada je OPTIMIZER Smart IPG u načinu rada Active OVO-LS-CCM, minimalna dopuštena postavka za ovaj parametar je 1,0 mV.

## 9.8 Okidanje CCM™ signala temeljem događaja lokalne detekcije

Isporuka vlakova CCM™ signala sinkronizira se s unutarnjom električnom aktivnošću miokarda u blizini elektrode lokalne detekcije (LS). LS kanal konfiguriran je da detektira električnu aktivnost malog, lokaliziranog područja srca (u blizini mjesta postavljanje LS elektrode). Kao odgovor na tu detektiranu aktivnost, OPTIMIZER Smart IPG procjenjuje električni signal miokarda kako bi utvrdio ispunjava li kriterije definirane skupom parametarskih vrijednosti LS-a programiranih u uređaj. Ako su kriteriji ispunjeni, uređaj isporučuje stimulans CCM™ signala. Vremenski raspored signala otkrivenog kroz LS kanal unutar srčanog ciklusa, posebice s obzirom na R-val, glavni je kriterij za uređaj OPTIMIZER Smart IPG da klasificira ciklus kao normalan ili nenormalan. CCM™ signali *ne isporučuju* se tijekom ciklusa koji su klasificirani kao nenormalni.

Pod uvjetom da isporuka CCM™ signala nije zabranjena otkrivanjem događaja lokalne detekcije koji nije usklađen s prozorom upozorenja, OPTIMIZER Smart IPG može isporučivati CCM™ impulse tisućama otkucaja srca tijekom dana. Primjerice, može isporučiti CCM™ signale za nekoliko tisuća otkucaja od 50.000 uzastopnih otkucaja.

### 9.8.1 Prozor Local Sense Alert (Upozorenje lokalne detekcije)

Kada interna logika uređaja otkrije ventrikularne događaje koji odgovaraju srčanim ciklusima koji nisu klasificirani kao nenormalni zbog šuma, atrijske tahikardije ili sumnje na PVC, otvorit će se prozor Local Sense Alert (Prozor upozorenja lokalne detekcije). Prozor upozorenja može biti unutar AV intervala, unutar VA intervala ili djelomično unutar AV i djelomično unutar VA intervala.

Prvi događaj otkriven u prozoru služi kao okidač za isporuku CCM™ signala.

Valjani događaji lokalne detekcije otkriveni izvan prozora upozorenja smatraju se PVC-ima i inhibiraju isporuku CCM™ signala za programabilni broj ciklusa. Inhibirajući događaji lokalne detekcije mogu se otkriti čak i između okidačkog događaja lokalne detekcije i pokretanja odgovarajućeg CCM™ signala, koji u ovom slučaju neće biti isporučen.

Prozor Local Sense Alert (Upozorenje lokalne detekcije) je interval tijekom kojeg su početni valjani LS događaji upotrijebljeni za okidanje isporuke CCM™ signala.

Položaj u vremenu ovog prozora određuju dva programabilna parametra:

- **Alert Start** (Pokretanje upozorenja): Započinje desnim ventrikularnim događajem. Pomoću aplikacije OMNI Smart Programmer, Alert Start (Pokretanje upozorenja) može se postaviti na vrijednosti između -100 ms i 100 ms, u koracima od 2 ms. Napominjemo da prozor upozorenja započinje unutar AV intervala ako je ta vrijednost negativna.
- **Alert Width** (Širina upozorenja): Ekvivalentna trajanju prozora upozorenja. Pomoću aplikacije OMNI Smart Programmer, Alert Width (Širina upozorenja) može se postaviti na vrijednosti između 1 ms i 40 ms, u koracima od 1 ms. Ako je zbroj vrijednosti **Alert Start** (Pokretanje upozorenja) i **Alert Width** (Širina upozorenja) negativan, prozor upozorenja završava unutar AV intervala.

**Napomena:** Kada je OPTIMIZER Smart IPG u načinu rada Active OVO-LS-CCM, maksimalna dopuštena postavka za ovaj parametar je 30 ms.

Početak prvog događaja otkrivenog u ovom prozoru upotrebljava se za okidanje isporuke CCM™ signala. Kada se događaj otkrije, Prozor Local Sense Alert (Upozorenje lokalne detekcije) odmah se zatvara. Svi događaji lokalne detekcije otkriveni nakon zatvaranja prozora smatraju se da leže izvan prozora upozorenja i vode na **LS Out of Alert Status** (Status LS bez upozorenja).

Ako se događaj lokalne detekcije otkrije izvan prozora upozorenja, isporuka CCM™ signala *uvijek se inhibira*.

### 9.8.2 Refraktorna razdoblja lokalne detekcije

Izuvez događaja koji nastaju tijekom refraktornih razdoblja lokalne detekcije, svaki događaj otkriven putem LS kanala smatra se valjanim događajem lokalne detekcije.

Refraktorna razdoblja lokalne detekcije obuhvaćaju:

- **Pre A Refractory Period** (Pre-A refraktorno razdoblje): Završava atrijskim događajem. Pomoću aplikacije OMNI Smart Programmer, trajanje se može postaviti na vrijednosti između 0 ms i 55 ms, u koracima od 5 ms.  
**Napomena:** Ovaj je parametar aktivan samo kada je OPTIMIZER Smart IPG u načinu rada Active ODO-LS-CCM.
- **Post A Refractory Period** (Post-A refraktorno razdoblje): Započinje atrijskim događajem. Pomoću aplikacije OMNI Smart Programmer trajanje se može postaviti na vrijednosti između 0 ms i 55 ms, u koracima od 5 ms.  
**Napomena:** Ovaj je parametar aktivan samo kada je OPTIMIZER Smart IPG u načinu rada Active ODO-LS-CCM.
- **Pre V Refractory Period** (Pre-V refraktorno razdoblje): Završava ventrikularnim događajem. Pomoću aplikacije OMNI Smart Programmer, trajanje se može postaviti na vrijednosti između 0 ms i 55 ms, u koracima od 5 ms.
- **Post V Refractory Period** (Post-V refraktorno razdoblje): Započinje ventrikularnim događajem. Pomoću aplikacije OMNI Smart Programmer, trajanje se može postaviti na vrijednosti između 0 ms i 39 ms, u koracima od 1 ms.
- **Post LS Refractory Period** (Post-LS refraktorno razdoblje): Započinje valjanim LS događajem. Pomoću aplikacije OMNI Smart Programmer, trajanje se može postaviti na jednu od 56 mogućih vrijednosti između 15 ms i 250 ms.
- **Post CCM™ Refractory Period** (Post-CCM™ refraktorno razdoblje): Započinje pokretanjem vlaka CCM™ signala, a završava završetkom desnog ventrikularnog refraktornog razdoblja (**Right V Refractory Period**).

### 9.8.3 Opaske

Ako su pre- i post-ventrikularna LS refraktorna razdoblja unutar prozora Local Sense Alert (Upozorenje lokalne detekcije) (tj. ako je pokretanje upozorenja negativno, a zbroj pokretanja i širine upozorenja dulji od post-ventrikularnog refraktornog razdoblja), samo događaji lokalne detekcije koji padaju u prozor upozorenja i izvan ventrikularnih LS refraktornih razdoblja okidat će isporuku CCM™ signala.

Ako se otkrije događaj lokalne detekcije nakon zatvaranja prozora, a prije nego što započne isporuka vlaka CCM™ signala, smatra se da je novi događaj izvan prozora upozorenja, a isporuka CCM™ signala bit će inhibirana.

U načinu rada Active ODO-LS-CCM prozor Local Sense Alert (Upozorenje lokalne detekcije) ne može započeti prije atrijskog događaja. Dakle, ako se pokretanje upozorenja dogodi prije završetka post-atrjiskog refraktornog razdoblja (pokretanje upozorenja je negativno, a AV interval minus post-atrjisko refraktorno razdoblje manje je od apsolutne vrijednosti pokretanja upozorenja), prozor Local Sense Alert (Upozorenje lokalne detekcije) započet će po završetku post-atrjiskog refraktornog razdoblja.

#### **9.8.4 Interakcija parametara**

Signali lokalne detekcije ignoriraju se tijekom refraktornog razdoblja lokalne detekcije. Dakle, aplikacija OMNI Smart Programmer neće dopustiti *pokretanje ili zaustavljanje prozora upozorenja unutar pre- i ili post-ventrikularnog refraktornog razdoblja*.

## **10. SERVIS I JAMSTVO**

U slučaju potrebne hitne pomoći, Impulse Dynamics raspolaže profesionalnim tehničkim osobljem koje dežura non-stop. Ako vam je potrebna pomoć, obratite se lokalnom zastupniku tvrtke Impulse Dynamics.

### **10.1 Informacije o ograničenom jamstvu**

Impulse Dynamics jamči da će svi uređaji IPG (uključujući odgovarajući firmver i softver) biti bez nedostataka u izradi i materijalima tijekom razdoblja od 24 mjeseca nakon inicijalne ugradnje uređaja IPG, osim ako je prema važećem zakonu potrebno dulje razdoblje („Jamstveno razdoblje“).

Ako se čini da je bilo koji IPG ili njegov dio oštećen u izradi ili materijalima ili nije sukladan važećim specifikacijama, Impulse Dynamics mora ili zamijeniti neispravne ili nesukladne ugradive dijelove ili popraviti ili zamijeniti neispravne ili nesukladne neugradive komponente. Jamstveno razdoblje za zamijenjeni ili popravljeni IPG mora biti preostalo vrijeme u izvornom jamstvenom razdoblju ili devet mjeseci od isporuke popravljenog ili zamijenjenog IPG-a, ovisno o tome što je dulje.

Prema ovom jamstvu, Impulse Dynamics nije odgovoran ako testovi i analize otkriju da navodni nedostatak ili nesukladnost IPG-a nisu prisutni ili su uzrokovani nepravilnom upotrebom, zanemarivanjem, nepravilnom ugradnjom ili naknadnim, neovlaštenim pokušajima popravka od strane korisnika ili nesrećom, požarom, gromom ili drugim opasnostima.

### **10.2 Obvezno punjenje baterije**

Punjiva baterija u uređaju OPTIMIZER Smart IPG dizajnirana je za pružanje optimalnih performansi ako se potpuno napuni na tjednoj bazi. Premda je, ako se rijetko događa, prihvatljivo da između ciklusa potpunog punjenja prođe više od jednog tjedna, obavezne su redovite tjedne sesije punjenja kako bi se spriječilo propadanje baterije, koje bi u konačnici smanjilo trajnost uređaja.

## DODATAK I

Kao pogodnost za korisnika, sljedeći pregled pruža kratki sažetak svojstava uređaja OPTIMIZER Smart IPG. Neki od tih podataka nalaze se i u tekstuallnom obliku u priručniku.

### Fizička svojstva

|  |   |
|--|---|
| Model  | OPTIMIZER Smart IPG                           |
| Visina (mm)  | 69,4 ± 2,0                                    |
| Širina (mm)  | 47,5 ± 0,5                                    |
| Debljina (mm)  | 11,5 ± 0,5                                    |
| Obujam (cm <sup>3</sup> )                              | 30,5 ± 0,5                                    |
| Masa (g)   | 46 ± 3,0                                      |
| Površina izloženog metalnog kućišta (cm <sup>2</sup> ) | 58,1  |
| ID radioneopropusnosti                                 | <b>ID OS y<sup>1</sup></b>                    |
| Materijali u kontaktu s ljudskim tkivom                | titanij<br>epoksidna smola<br>silikonska guma |
| Konektori vodiča                                       | 3,2 mm; IS-1/VS-1                             |

<sup>1</sup>Šifra proizvođača označava Impulse Dynamics; šifra modela za OPTIMIZER je „OS”; y odgovara šifri godine: A za 2015., B za 2016., C za 2017., D za 2018. itd...

### Baterija

|   |                         |
|---|-------------------------|
| Model i vrsta prema IEC-u   | QL02001, punjiva        |
| Proizvođač  | Quallion                |
| Kemijski sastav   | Litij-ionska            |
| Indikator prazne baterije   | 3,3 V                   |
| Radno trajanje baterije   | >15 godina <sup>1</sup> |
| Približni kapacitet nakon punjenja na osnovu indikatora prazne baterije (LBI) | 200 mAh                 |

<sup>1</sup> Zamjena je indicirana čim IPG više ne može održavati isporuku CCM terapije punih tjedan dana s rutinskim tjednim punjenjem.

## Tekuća potrošnja

| Način rada                          | Tekuća potrošnja              |
|-------------------------------------|-------------------------------|
| OOO                                 | Manje od 40 µA                |
| ODO-LS - CCM OFF<br>(CCM ISKLJUČEN) | Manje od 45 µA                |
| ODO-LS - CCM ON<br>(CCM UKLJUČEN)   | Manje od 1200 µA <sup>1</sup> |

<sup>1</sup>Tekuća potrošnja uređaja OPTIMIZER Smart IPG jako ovisi o energiji koju isporučuje impulsni vlak CCM™ signala.

## Sigurni način rada

| Način rada                        | Opis  |
|-----------------------------------|---|
| Način rada DOWN<br>(DEAKTIVIRANO) | Kad uređaj nađe na stanja za koja se smatra da su uzrokovana neispravnim sklopovima ili softverom uređaja, prebacit će se u način rada DOWN (DEAKTIVIRANO). U načinu rada DOWN (DEAKTIVIRANO) uređaj je potpuno neaktiviran; CCM™ signali se ne isporučuju i ne detektiraju se srčani događaji. Kako bi se uređaj izbacio iz ovog načina rada, mora se izvršiti resetiranje uređaja pod nadzorom liječnika. |

## Programabilni parametri

### NAČINI RADA

| Način rada | Svojstva  |
|------------|---|
| OOO        | Način rada Standby (U pripravnosti): ne detektiraju se nikakvi događaji i ne isporučuju se vlakovi CCM™ signala.  |
| ODO-LS-CCM | Aktivni način rada u kojem uređaj detektira atrijske, ventrikularne i LS događaje i može isporučivati CCM™ signal.  |
| OVO-LS-CCM | Aktivni način rada u kojem uređaj detektira ventrikularne i LS događaje i može isporučivati CCM™ signal bez potrebe za otkrivanjem događaja atrijske detekcije. |

### PARAMETRI A/V DETEKCIJE

| Naziv parametra  | Vrijednosti                                 |
|--|---|
| Atrium sense amplifier sensitivity<br>(Senzitivnost pojačala atrijske detekcije)         | 13 mogućih od 0,1 mV do 5,0 mV <sup>1</sup> |
| Ventricle sense amplifier sensitivity<br>(Senzitivnost pojačala ventrikularne detekcije) | 18 mogućih od 0,1 mV do 10,0 mV             |
| Atrium sensing polarity (Polaritet atrijskog detektiranja) <sup>1</sup>                  | Unipolarno, bipolarno                       |

## PARAMETRI A/V DETEKCIJE

|  |  |
|--|--|
| Ventricle sensing polarity<br>(Polaritet ventrikularnog detektiranja)  | Unipolarno, bipolarno                  |
| Atrium refractory period (Atrijsko refraktorno razdoblje) <sup>1</sup> | Od 148 ms do 453 ms u koracima od 8 ms |
| Ventricle refractory period (Ventrikularno refraktorno razdoblje)      | Od 148 ms do 453 ms u koracima od 8 ms |

<sup>1</sup>: Aktivno samo kada je OPTIMIZER Smart IPG u načinu rada Active ODO-LS-CCM.

## PARAMETRI IMPULSNOG VLAKA CCM™ SIGNALA

| Naziv parametara                                      | Vrijednosti  |   |
|---|--|---|
| Način rada CCM-a                                      | CCM OFF (CCM ISKLJUČENO)                           | Nije omogućen nijedan impulsni vlak   |
|   | Timed (S vremenskim rasporedom)                    | Kako je definirano parametarskim vrijednostima programiranim na kartici CCM Scheduling (Planiranje CCM signala) |
|   | Continuous (Trajno)                                | Impulsni vlak omogućen je cijeli dan  |
| Number of Pulses (Broj impulsa)                       | 1, 2 ili 3   |   |
| CCM™ Train Delay (Kašnjenje vlaka CCM™ signala)       | Od 3 ms do 140 ms u koracima od 1 ms               |   |
| CCM™ Pulse Amplitude (Amplituda impulsa CCM™ signala) | Između 4,0 V i 7,5 V u koracima od 0,5 V           |   |
| CCM™ Delivery Channels (Kanali isporuke CCM™ signala) | LS i/ili V   |   |
| Phase 1 Duration (Trajanje faze 1)                    | 4 moguća između 5,14 ms i 6,60 ms.                 |   |
| Phase 1 Polarity (Polaritet faze 1)                   | „Positive” (Pozitivni) ili „Negative” (Negativni). |   |

## PARAMETRI CCM™ INHIBIT (INHIBICIJA CCM™ SIGNALA)

| Naziv parametra   | Vrijednosti                               |
|---|---|
| Count (Broj)  | Između 1 i 16 u koracima od 1             |
| Short AV (Kratko AV) <sup>1</sup>                                       | 49 mogućih između 23 ms i 398 ms          |
| Long AV (Produljeno AV) <sup>1</sup>                                    | 49 mogućih između 23 ms i 398 ms          |
| Atrial Tachycardia Rate (Frekvencija atrijske tahikardije) <sup>1</sup> | 51 mogući između 62 otk/min i 179 otk/min |

## PARAMETRI CCM™ INHIBIT (INHIBICIJA CCM™ SIGNALA)

|  |  |
|--|--|
| Ventricular Tachycardia Rate<br>(Frekvencija ventrikularne tahikardije) <sup>2</sup> | 19 mogućih između 62 otk/min i 110 otk/min |
|--|--|

<sup>1</sup>: Aktivno samo kada je OPTIMIZER Smart IPG u načinu rada Active ODO-LS-CCM.

<sup>2</sup>: Aktivno samo kada je OPTIMIZER Smart IPG u načinu rada Active OVO-LS-CCM.

## PARAMETAR LOKALNE DETEKCIJE

| Naziv parametra  | Vrijednosti  |
|--|--|
| Senzitivnost lokalne detekcije   | 18 mogućih od 0,1 mV do 10,0 mV  |
| Local Sense Alert Start (Pokretanje upozorenja lokalne detekcije)  | Između -100 ms i 100 ms u koracima od 2 ms   |
| Local Sense Alert Width (Širina upozorenje lokalne detekcije)  | Između 1 ms i 40 ms u koracima od 1 ms   |
| Local Sense Pre-Atrial refractory period (Pre-atrijsko refraktorno razdoblje lokalne detekcije) <sup>1</sup>   | Između 0 ms i 55 ms u koracima od 5 ms   |
| Local Sense Post-Atrial refractory period (Post-atrijsko refraktorno razdoblje lokalne detekcije) <sup>1</sup> | Između 0 ms i 55 ms u koracima od 5 ms   |
| Local Sense Pre-Ventricular refractory period (Pre-ventrikularno refraktorno razdoblje lokalne detekcije)      | Između 0 ms i 55 ms u koracima od 5 ms   |
| Local Sense Post-Ventricular refractory period (Post-ventrikularno refraktorno razdoblje lokalne detekcije)    | Između 0 ms i 39 ms u koracima od 1 ms   |
| Local Sense Post- LS refractory period (Post-LS refraktorno razdoblje lokalne detekcije)                       | Između 15 ms i 25 ms u koracima od 1 ms i između 25 ms i 250 ms u koracima od 5 ms |

<sup>1</sup>: Aktivno samo kada je OPTIMIZER Smart IPG u načinu rada Active ODO-LS-CCM.

## Tvorničke postavke

### PARAMETRI POVEZANI S KONTROLOM DETEKTIRANJA DESNOG SRCA

|   |                     |
|---|---------------------|
| Način rada  | OOO                 |
| Atrial Sense Amplifier Sensitivity (Senzitivnost pojačala atrijske detekcije)           | 1,3 mV              |
| Ventricular Sense Amplifier Sensitivity (Senzitivnost pojačala ventrikularne detekcije) | 2,0 mV              |
| Ventricular Sensing Polarity (Polaritet ventrikularnog detektiranja)                    | Bipolar (Bipolarno) |

|   |                     |
|---|---------------------|
| Atrial Sensing Polarity (Polaritet atrijskog detektiranja)                                    | Bipolar (Bipolarno) |
| Ventricular Refractory Period (Ventrikularno refraktorno razdoblje)                           | 250 ms              |
| Post-Ventricular Atrial Refractory Period (Post-ventrikularno atrijsko refraktorno razdoblje) | 250 ms              |

#### AKTIVACIJA IMPULSNOG VLAKA CCM™ SIGNALA

|   |                  |
|---|------------------|
| CCM™ Pulse train enable (Omogućivanje impulsnog vlaka CCM™ signala) | OFF (ISKLJUČENO) |
|---|------------------|

#### CCM™ PULSE TRAIN TIMING (VREMENSKI RASPORED IMPULSNOG VLAKA CCM™ SIGNALA)

|  |                      |
|--|----------------------|
| Number of Pulses (Broj impulsa)                            | 2                    |
| Train delay (Kašnjenje vlaka)                              | 35 ms                |
| Phase 1 duration (Trajanje faze 1)                         | 5,14 ms              |
| Phase 2 duration (Trajanje faze 2)                         | 5,14 ms              |
| Phase 1 polarity (Polaritet faze 1)                        | Positive (Pozitivno) |
| Phase 2 polarity (Polaritet faze 2)                        | Negative (Negativno) |
| CCM™ Pulse Amplitude (Amplituda impulsa CCM™ signala)      | 7,5 V                |
| CCM™ signal delivery channel (Kanal isporuke CCM™ signala) | LS, V                |
| Interval (Interval)  | 0 ms                 |

#### ALGORITAM INHIBICIJE CCM™ SIGNALA

|  |             |
|--|-------------|
| Broj otkucaja za inhibiciju CCM™ signala                   | 2 otkucaja  |
| Short AV Delay (Kratko AV kašnjenje)                       | 70 ms       |
| Long AV Delay (Produljeno AV kašnjenje)                    | 398 ms      |
| Atrial Tachycardia Rate (Frekvencija atrijske tahikardije) | 154 otk/min |

### **PROGRAMABILNI PARAMETRI LS KANALA**

|   |        |
|---|--------|
| LS Sensitivity (LS senzitivnost)  | 2,0 mV |
| LS Alert Window Start (Pokretanje prozora LS upozorenja)                                  | -10 ms |
| LS Alert Window Width (Širina prozora LS upozorenja)                                      | 30 ms  |
| LS Pre-Atrial LS Refractory Period (LS pre-atrijsko LS refraktorno razdoblje)             | 5 ms   |
| LS Post-Atrial LS Refractory Period (LS post-atrijsko LS refraktorno razdoblje)           | 5 ms   |
| LS Pre-Ventricular LS Refractory Period (LS pre-ventrikularno LS refraktorno razdoblje)   | 0 ms   |
| LS Post-Ventricular LS Refractory Period (LS post-ventrikularno LS refraktorno razdoblje) | 0 ms   |
| LS Post-LS Refractory Period (LS post-LS refraktorno razdoblje)                           | 20 ms  |

### **PARAMETRI PLANIRANJA CCM™ SIGNALA**

|                                 |       |
|---------------------------------|-------|
| Start Time (Vrijeme početka)    | 00:00 |
| End Time (Vrijeme završetka)    | 23:59 |
| On Time (Vrijeme aktivacije)    | 01:00 |
| Off Time (Vrijeme deaktivacije) | 02:25 |

### **PARAMETRI ALARMA PUNJAČA**

|  |      |
|--|------|
| Minimum Target % for CCM™ Delivery (Minimalni ciljni % za isporuku CCM™ signala) | 30 % |
| Maximum Lead Displacement (Maksimalni pomak vodiča)                              | 20 % |

## Hitno programiranje

### PARAMETRI POVEZANI S KONTROLOM DETEKTIRANJA DESNOG SRCA

|   |                     |
|---|---------------------|
| Način rada  | OOO                 |
| Atrial Sense Amplifier Sensitivity (Senzitivnost pojačala atrijske detekcije)                 | 1,3 mV              |
| Ventricular Sense Amplifier Sensitivity (Senzitivnost pojačala ventrikularne detekcije)       | 2,0 mV              |
| Ventricular Sensing Polarity (Polaritet ventrikularnog detektiranja)                          | Bipolar (Bipolarno) |
| Atrial Sensing Polarity (Polaritet atrijskog detektiranja)                                    | Bipolar (Bipolarno) |
| Ventricular Refractory Period (Ventrikularno refraktorno razdoblje)                           | 250 ms              |
| Post-Ventricular Atrial Refractory Period (Post-ventrikularno atrijsko refraktorno razdoblje) | 250 ms              |

### AKTIVACIJA IMPULSNOG VLAKA CCM™ SIGNALA

|   |                  |
|---|------------------|
| CCM™ Pulse train enable (Omogućivanje impulsnog vlaka CCM™ signala) | OFF (ISKLJUČENO) |
|---|------------------|

### CCM™ PULSE TRAIN TIMING (VREMENSKI RASPORED IMPULSNOG VLAKA CCM™ SIGNALA)

|  |                      |
|--|----------------------|
| Number of Pulses (Broj impulsa)                            | 2                    |
| Train delay (Kašnjenje vlaka)                              | 35 ms                |
| Phase 1 duration (Trajanje faze 1)                         | 5,14 ms              |
| Phase 2 duration (Trajanje faze 2)                         | 5,14 ms              |
| Phase 1 polarity (Polaritet faze 1)                        | Positive (Pozitivno) |
| Phase 2 polarity (Polaritet faze 2)                        | Negative (Negativno) |
| CCM™ Pulse Amplitude (Amplituda impulsa CCM™ signala)      | 7,5 V                |
| CCM™ signal delivery channel (Kanal isporuke CCM™ signala) | LS, V                |
| Interval (Interval)  | 0 ms                 |

### ALGORITAM INHIBICIJE CCM™ SIGNALA

|   |             |
|---|-------------|
| Programabilni parametri za inhibiciju isporuke CCM™ signala |             |
| Broj otkucaja za inhibiciju CCM™ signala                    | 2 otkucaja  |
| Short AV Delay (Kratko AV kašnjenje)                        | 70 ms       |
| Long AV Delay (Produljeno AV kašnjenje)                     | 398 ms      |
| Atrial Tachycardia Rate (Frekvencija atrijske tahikardije)  | 154 otk/min |

### **PROGRAMABILNI PARAMETRI LS KANALA**

|   |        |
|---|--------|
| LS Sensitivity (LS senzitivnost)  | 2,0 mV |
| LS Alert Window Start (Pokretanje prozora LS upozorenja)                                  | -10 ms |
| LS Alert Window Width (Širina prozora LS upozorenja)                                      | 30 ms  |
| LS Pre-Atrial LS Refractory Period (LS pre-atrijsko LS refraktorno razdoblje)             | 5 ms   |
| LS Post-Atrial LS Refractory Period (LS post-atrijsko LS refraktorno razdoblje)           | 5 ms   |
| LS Pre-Ventricular LS Refractory Period (LS pre-ventrikularno LS refraktorno razdoblje)   | 0 ms   |
| LS Post-Ventricular LS Refractory Period (LS post-ventrikularno LS refraktorno razdoblje) | 0 ms   |
| LS Post-LS Refractory Period (LS post-LS refraktorno razdoblje)                           | 20 ms  |

### **PARAMETRI PLANIRANJA CCM™ SIGNALA**

|                                 |       |
|---------------------------------|-------|
| Start Time (Vrijeme početka)    | 00:00 |
| End Time (Vrijeme završetka)    | 23:59 |
| On Time (Vrijeme aktivacije)    | 01:00 |
| Off Time (Vrijeme deaktivacije) | 02:25 |

### **PARAMETRI ALARMA PUNJAČA**

|  |      |
|--|------|
| Minimum Target % for CCM™ Delivery (Minimalni ciljni % za isporuku CCM™ signala) | 30 % |
| Maximum Lead Displacement (Maksimalni pomak vodiča)                              | 20 % |

## **DODATAK II**

### **Komunikacija/telemetrija**

Između uređaja OPTIMIZER Smart IPG i sustava OMNI II Programmer (s OMNI Smart Software):

- **OPTIMIZER Smart IPG za OMNI II Programmer (s OMNI Smart Software):**
  - PPM (impulsa po minuti): „0” = 180 µs, „1” = 270 µs
  - LC (rezonantni krug) od 14,5 kHz pobuđen impulsom
  - 1 ciklus po impulsu dok se ne priguši na 10 %
  - Uložena energija po impulsu 0,36 µJ → 5,14 mW<sub>vršna</sub> po impulsu; 1,8 mW<sub>srednja</sub>
- **Sustav OMNI II Programmer (s OMNI Smart Software) za OPTIMIZER Smart IPG:**
  - AM: „0” = bez nositelja, „1” = nositelj za 305 µs
  - Frekvencija nositelja od 23 kHz
  - Napajanje: 0,56 W<sub>vršna</sub>; 0,27 W<sub>srednja</sub>

## **DODATAK III**

### **Postupak ispitivanja interakcije uređaj/uređaj:**

Pacijenti s istodobnim uređajem (npr. ICD, elektrostimulator srca) zahtijevaju dodatna ispitivanja na kraju postupka ugradnje kako bi se osigurala odgovarajuća funkcija i uređaja OPTIMIZER Smart IPG i istodobnog uređaja. Koraci potrebnog postupka ispitivanja su sljedeći:

1. Programirajte ICD tako da tijekom ovog ispitivanja ne isporučuje antitahikardnu terapiju.
2. Aktivirajte terapiju modulacije srčane kontraktelnosti i programirajte prozore detektiranja uređaja OPTIMIZER Smart IPG tako da dosljedno isporučuje terapiju modulacije srčane kontraktelnosti u prisutnosti istodobnog uređaja.
3. Uzastopno produljujte kašnjenje impulsnog vlaka CCM™ signala i promatrajte intrakardijalne elektrograme u stvarnom vremenu (ICD-EGM) kako biste odredili najveće dopušteno kašnjenje impulsnog vlaka CCM™ signala prije nego što ICD počne neprimjereno detektirati impulse terapije modulacije srčane kontraktelnosti kao R-valove.
4. Dokumentirajte maksimalno kašnjenje impulsnog vlaka CCM™ signala.
5. Reprogramirajte kašnjenje impulsnog vlaka CCM™ signala na vrijednost prije ispitivanja.

6. Dokumentirajte reprogramiranje kašnjenja impulsnog vlaka CCM™ signala ispisom parametara postavke IPG-a.
7. Reprogramirajte ICD tako da može isporučivati antitahikardnu terapiju.
8. Dokumentirajte reaktivaciju antitahikardne terapije ispisom parametara postavke ICD-a.

## DODATAK IV

### A. Najnoviji klinički sažetak: FIX-HF-5C

#### 1.0 Metodologija

FIX-HF-5C bilo je prospективno, randomizirano, multicentrično kliničko ispitivanje uz slijepo sudjelovanje trećih strana, koje je obuhvatilo 160 pacijenata. Ključni kriteriji uključivanja obuhvaćali su EF  $\geq 25\%$  i  $\leq 45\%$ , normalni sinusni ritam, trajanje QRS-a  $<130$  ms i zatajenje srca klase NYHA III ili ambulantne IV unatoč GDMT-u (uključujući ICD kad je indiciran). Glavni kriteriji za izuzeće obuhvaćali su početnu vršnu vrijednost  $VO_2 < 9$  ili  $> 20$  ml / min / kg, hospitalizaciju zbog zatajenja srca 30 dana prije uključivanja, klinički značajnu ambijentalnu ektopiju (prijevremene ventrikularne kontrakcije (PVC)  $> 8.900 / 24$  sata), PR interval  $> 375$  ms i kroničnu atrijsku fibrilaciju ili atrijsko treperenje unutar 30 dana od uključivanja.

Datum ugradnje uređaja bio je planiran za sve pacijente koji su ispunjavali uvjete, a služio je kao SSD (datum početka ispitivanja) za sve pacijente. Pacijenti su zatim randomizirani 1:1 na samo nastavak OMT-a (kontrolna skupina) ili na OMT plus CCM (CCM skupina). Pacijentima randomiziranim u CCM skupinu ugrađen je uređaj, a datum ugradnje otkazan je za pacijente randomizirane u kontrolnu skupinu. Pacijenti su se vratili u kliniku na procjenu nakon 2 tjedna, 12 tjedana i 24 tjedna. Kontrolni pregledi uključivali su 2 CPX testa, zaslijepljenu NYHA procjenu, procjenu kvalitete života prema upitniku MLWHFQ i procjenu štetnih događaja (AE).

#### *Zaslijepljivanje NYHA procjene i CPX testa*

NYHA procjenu provodio je zaslijepljeni kliničar na licu mjesta u skladu sa standardnom kliničkom praksom.

CPX testove procjenio je neovisni središnji laboratorij naslijepo bez obzira na randomizaciju dodijeljenu svakom pacijentu.

#### *Primarna krajnja točka u procjeni učinkovitosti*

Primarna krajnja točka učinkovitosti definirana je kao promjena u vršnoj vrijednosti  $VO_2$  u 24 tjedna od početne vrijednosti između kontrolne i CCM skupine kako je procjenio zaslijepljeni središnji laboratorij. Primarna analiza učinkovitosti koristila se Bayesovim linearnim modelom ponovljenih mjerjenja za procjenu razlika između skupina u srednjoj vršnoj vrijednosti  $VO_2$  u 24 tjedna od početne vrijednosti, s fiksnom posudbom informacija od 30 % (smanjenje težine za 70 %) od razlike odgovarajuće skupine liječenja uočene u podgrupi ispitivanja FIX-HF-5, definiranoj kao EF  $\geq 25\%$ .

### *Sekundarne krajne točke procjene učinkovitosti*

S obzirom na brojne testirane sekundarne hipoteze, hijerarhijska metoda zatvorenog oblika koristila se kao metoda alfa kontrole. Kod ovih analiza, ako je jednostrana p-vrijednost sekundarne krajne točke bila  $\leq 0,025$ , odbačena je nulta hipoteza i testirana je sljedeća sekundarna krajna točka. Hijerarhija za testiranje sekundarnih krajnjih točki je sljedeća:

- Upitnik Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire (MLWHFQ)
- NYHA klasifikacija
- Vršna vrijednost  $VO_2$  s vršnim respiratornim ekvivalentnim omjerom (RER)  $\geq 1,05$

### *Krajne točke u procjeni sigurnosti*

Primarna krajna točka u procjeni sigurnosti bio je udio pacijenata koji su doživjeli komplikaciju povezanu s postupkom ili uređajem OPTIMIZER tijekom razdoblja praćenja od 24 tjedna kako je utvrdila Komisija za ocjenjivanje događaja (EAC). Primarna krajna točka u procjeni sigurnosti procijenjena je prema unaprijed određenom cilju performansi od 70 % što je izvedeno iz nekoliko prethodnih ispitivanja koja su uključivala CRT (PMAs P010012: Contak CD CRT D, P030005: Contak Renewal TR, P030035: St. Jude Frontier i P010012/S37: Contak Renewal 3AVT; Van Rees, 2011).

Ostale krajne točke sigurnosti obuhvaćale su smrt od svih uzroka, smrt od kardiovaskularnih bolesti, kompozitnu stopu smrti od svih uzroka ili hospitalizacije zbog svih uzroka, kompozitnu stopu smrti od kardiovaskularnih bolesti ili hospitalizacije povezane s pogoršanjem zatajenja srca i ukupnu stopu za AE i SAE.

## **2.0 Demografska i početna svojstva**

Od 160 pacijenata koji su ispunili uvjete, 74 su randomizirana u CCM skupinu, a 86 su randomizirani u kontrolnu skupinu. U CCM skupini šest pacijenata nije primilo uređaj, a dva pacijenta umrla su prije pregleda nakon 24 tjedna (uključujući 1 pacijenta koji je umro prije randomizacije). U kontrolnoj skupini četiri pacijenta su umrla, a tri pacijenta su se povukla prije pregleda nakon 24 tjedna.

Skupine su bile dobro uravnotežene s obzirom na demografska i početna svojstva (**Tablica 1**). Sveukupno, srednja dob bila je približno 63 godine. Većina pacijenata bili su bijelci i muškarci, a etiologija je bila pretežno ishemična kardiomiopatija, svojstva koja su tipična za nedavna klinička ispitivanja zatajenja srca. Početni prosječni vršni  $VO_2$  bio je približno 15 ml / kg / min, što je umjereno smanjeno u usporedbi sa zdravom populacijom. Svojstva prospективno uključenih pacijenata u ispitivanje FIX-HF-5C bila su slična onima u podskupini FIX-HF-5 koja je upotrijebljena za Bayesovu analizu (Tablica 1).

*Tablica 1: Demografska i početna svojstva*

|   | FIX-HF-5C     |                     | Podskupina FIX-HF-5<br>(25 % ≤ EF ≤ 35 %) |                      |
|---|---------------|---------------------|---|----------------------|
|   | CCM<br>(N=74) | Kontrolna<br>(N=86) | CCM<br>(N=117)                            | Kontrolna<br>(N=112) |
| Srednja dob (godine)                                | 63            | 63                  | 59  | 60                   |
| Muškarci  | 73 %          | 79 %                | 71 %                                      | 74 %                 |
| Bijelci   | 74 %          | 71 %                | 75 %                                      | 72 %                 |
| Ishemično zatajenje srca                            | 62 %          | 59 %                | 72 %                                      | 69 %                 |
| Prije MI  | 49 %          | 59 %                | 67 %                                      | 59 %                 |
| Prije sustava PM/ICD                                | 88 %          | 85 %                | 80 %                                      | 79 %                 |
| Dijabetes   | 51 %          | 49 %                | 49 %                                      | 52 %                 |
| NYHA  |               |                     |   |                      |
| Klasa III   | 87 %          | 91 %                | 93 %                                      | 87 %                 |
| Klasa IV  | 14 %          | 9 %                 | 7 %                                       | 13 %                 |
| Trajanje QRS-a (ms)                                 | 103           | 104                 | 99  | 101                  |
| LVEF (%)  | 33            | 33                  | 31  | 32                   |
| LVEDD (mm)  | 58            | 60                  | 57  | 56                   |
| Vršna vrijednost VO <sub>2</sub><br>(ml / kg / min) | 15,5          | 15,4                | 14,6                                      | 14,8                 |
| Vrijeme opterećenja<br>(minute)                     | 11,4          | 10,6                | 11,3                                      | 11,7                 |
| 6MHW (metri)  | 317           | 324                 | 326                                       | 324                  |
| MLWHFQ (ukupni<br>rezultat)                         | 56            | 57                  | 60  | 56                   |

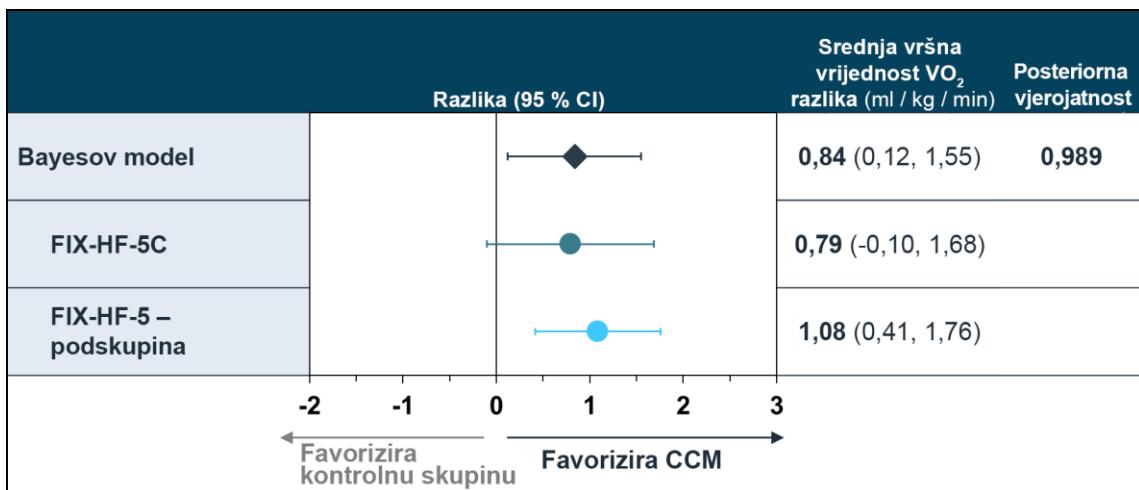
Srednja vrijednost ili % (n/N)

### 3.0 Rezultati procjene učinkovitosti

#### a. Primarna krajnja točka u procjeni učinkovitosti

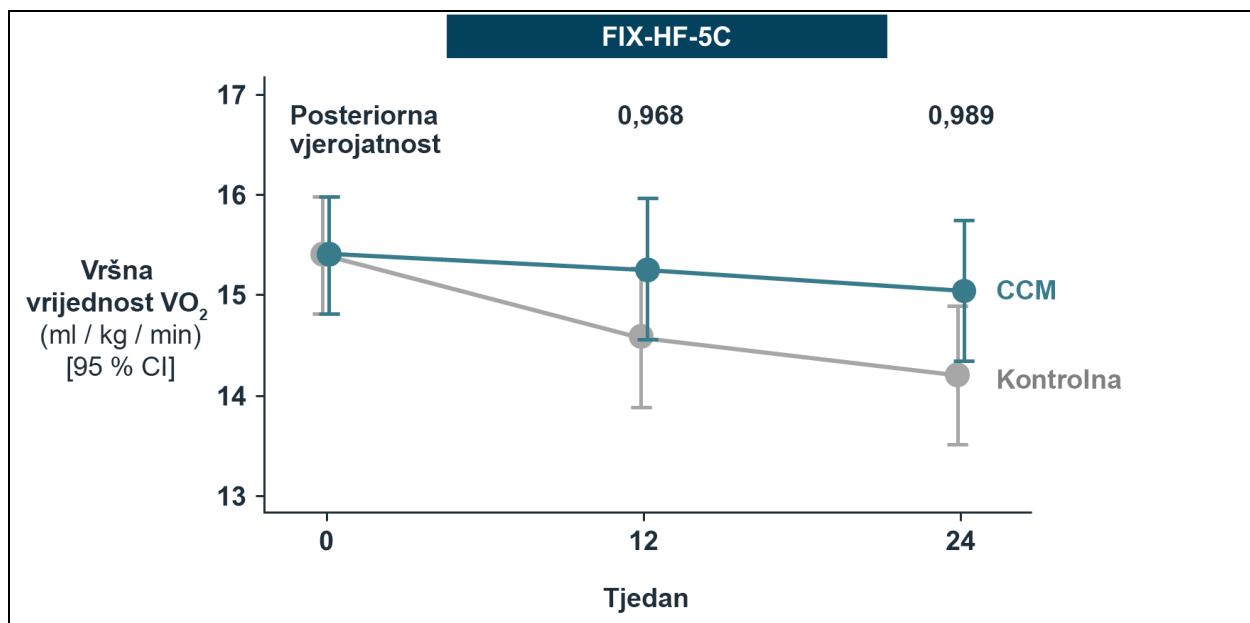
Primarna krajnja točka u procjeni učinkovitosti zadovoljena je. Procijenjena srednja razlika (na temelju modela) u vršnoj vrijednosti VO<sub>2</sub> u 24 tjedna između CCM skupine i kontrolne skupine bila je 0,84 ml / kg / min s 95 % Bayesovog intervala povjerenja od (0,12, 1,55) ml / kg / min. Vjerodost da je CCM skupina bolja od kontrolne bila je 0,989, što premašuje kriterij 0,975 potreban za statističku značajnost primarne krajnje točke.

Slika 1 pokazuje da je procjena točke iz Bayesova modela vrlo slična procjeni iz samog kliničkog ispitivanja FIX-HF-5C. Međutim, model nadalje uključuje visokokvalitetne podatke iz prethodnog randomiziranog, slijepog ispitivanja što povećava preciznost procjene. Da je FIX-HF-5C samostalno ispitivanje, srednje CI bilo bi primjereni. Međutim, Bayesov model omogućuje nam da uvrstimo cjelokupno kliničko iskustvo što znači veću preciznost u procjeni veličine učinka, a prikazano je užim 95 % CI (Bayesova procjena).



**Slika 1: Vršna vrijednost VO<sub>2</sub> prema kliničkom ispitivanju**

Poboljšanje u vršnoj vrijednosti VO<sub>2</sub> nastalo tijekom vremena, od 3 do 6 mjeseci (Slika 2). Učinak liječenja može se vidjeti na ovom grafikonu kao rezultat značajnog smanjenja VO<sub>2</sub> u kontrolnoj skupini s relativno malim porastom VO<sub>2</sub> u liječenoj skupini.



**Slika 2: Vremenski tijek učinka liječenja na vršnu vrijednost VO<sub>2</sub> (FIX-HF-5C)**

Provedene su analize senzitivnosti koje su uključivale primarnu krajnju točku učinkovitosti u kojima su nedostajući podaci obrađivani različitim mehanizmima ili modifikacijama (*Tablica 2*). Metoda imputacije utjecala je na rezultate, a procjena VO<sub>2</sub> varirala je od 0,48 do 0,84, ovisno o metodi. Zaključak o superiornosti CCM skupine s obzirom na srednju vršnu vrijednost VO<sub>2</sub> bio je dosljedan u svim analizama senzitivnosti.

Osim toga, primarna analiza postigla bi statističku značajnost s bilo kojom posuđenom težinom od 0,11 ili većom (kao što je prethodno spomenuto, 0,30 je unaprijed određeno u planu analize).

**Tablica 2: Učinak liječenja na vršnu vrijednost VO<sub>2</sub> u kliničkim ispitivanjima**

| Kliničko ispitivanje                             | Populacija  | Bayesova procjena VO <sub>2</sub> | Bayesova posteriorna vjerojatnost |
|--|---|-----------------------------------|-----------------------------------|
| Primarna analiza s posudbom FIX-HF-5C i FIX-HF-5 | Imputacija (smrt = 0)   | 0,836                             | 0,989                             |
|  | Imputacija (smrt = najniža vršna vrijednost VO <sub>2</sub> ) | 0,693                             | 0,988                             |
|  | Dovršeni slučajevi (bez imputacije)                           | 0,603                             | 0,978                             |
| Objedinjena ispitivanja FIX-HF-5C i FIX-HF-5     | Dovršeni slučajevi (bez imputacije)                           | 0,749                             | 0,999                             |
| Samo FIX-HF-5C                                   | Imputacija (smrt = 0)   | 0,799                             | 0,960                             |
|  | Imputacija (smrt = najniža vršna vrijednost VO <sub>2</sub> ) | 0,611                             | 0,957                             |
|  | Dovršeni slučajevi (bez imputacije)                           | 0,480                             | 0,916                             |
| Samo FIX-HF-5                                    | Imputacija (smrt = 0)   | 1,074                             | 1,00                              |
|  | Dovršeni slučaj (bez imputacije)                              | 1,080                             | 1,00                              |

b. Sekundarne krajne točke procjene učinkovitosti

Rezultati upitnika MLWHFQ u 24 tjedna prikazani su u Tablici 3 i pokazuju da je CCM skupina bila statistički značajno bolja u odnosu na kontrolnu skupinu ( $p < 0,001$ ) u svakom kliničkom ispitivanju.

**Tablica 3: Promjena u MLWHFQ u 24 tjedna prema kliničkom ispitivanju**

|                     | Razlika (95 % CI) između skupina u ukupnom rezultatu MLWHFQ | p-vrijednost (jednostrana) |
|---------------------|---|----------------------------|
| Objedinjeni podaci  | -10,9 (-14,6, -7,2)   | < 0,001                    |
| FIX-HF-5C           | -11,7 (-17,6, -5,9)   | < 0,001                    |
| Podskupina FIX-HF-5 | -10,8 (-15,6, -6,1)   | < 0,001                    |

Postotak pacijenata koji su se popravili za 1 ili više klasu NYHA prema ispitivanju bio je statistički značajno veći u CCM skupini u usporedbi s kontrolnom skupinom ( $p < 0,001$  u svakom ispitivanju; Tablica 4).

*Tablica 4: Pacijenti koji su se popravili za  $\geq 1$  klasu u NYHA klasifikaciji u 24 tjedna prema kliničkom ispitivanju*

| Promjena za $\geq 1$ klasu u NYHA klasifikaciji | CCM              | Kontrolna       | p-vrijednost (jednostrana) |
|---|------------------|-----------------|----------------------------|
| Objedinjeni podaci                              | 104/173 (60,1 %) | 59/169 (34,9 %) | < 0,001                    |
| FIX-HF-5C                                       | 57/70 (81,4 %)   | 32/75 (42,7 %)  | < 0,001                    |
| Podskupina FIX-HF-5                             | 47/103 (45,6 %)  | 27/94 (28,7 %)  | < 0,001                    |

U ispitivanju FIX-HF-5C p-vrijednost za usporedbu srednje vršne vrijednosti  $VO_2$  u 24 tjedna za CCM skupinu u usporedbi s kontrolnom skupinom među opažanjima s  $RER > 1,05$  bila je 0,1100. Stoga ovu sekundarnu krajnju točku učinkovitosti ne zadovoljavaju samo podaci iz ispitivanja FIX-HF-5C. Kada su objedinjeni podaci iz ispitivanja FIX-HF-5 i FIX-HF-5C, učinak liječenja procijenjen je na 0,62 ml / kg / min s p-vrijednošću 0,009. Osim toga, krajnja točka zadovoljena je u podskupini FIX-HF-5 (Tablica 5).

*Tablica 5: Promjena vršne vrijednosti  $VO_2$  u testovima s  $RER \geq 1,05$  u 24 tjedna prema ispitivanju*

|                     | Razlika (95 % CI) u vršnoj vrijednosti $VO_2$ (ml / kg /min) između skupina | p-vrijednost (jednostrana) |
|---------------------|---|----------------------------|
| Objedinjeni podaci  | 0,62 (0,11, 1,14)   | 0,009                      |
| FIX-HF-5C           | 0,43 (-0,25, 1,11)  | 0,1100                     |
| Podskupina FIX-HF-5 | 0,83 (0,06, 1,61)   | 0,017                      |

Značajan učinak liječenja opažen je u šest istraživačkih ishoda. Nije bilo značajnog učinka na promjenu u  $VE/VCO_2$  u 24 tjedna.

#### 4.0 Rezultati procjene sigurnosti

Incidencija AE u ovom ispitivanju bila je relativno niska. Usporedbe između skupina nisu pokazale statističke razlike između CCM skupine i kontrolne skupine u odnosu na bilo koji AE prikazan u tablici za analizu.

##### a. Primarna krajnja točka u procjeni sigurnosti

Primarna krajnja točka u procjeni sigurnosti zadovoljena je kako je prikazano u *Tablica 6*. Udio bez komplikacija u kohorti CCM skupine iznosio je 89,7 % (61/68) s donjom granicom pouzdanosti od 79,9 % (jednostrana alfa = 0,025), što je bilo više od unaprijed definiranog praga od 70 %. Većina komplikacija (5/7, 71,4 %) odnosila se na pomak vodiča.

**Tablica 6: Primarna krajnja točka u procjeni sigurnosti (FIX-HF-5C, samo liječena CCM skupina)**

| Postotak bez komplikacija<br>n/N (%) | 95 % LCL | 95 % UCL |
|--------------------------------------|----------|----------|
| 61/68 (89,7 %)                       | 79,9 %   | 95,8 %   |

b. Sekundarne krajnje točke u procjeni sigurnosti (FIX-HF-5C)

Kao što je prikazano u tablici 7, neprisutnost smrti, neprisutnost smrti izazvane kardiovaskularnim bolestima i neprisutnost smrti od svih uzroka ili hospitalizacije zbog svih uzroka u 24 tjedna bile su slične u obje skupine.

**Tablica 7. Sekundarne krajnje točke u procjeni sigurnosti u 24 tjedna (FIX-HF-5C)**

| Neprisutnost   | CCM    | Kontrolna | p-vrijednost |
|--|--------|-----------|--------------|
| Smrt od svih uzroka                                      | 98,3 % | 95,3 %    | 0,2549       |
| Smrt od kardiovaskularnih bolesti                        | 100 %  | 96,5 %    | 0,1198       |
| Smrt od svih uzroka ili hospitalizacija zbog svih uzroka | 78,1 % | 77,7 %    | 0,9437       |

Reference:

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. Najnoviji klinički sažetak: FIX-HF-5C2**

### **Uvod**

Prethodne verzije uređaja OPTIMIZER koje su se upotrebljavale prema trenutačnoj dozvoli US IDE (Investigational device exemption) zahtijevale su detektiranje atrijske depolarizacije putem atrijskog vodiča kako bi se pravilno vremenski odredila isporuka CCM impulsa. Prema tome, prisutnost atrijske fibrilacije ili treperenja nametnula je tehničko ograničenje za isporuku CCM signala. S trenutačnom verzijom uređaja OPTIMIZER, OPTIMIZER Smart s dva vodiča, nadvladana je potreba za atrijskim detektiranjem uz održavanje sigurne i učinkovite isporuke CCM signala u ventrikul. Verzija OPTIMIZER Smart s dva vodiča smanjuje ukupnu potrebu za vodičima s tri vodiča na dva, omogućujući da se CCM terapija isporučuje širem spektru pacijenata sa simptomima zatajenja srca, istodobno smanjujući ukupni hardverski teret i odgovarajuće štetne događaje povezane s vodičem kod svih pacijenata koji primaju CCM terapiju.

Najčešće komplikacije opažene u ispitivanjima FIX-HF-5 i FIX-HF-5C bile su pomak vodiča, probaj izolacije vodiča i lom vodiča, koje su zahtijevale dodatnu operaciju radi revizije ili zamjene vodiča. Slično tome, takve komplikacije povezane s vodičem najčešće su navedene komplikacije za uređaje CRT, ICD i elektrostimulatore srca. Prema tome, mogućnost smanjenja ukupnog broja vodiča potrebnih za bilo koji uređaj, kao što je OPTIMIZER Smart, može smanjiti ukupnu učestalost pojave komplikacija s tim uređajem. Poboljšanje ugrađene sigurnosti sustava OPTIMIZER Smart omogućit će liječnicima da prošire njegovu upotrebu, pomažući na taj način većem broju pacijenata s kroničnim zatajenjem srca.

### **1.0 Pregled metodologije kliničkog ispitivanja**

FIX-HF-5C2 bilo je multicentrično, prospektivno, jednostruko kliničko ispitivanje (koje se odnosilo samo na liječenje) sustava OPTIMIZER Smart System u konfiguraciji s dva vodiča. Bilo je uključeno šezdeset pacijenata kojima je ugrađen OPTIMIZER Smart System. Primarna krajnja točka u procjeni učinkovitosti bila je poboljšanje tolerancije na opterećenje mjereno vršnom vrijednošću VO<sub>2</sub> dobivenom iz rezultata testa kardiopulmonalnog opterećenja (CPX). CPX podatke procjenjivao je neovisni središnji laboratorij. Rezultati za ispitane kojima su ugrađeni uređaji OPTIMIZER Smart uspoređeni su s rezultatima vršnih vrijednosti VO<sub>2</sub> za ispitane u kontrolnoj skupini ispitivanja FIX-HF-5C s obzirom na srednju promjenu vršnog VO<sub>2</sub> u 24 tjedna od početne vrijednosti.

Sekundarna krajnja točka u procjeni učinkovitosti za kliničko ispitivanje FIX-HF-5C2 bila je procjena prosječne dnevne količine CCM terapije isporučene tijekom 24 tjedna ispitivanja. Usporedba između ispitanika na uređaju OPTIMIZER s dva vodiča u kliničkom ispitivanju FIX-HF-5C2 provedena je s ispitanicima na uređaju OPTIMIZER s tri vodiča u ispitivanju FIX-HF-5C kako bi se utvrdilo postoji li razlika između terapija koju pružaju te dvije konfiguracije uređaja.

Primarna krajnja točka u procjeni sigurnosti u ispitivanju FIX-HF-5C2 bio je postotak ispitanika koji su doživjeli komplikacije na uređaju OPTIMIZER ili tijekom zahvata tijekom razdoblja praćenja od 24 tjedna. O komplikacijama je odlučivala neovisna Komisija za ocjenjivanje događaja.

## 2.0 Pregled metodologije

Ustanove su identificirale potencijalne pacijente iz populacije pacijenata s kroničnim zatajenjem srca u njihovoј klinici. Ciljna populacija pacijenata sastojala se od ispitanika s frakcijama izbacivanja od 25 do 45 % (uključeno) čiji su simptomi bili u skladu s funkcionalnom klasom NYHA III ili ambulantnom klasom NYHA IV. Informirani pristanak dobiven je od potencijalnih ispitanika koji su zatim bili uključeni u kliničko ispitivanje i podvrgnuli se početnom testiranju radi probira kako bi se utvrdilo ispunjavaju li uvjete za ovo kliničko ispitivanje. Početni pregledi radi probira uključivali su: anamnezu, fizički pregled, anamnezu lijekova, nalaze krvi, rezultate testa kardiopulmonalnog opterećenja (CPX) za određivanje vršne vrijednosti VO<sub>2</sub>, ehokardiografiju ili ultrazvučni pregled za određivanje lijeve ventrikularne frakcije izbacivanja (LVEF), EKG s 12 elektroda i procjenu klase NYHA. Rezultate CPX testa i nalaze ehokardiografije procjenjivao je neovisni središnji laboratorij.

Ispitanicima koji su prošli početno ispitivanje i kriterije prihvatljivosti trebalo je što prije ugraditi OPTIMIZER Smart s 2 vodiča. Ispitanici su se zatim vratili u kliniku na procjenu 2 tjedna, 12 tjedana i 24 tjedna poslije inicijalne ugradnje. Tijekom pregleda u 12. tjednu i 24. tjednu ispitanici su obavili fizički pregled, procjenu lijekova, nalaz krvi, CPX test, NYHA procjenu i procjenu neželjenih događaja. Prikupljanje podataka za procjenu krajnjih točaka kliničkog ispitivanja zaključeno je tijekom pregleda u 24. tjednu.

## 3.0 Rezultati

### 3.1 Broj ispitivača i broj ustanova

U kliničkom ispitivanju FIX-HF-5C2 sudjelovalo je osam ustanova i osam glavnih ispitivača i prikazani su u *Tablica 1* u nastavku.

*Tablica 1: Popis ustanova*

| Ispitivač/ustanova | S probirom | Uključeni   |
|--------------------|------------|-------------|
| Ustanova A         | 7          | 4 (6,7 %)   |
| Ustanova B         | 33         | 18 (30,0 %) |
| Ustanova C         | 3          | 1 (1,7 %)   |
| Ustanova D         | 43         | 12 (20,0 %) |
| Ustanova E         | 8          | 3 (5,0 %)   |
| Ustanova F         | 14         | 3 (5,0 %)   |

| Ispitivač/ustanova | S probirom | Uključeni   |
|--------------------|------------|-------------|
| Ustanova G         | 6          | 1 (1,7 %)   |
| Ustanova H         | 39         | 18 (30,0 %) |
| <b>UKUPNO</b>      | <b>153</b> | <b>60</b>   |

### 3.2 Odgovornost ispitanika kliničkog ispitivanja u pogledu pregleda

**Tablica 2** sadržava podatke o statusu pacijenta. U probiru su bila 153 ispitanika. Od tih ispitanika uključeno je njih 60 i svima je ugrađen uređaj koji se ispituje. Jedan ispitanik povukao se prije isteka 24 tjedna. Smrti nisu zabilježene. Kontrola putem pregleda kliničkog ispitivanja predstavljena je u tablici zajedno s brojem i postotkom ispitanika koji su uspješno dovršili testove opterećenja za primarnu krajnju točku. Ukupno su se 53 ispitanika vratila na test opterećenja nakon 12 tjedana, dok je 55 ispitanika završilo pregled s testom opterećenja nakon 24 tjedna. Kod jednog (1) ispitanika test se smatrao neodgovarajućim u razdoblju od 12 tjedana, dok su tri ispitanika imali neodgovarajuće testove u razdoblju od 24 tjedna, ostavljajući 52 testa koja su se mogla procijeniti u razdoblju od 12 tjedana i 52 koja su se mogla procijeniti u razdoblju od 24 tjedna. Jedan ispitanik povukao se iz kliničkog ispitivanja prije isteka razdoblja od 24 tjedna.

*Tablica 2: Status pacijenta*

| Varijabla   | FIX-HF-5C2 OPTIMIZER |
|---|----------------------|
| S probirom  | 153                  |
| Uključeni ispitanici / Ispitanici s ugrađenim uređajem  | 60 (39,2 %)          |
| Prema protokolu (PP)  | 59 (98,3 %)          |
| Preminuli <sup>1</sup>  | 0 (0,0 %)            |
| Povučeni <sup>1</sup>   | 1 (1,7 %)            |
| S dovršenim pregledom po isteku 12. tjedna  | 59 (98,3 %)          |
| S dovršenim testom tolerancije na opterećenje po isteku 12. tjedna                              | 53 (88,3 %)          |
| S testom tolerancije na opterećenje koji se mogao procijeniti po isteku 12. tjedna <sup>2</sup> | 52 (86,7 %)          |
| S dovršenim pregledom u 24. tjednu  | 59 (98,3 %)          |
| S dovršenim testom tolerancije na opterećenje u 24. tjednu                                      | 55 (91,7 %)          |
| S testom tolerancije na opterećenje koji se mogao procijeniti u 24. tjednu <sup>2</sup>         | 52 (86,7 %)          |

<sup>1</sup> Prije pregleda u 24. tjednu

<sup>2</sup> Obuhvaća samo ispitanike s valjanim vršnim vrijednostima VO<sub>2</sub>, kako je utvrdio središnji laboratorij, na naznačenom pregledu.

### **3.3 Početna svojstva**

Početna svojstva ispitanika u kliničkom ispitivanju FIX-HF-5C2 predstavljena su u **Tablica 4** skupa s početnim svojstvima skupina u kliničkom ispitivanju FIX-HF-5C. Usporedbe između skupine OPTIMIZER u ispitivanju FIX-HF-5C2 i kontrolne skupine u ispitivanju FIX-HF-5C posebno su relevantne, jer ove skupine čine primarne skupine za usporedbu u analizama učinkovitosti. Na nominalnoj razini značajnosti 0,05, ispitanici u kliničkom ispitivanju FIX-HF-5C2 bili su stariji ( $66,3 \pm 8,9$  naspram  $62,8 \pm 11,4$ ), imali su nižu stopu prevalencije dijabetesa (30 % naspram 48,8 %) i nižu LVEDD vrijednost ( $57,7 \pm 6,8$  naspram  $60,2 \pm 7,0$ ) u usporedbi s ispitanicima iz kontrolne skupine kliničkog ispitivanja FIX-HF-5C. Premda su ispitanici iz kliničkog ispitivanja FIX-HF-5C2 imali manji LVEDD, LVEF između dviju skupina ( $34,1 + 6,1$  naspram  $32,5 + 5,2$  %) nije bilo statistički značajno različito. Početna vršna vrijednost  $\text{VO}_2$  na CPX testu bila je slična između te dvije skupine, ali ispitanici iz kliničkog ispitivanja FIX-HF-5C2 vježbali su u prosjeku cijelu minutu dulje od ispitanika iz kontrolne skupine FIX-HF-5C ( $11,6 + 2,9$  naspram  $10,6 + 3,1$  minuta). Ova je razlika bila statistički značajna ( $p < 0,04$ ).

U skladu sa svrhom i metodologijom kliničkog ispitivanja, znatno veći broj ispitanika iz kliničkog ispitivanja FIX-HF-5C2 imalo je trajnu atrijsku fibrilaciju na početku, što se dokazuje prisutnošću atrijske fibrilacije na početnom praćenju EKG-om. Premda to nije dostiglo statističku značajnost, u ispitivanju FIX-HF-5C2 bio je samo jedan ispitanik klase NYHA IV, dok je u FIX-HF-5C bilo osam ispitanika klase NYHA IV. Ova razlika odražava kliničku praksu. To nije regulatorno ograničenje, jer je protokol uspostavljen prije nego što su Indikacije za uporabu sužene na ispitanike klase NYHA III, a ispitanici klase NYHA IV bili su dopušteni u kliničkom ispitivanju FIX-HF-5C2. Jasan odabir ispitanika klase NYHA III prema kliničkoj praksi u kliničkom ispitivanju FIX-HF-5C2 potvrđuje da je skupina ispitanika s funkcionalnom klasom NYHA III odgovarajući cilj za CCM terapiju. Sva ostala svojstva bila su slična između te dvije skupine.

Početna upotreba lijekova predstavljena je u **Tablici 5**.

*Tablica 4: Početna svojstva: Populacija pacijenata s namjerom liječenja (ITT)*

| Varijabla  | FIX-HF-5C2      | FIX-HF-5C        |                           |                  |                           |
|--|-----------------|------------------|---------------------------|------------------|---------------------------|
|  | OPTIMIZER       | OPTIMIZER        | P-vrijednost <sup>1</sup> | Kontrolna        | P-vrijednost <sup>1</sup> |
| Dob (u godinama)   | 66,3 ± 8,9 (60) | 63,1 ± 10,9 (74) | 0,071                     | 62,8 ± 11,4 (86) | 0,049                     |
| Muškarci   | 53 (88,3 %)     | 54 (73,0 %)      | 0,032                     | 68 (79,1 %)      | 0,182                     |
| Etnička pripadnost (bijelci)                             | 40 (66,7 %)     | 55 (74,3 %)      | 0,346                     | 61 (70,9 %)      | 0,590                     |
| Etiologija kongestivnog zatajenja srca (CHF) (ishemična) | 41 (68,3 %)     | 46 (62,2 %)      | 0,473                     | 51 (59,3 %)      | 0,299                     |
| Prije MI   | 36 (60,0 %)     | 36 (48,6 %)      | 0,224                     | 51 (59,3 %)      | 1,000                     |
| Prije CABG   | 13 (21,7 %)     | 18 (24,3 %)      | 0,837                     | 23 (26,7 %)      | 0,560                     |
| Prije sustava PM ili ICD                                 | 55 (91,7 %)     | 67 (94,4 %)      | 0,731                     | 73 (85,9 %)      | 0,432                     |
| Prije sustava ICD (ICD, CRT-D, S-ICD)                    | 53 (88,3 %)     | 66 (93,0 %)      | 0,382                     | 73 (85,9 %)      | 0,804                     |
| Prije sustava PM   | 2 (3,3 %)       | 1 (1,4 %)        | 0,593                     | 0 (0,0 %)        | 0,170                     |
| Angina   | 2 (3,3 %)       | 5 (6,8 %)        | 0,459                     | 6 (7,0 %)        | 0,471                     |
| Dijabetes  | 18 (30,0 %)     | 38 (51,4 %)      | 0,014                     | 42 (48,8 %)      | 0,027                     |
| Početna trajna atrijska fibrilacija                      | 9 (15,0 %)      | 0 (0 %)          | 0,0005                    | 0 (0 %)          | 0,0002                    |
| Povijest atrijskih aritmija                              | 34 (56,7 %)     | 25 (33,8 %)      | 0,009                     | 35 (40,7 %)      | 0,065                     |
| Atrijsko treperenje                                      | 5 (8,3 %)       | 8 (10,8 %)       | 0,772                     | 6 (7,0 %)        | 0,761                     |
| Atrijska fibrilacija                                     | 28 (46,7 %)     | 20 (27,0 %)      | 0,029                     | 27 (31,4 %)      | 0,082                     |
| Česti PAC-ovi  | 3 (5,0 %)       | 3 (4,1 %)        | 1,000                     | 1 (1,2 %)        | 0,306                     |
| Ostale atrijske abnormalnosti                            | 2 (3,3 %)       | 2 (2,7 %)        | 1,000                     | 3 (3,5 %)        | 1,000                     |
| Povijest ventrikularnih aritmija                         | 17 (28,3 %)     | 26 (35,1 %)      | 0,459                     | 28 (32,6 %)      | 0,716                     |
| Ventrikularna fibrilacija                                | 5 (8,3 %)       | 5 (6,8 %)        | 0,752                     | 8 (9,3 %)        | 1,000                     |
| Ventrikularna tahikardija                                | 13 (21,7 %)     | 19 (25,7 %)      | 0,685                     | 19 (22,1 %)      | 1,000                     |
| Česti PVC-ovi  | 5 (8,3 %)       | 8 (10,8 %)       | 0,772                     | 7 (8,1 %)        | 1,000                     |

|                  | <b>FIX-HF-5C2</b> | <b>FIX-HF-5C</b> |                                 |                  |                                 |
|------------------|-------------------|------------------|---------------------------------|------------------|---------------------------------|
| <b>Varijabla</b> | <b>OPTIMIZER</b>  | <b>OPTIMIZER</b> | <b>P-vrijednost<sup>1</sup></b> | <b>Kontrolna</b> | <b>P-vrijednost<sup>1</sup></b> |
| NYHA             |                   |                  |                                 |                  |                                 |
| Klasa III        | 59 (98,3 %)       | 64 (86,5 %)      | 0,023                           | 78 (90,7 %)      | 0,082                           |
| Klasa IV         | 1 (1,7 %)         | 10 (13,5 %)      | 0,023                           | 8 (9,3 %)        | 0,082                           |

<sup>1</sup>U usporedbi sa skupinom OPTIMIZER iz ispitivanja FIX-HF-5C2 putem Fisherovog egzaktnog testa za binarne varijable i t-testa od dva uzorka za kontinuirane varijable.

*Tablica 5: Početni lijekovi: Populacija pacijenata s namjerom liječenja (ITT)*

|                       | <b>FIX-HF-5C2</b> | <b>FIX-HF-5C</b> |                                 |                  |                                 |
|-----------------------|-------------------|------------------|---------------------------------|------------------|---------------------------------|
| <b>Varijabla</b>      | <b>OPTIMIZER</b>  | <b>OPTIMIZER</b> | <b>P-vrijednost<sup>1</sup></b> | <b>Kontrolna</b> | <b>P-vrijednost<sup>1</sup></b> |
| ACEi / ARB / ARNi     | 45 (75,0 %)       | 61 (82,4 %)      | 0,393                           | 72 (83,7 %)      | 0,212                           |
| ACE inhibitor         | 29 (48,3 %)       | 40 (54,1 %)      | 0,603                           | 49 (57,0 %)      | 0,317                           |
| ARB                   | 8 (13,3 %)        | 18 (24,3 %)      | 0,128                           | 22 (25,6 %)      | 0,096                           |
| ARNi                  | 9 (15,0 %)        | 3 (4,1 %)        | 0,035                           | 3 (3,5 %)        | 0,028                           |
| Beta-blokator         | 57 (95,0 %)       | 72 (97,3 %)      | 0,656                           | 82 (95,3 %)      | 1,000                           |
| Diuretik              | 44 (73,3 %)       | 57 (77,0 %)      | 0,689                           | 67 (77,9 %)      | 0,558                           |
| Sekundarni diuretik   | 5 (8,3 %)         | 6 (8,1 %)        | 1,000                           | 8 (9,3 %)        | 1,000                           |
| Ivabradin             | 3 (5,0 %)         | 2 (2,7 %)        | 0,656                           | 4 (4,7 %)        | 1,000                           |
| Digoksin              | 4 (6,7 %)         | 10 (13,5 %)      | 0,260                           | 8 (9,3 %)        | 0,762                           |
| Inhibitor aldosterona | 25 (41,7 %)       | 26 (35,1 %)      | 0,477                           | 33 (38,4 %)      | 0,733                           |
| Hidralazin            | 3 (5,0 %)         | 5 (6,8 %)        | 0,731                           | 10 (11,6 %)      | 0,240                           |
| Nitrati               | 11 (18,3 %)       | 18 (24,3 %)      | 0,527                           | 26 (30,2 %)      | 0,124                           |

| <b>Varijabla</b>           | <b>FIX-HF-5C2</b> | <b>FIX-HF-5C</b> |                                 |                  |                                 |
|----------------------------|-------------------|------------------|---------------------------------|------------------|---------------------------------|
|                            | <b>OPTIMIZER</b>  | <b>OPTIMIZER</b> | <b>P-vrijednost<sup>1</sup></b> | <b>Kontrolna</b> | <b>P-vrijednost<sup>1</sup></b> |
| Blokator kalcijskih kanala | 6 (10,0 %)        | 9 (12,2 %)       | 0,787                           | 8 (9,3 %)        | 1,000                           |
| Antiaritmik                | 19 (31,7 %)       | 14 (18,9 %)      | 0,108                           | 12 (14,0 %)      | 0,013                           |
| Antitrombocit              | 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                           |

<sup>1</sup>U usporedbi sa skupinom OPTIMIZER iz kliničkog ispitivanja FIX-HF-5C2 putem Fisherovog egzaktnog testa.

Sažetak početnih lijekova za zatajenje srca možete pronaći u *Tablica 5*. Jedine značajne razlike bile su veća upotreba ARNi-ja, antiaritmika i antikoagulantnih lijekova kod ispitanika u kliničkom ispitivanju FIX-HF-5C2. Veća upotreba ARNi-ja odražava činjenicu da su uvedeni pred kraj kliničkog ispitivanja FIX-HF-5C. Veća uporaba antiaritmika i antikoagulantnih lijekova vjerojatno se odnosi na uključivanje pacijenata s atrijskom fibrilacijom; ti su pacijenti isključeni u kliničkom ispitivanju FIX-HF-5C. U *Tablici 6* prikazana je analiza upotrebe antiaritmika u kliničkim ispitivanjima FIX-HF-5C2 i FIX-HF-5C radi usporedbe.

*Tablica 6: Početni antiaritmici*

| Varijabla   | FIX-HF-5C2  | FIX-HF-5C   |             |
|-------------|-------------|-------------|-------------|
|             | OPTIMIZER   | OPTIMIZER   | Kontrolna   |
| Antiaritmik | 19 (31,7 %) | 14 (18,9 %) | 12 (14,0 %) |
| Amiodaron   | 12 (20,0 %) | 11 (14,9 %) | 6 (7,0 %)   |
| Sotalol     | 5 (8,3 %)   | 3 (4,1 %)   | 2 (2,3 %)   |
| Meksiletin  | 1 (1,7 %)   | 0           | 3 (3,5 %)   |
| Dofetilid   | 1 (1,7 %)   | 0           | 1 (1,2 %)   |

### 3.5 Primarna krajna točka u procjeni učinkovitosti

#### a. Bayesova analiza

Bayesov model ponovljenih mjerena upotrijebljen je za procjenu razlika između skupina u srednjoj vršnoj vrijednosti VO<sub>2</sub> u razdoblju od 24 tjedna od početne vrijednosti u skupini pacijenata s uređajem u kliničkom ispitivanju FIX-HF-5C2 u usporedbi s kontrolnom skupinom pacijenata u ispitivanju FIX-HF-5C, s posudbom informacija od 30 % (smanjenje težine za 70 %) od razlike odgovarajuće skupine opažene u podacima podgrupe ispitivanja FIX-HF-5.

U skupini pacijenata s uređajem u ispitivanju FIX-HF-5C2, 55 od 60 pacijenata pružili su najmanje jednu post- početnu izmjerenu vršnu vrijednost VO<sub>2</sub>, a 52 pacijenta pružila su izmjerene vršne vrijednosti VO<sub>2</sub> u 24. tjednu. U razdoblju procjene od 24 tjedna nije bilo smrtnih slučajeva kod ispitanika u kliničkom ispitivanju FIX-HF-5C2, a nije bilo ni propuštenih opažanja zbog hospitalizacija uslijed zatajenja srca. Međutim, pacijenti u kontrolnoj skupini ispitivanja FIX-HF-5C kojima su nedostajala opažanja vršnih vrijednosti VO<sub>2</sub> zbog smrti imputirani su kao nule prema protokolu ispitivanja FIX-HF-5C. Ukupno je 146 pacijenta i 397 opažanja bez nedostajućih vršnih vrijednosti VO<sub>2</sub> u kombinaciji skupine s uređajem ispitivanja FIX-HF-5C2 i kontrolne skupine ispitivanja FIX-HF-5C u ovoj analizi.

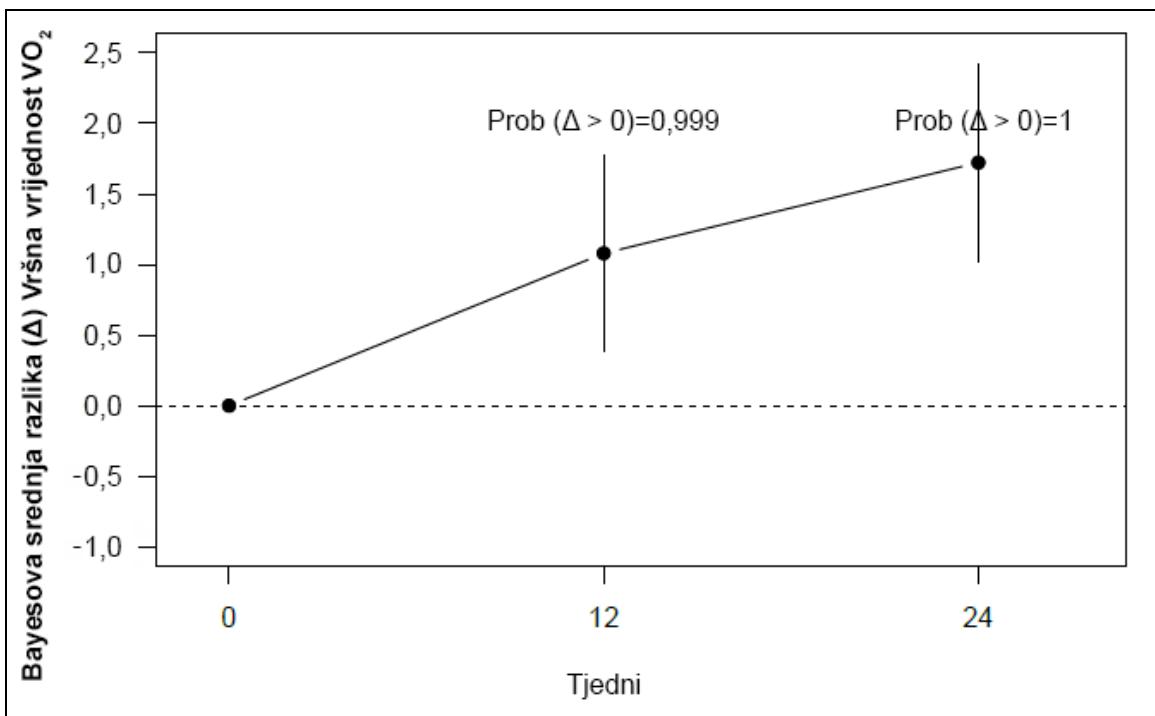
Tablice 7 i 8 pružaju podatke Bayesove analize, dok Slike 1 i 2 grafički prikazuju rezultate vršnih vrijednosti  $VO_2$ .

*Tablica 7: Broj opažanja, srednja vrijednost, SD vršne vrijednosti  $VO_2$  prema skupini i vremenu*

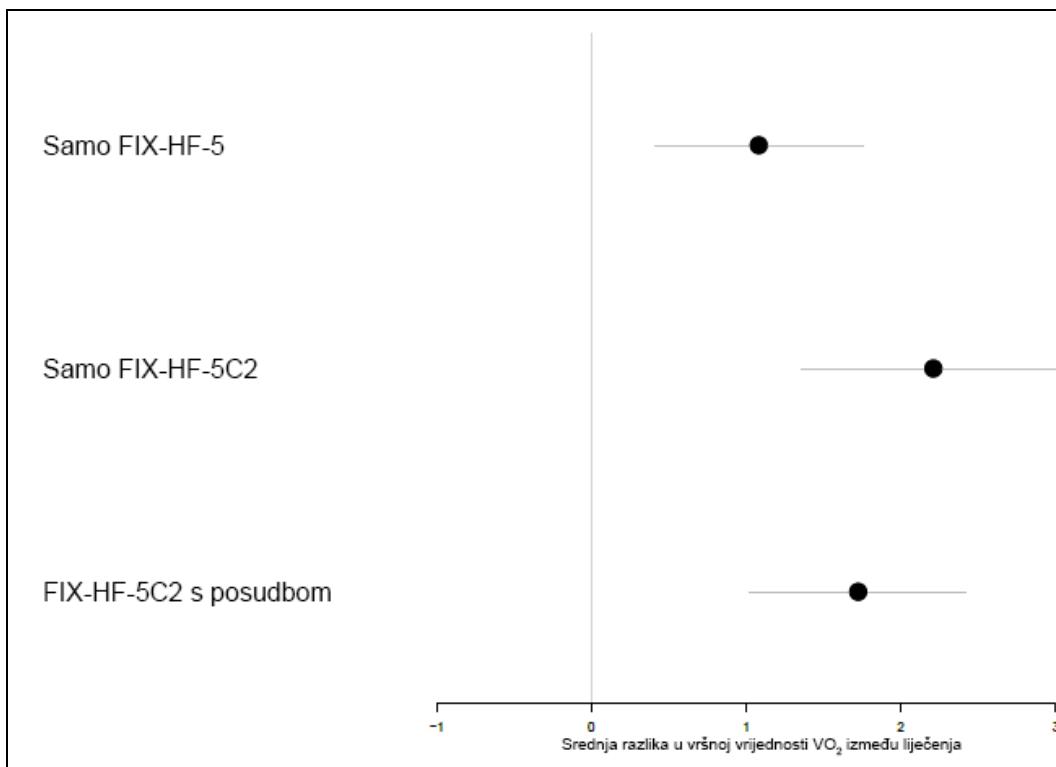
|                    | Nobs (opaženi) |        | Nobs (nedostajući) |        | Srednja vrijednost |        | Standardna devijacija |        |
|--------------------|----------------|--------|--------------------|--------|--------------------|--------|-----------------------|--------|
|                    | Kontrolna      | Uređaj | Kontrolna          | Uređaj | Kontrolna          | Uređaj | Kontrolna             | Uređaj |
| Početna vrijednost | 86             | 60     | 0                  | 0      | 15,36              | 15,01  | 2,81                  | 2,94   |
| 12 tjedana         | 73             | 52     | 13                 | 8      | 14,59              | 16,01  | 4,29                  | 3,34   |
| 24 tjedna          | 74             | 52     | 12                 | 8      | 14,34              | 16,22  | 4,69                  | 3,09   |

*Tablica 8: Rezultati primarne Bayesove analize (s posudbom)*

| Vrijeme    | TmtDiff<br>(razlika liječenja) | Posudba (Bayes)       |                        |                             |                   |
|------------|--------------------------------|-----------------------|------------------------|-----------------------------|-------------------|
|            |                                | LL<br>(donja granica) | UL<br>(gornja granica) | SE<br>(standardna pogreška) | P<br>(superiorno) |
| 12 tjedana | 1,079                          | 0,381                 | 1,776                  | 0,356                       | 0,999             |
| 24 tjedna  | 1,722                          | 1,021                 | 2,417                  | 0,356                       | 1,000             |



*Slika 1: Srednja razlika ( $\Delta$ ) doseže vršnu vrijednost  $VO_2$  između liječenja, prema vremenu, prema Bayesovom modelu*



*Slika 2: Srednja razlika u  $\text{VO}_2$  doseže vršnu vrijednost između liječenja u 24. tjednu, prema ispitivanju, prema modelu*

Bayesova posteriorna vjerojatnost čije je  $\Delta_3$  veće od 0 (ukazujući na superiornost skupine s uređajem iz FIX-HF-5C2 naspram kontrolne skupine iz FIX-HF-5C) iznosi 1. Budući da to premašuje 0,975, nulta hipoteza se odbacuje i utvrđuje se superiornost s obzirom na primarnu krajnju točku.

#### b. Frekventistička analiza

Bayesova analiza ukazuje da je skupina OPTIMIZER iz ispitivanja FIX-HF-5C2 imala veći porast vršne vrijednosti  $\text{VO}_2$  u odnosu na kontrolnu skupinu iz ispitivanja FIX-HF-5C s posteriornom vjerojatnosti koja premašuje 0,975 potrebnih za statističku značajnost.

Komplementarna ne-Bayesova analize vršne  $\text{VO}_2$  prikazana je u *Tablici 9* (ukupni sažeci).

Kod jedanaest (11) ispitanika nedostaju procjenjivi rezultati vršnih vrijednosti  $\text{VO}_2$  u 12. ili 24. tjednu. Nedostajali su kod pet (5) ispitanika na oba pregleda.

Nije bilo smrtnih slučajeva ili nedostajanja zbog hospitalizacija uslijed zatajenja srca, tako da nije bilo imputacija nule ili najniže vrijednosti u podatke ispitivanja FIX-HF-5C2. Rezultati prethodnih ispitivanja predstavljeni su za usporedbu, uključujući razlike između trenutačnih rezultata za OPTIMIZER i rezultata kliničkog ispitivanja FIX-HF-5C. Vršna vrijednosti VO<sub>2</sub> značajno je povećana i za razdoblje od 12 i za razdoblje od 24 tjedna u skupini OPTIMIZER iz FIX-HF-5C2, a promjena u odnosu na početnu vrijednost značajno se razlikovala od kontrolne skupine u kliničkom ispitivanju FIX-HF-5C. To je potvrđeno u rezultatima mješovitog frekventističkog modela u usporedbi s kontrolom kupinom iz FIX-HF-5C.

Sveukupno, opazili smo poboljšanje u vršnoj vrijednosti VO<sub>2</sub> kod ispitanika s uređajem u kliničkom ispitivanju FIX-HF-5C2; ovo poboljšanje nije bilo ovisno o smanjenju VO<sub>2</sub> u kontrolnoj skupini.

**Tablica 9: Sažetak učinkovitosti: Populacija pacijenata s namjerom liječenja (ITT)**

|  |                             | <b>FIX-HF-5C2</b> | <b>FIX-HF-5C</b> |                            |                   |                            |
|--|-----------------------------|-------------------|------------------|----------------------------|-------------------|----------------------------|
| <b>Varijabla</b>                                   |                             | <b>OPTIMIZER</b>  | <b>OPTIMIZER</b> | <b>Razlika<sup>1</sup></b> | <b>Kontrolna</b>  | <b>Razlika<sup>1</sup></b> |
| Vršna vrijednost VO <sub>2</sub> (ml / kg / min)   |                             |                   |                  |                            |                   |                            |
| Početna vrijednost                                 | Srednja vrijednost ± SD (n) | 15,0 ± 2,9 (60)   | 15,5 ± 2,6 (73)  | -0,48 ± 2,76               | 15,4 ± 2,8 (86)   | -0,36 ± 2,87               |
|  | (min., maks.)               | (9,8, 19,9)       | (9,8, 19,7)      |                            | (9,1, 19,9)       |                            |
|  | [95 % CI]                   | [14,2, 15,8]      | [14,9, 16,1]     | [-1,44, 0,47]              | [14,8, 16,0]      | [-1,31, 0,60]              |
|  | P-vrijednost <sup>2</sup>   |                   |                  | 0,317                      |                   | 0,462                      |
|  |                             |                   |                  |                            |                   |                            |
| 12 tjedana   | Srednja vrijednost ± SD (n) | 16,0 ± 3,3 (52)   | 15,6 ± 3,2 (67)  | 0,43 ± 3,25                | 15,2 ± 3,1 (70)   | 0,80 ± 3,20                |
|  | (min., maks.)               | (10,2, 22,2)      | (9,0, 23,3)      |                            | (8,5, 21,9)       |                            |
|  | [95 % CI]                   | [15,1, 16,9]      | [14,8, 16,4]     | [-0,76, 1,62]              | [14,5, 15,9]      | [-0,36, 1,96]              |
|  | P-vrijednost <sup>2</sup>   |                   |                  | 0,478                      |                   | 0,174                      |
|  |                             |                   |                  |                            |                   |                            |
| Varijacija između početne vrijednosti i 12 tjedana | Srednja vrijednost ± SD (n) | 0,77 ± 1,64 (52)  | 0,10 ± 2,34 (67) | 0,67 ± 2,06                | -0,35 ± 2,11 (70) | 1,13 ± 1,92                |
|  | (min., maks.)               | (-5,30, 4,60)     | (-7,35, 5,95)    |                            | (-6,10, 4,80)     |                            |
|  | [95 % CI]                   | [0,32, 1,23]      | [-0,47, 0,67]    | [-0,09, 1,42]              | [-0,86, 0,15]     | [0,43, 1,82]               |
|  | P-vrijednost <sup>2</sup>   | 0,001             | 0,716            | 0,082                      | 0,164             | 0,002                      |
|  |                             |                   |                  |                            |                   |                            |
| 24 tjedna  | Srednja vrijednost ± SD (n) | 16,2 ± 3,1 (52)   | 15,5 ± 3,5 (66)  | 0,73 ± 3,33                | 15,2 ± 3,3 (70)   | 1,06 ± 3,20                |
|  | (min., maks.)               | (10,2, 23,9)      | (8,9, 23,2)      |                            | (8,8, 22,7)       |                            |
|  | [95 % CI]                   | [15,4, 17,1]      | [14,6, 16,3]     | [-0,49, 1,95]              | [14,4, 15,9]      | [-0,10, 2,21]              |
|  | P-vrijednost <sup>2</sup>   |                   |                  | 0,239                      |                   | 0,074                      |

|   |                             | <b>FIX-HF-5C2</b> | <b>FIX-HF-5C</b>    |                            |                   |                            |
|---|-----------------------------|-------------------|---------------------|----------------------------|-------------------|----------------------------|
| <b>Varijabla</b>                                  |                             | <b>OPTIMIZER</b>  | <b>OPTIMIZER</b>    | <b>Razlika<sup>1</sup></b> | <b>Kontrolna</b>  | <b>Razlika<sup>1</sup></b> |
| Varijacija između početne vrijednosti i 24 tjedna | Srednja vrijednost ± SD (n) | 1,13 ± 1,50 (52)  | -0,027 ± 2,745 (66) | 1,15 ± 2,28                | -0,50 ± 2,36 (70) | 1,63 ± 2,04                |
|   | (min., maks.)               | (-2,60, 4,20)     | (-7,30, 5,90)       |                            | (-6,85, 4,90)     |                            |
|   | [95 % CI]                   | [0,71, 1,54]      | [-0,701, 0,648]     | [0,32, 1,99]               | [-1,07, 0,06]     | [0,89, 2,37]               |
|   | P-vrijednost <sup>2</sup>   | <,001             | 0,938               | 0,007                      | 0,078             | <,001                      |

<sup>1</sup>U usporedbi sa skupinom OPTIMIZER iz FIX-HF-5C2.  
<sup>2</sup>Vrijednosti se uspoređuju s početnim vrijednostima pomoću uparenog t-testa, a razlike se uspoređuju pomoću t-testa s dva uzorka bez razmatranja drugih vremenskih točaka.

### 3.6 Sekundarne analize učinkovitosti

Budući da je primarna krajnja točka zadovoljena, sekundarna krajnja točka ukupne isporuke CCM signala mogla se formalno testirati. Ukupna isporuka CCM signala predstavljena je u *Tablica 10* za populaciju pacijenata liječenu istraživačkim uređajem (IP). Rezultati su predstavljeni za sve dostupne podatke i za pristup višestruke imputacije kako je prethodno opisano. Premda je svim ispitanicima iz FIX-HF-5C2 ugraden uređaj, jedan ispitanik u skupini OPTIMIZER iz FIX-HF-5C umro je prije početka kliničkog ispitivanja, a dodatnim ispitanicima (5) nije ugrađen uređaj, pa se populacija liječena istraživačkim uređajem (IP) razlikuje kod ispitivanja FIX-HF-5C koje se upotrijebilo u usporedbi. Kao što se može vidjeti u *Tablica 10*, za sve dostupne podatke i imputirane podatke, ukupna isporuka CCM terapije u razdoblju od 24 tjedna jednaka je između skupina OPTIMIZER iz kliničkih ispitivanja FIX-HF-5C2 i FIX-HF-5C, jer interval pouzdanosti razlike (95 %) između ove dvije skupine leži u potpunosti unutar intervala definiranog prema ( $\Theta_L$ ,  $\Theta_U$ ).

**Tablica 10: Sekundarna učinkovitost – istraživački uređaj OPTIMIZER: Populacija liječena istraživačkim uređajem (IP)**

|  |                                | <b>FIX-HF-5C2</b>       | <b>FIX-HF-5C</b>        |                            | <b>FIX-HF-5C2 poč.<br/>trajni AFIB</b> |
|--|--------------------------------|-------------------------|-------------------------|----------------------------|--|
| <b>Varijabla</b>                                     |                                | <b>OPTIMIZER (N=60)</b> | <b>OPTIMIZER (N=60)</b> | <b>Razlika<sup>1</sup></b> | <b>OPTIMIZER (N=9)</b>                 |
| <b>Ukupna isporuka CCM terapije</b>                  |                                |                         |                         |                            |  |
| <b>24 tjedna</b>                                     | Srednja<br>vrijednost ± SD (n) | 19892 ± 3472 (59)       | 19583 ± 4998 (67)       | 310 ± 4352                 | 19734 ± 4187 (9)                       |
|  | (min., maks.)                  | (11618, 28284)          | (3645, 31009)           |                            | (12787, 24578)                         |
|  | [95 % CI]                      | [18988, 20797]          | [18364, 20802]          | [-1228, 1847]              | [16515, 22952]                         |
|  | P-vrijednost <sup>2</sup>      |                         |                         | 0,691                      |  |
|  | (ThetaL, ThetaU)               |                         |                         | (-2448, 2448)              |  |
| <b>Ukupna isporuka CCM terapije<br/>(IMPUTIRANO)</b> |                                |                         |                         |                            |  |
| <b>24 tjedna</b>                                     | Srednja<br>vrijednost ± SE     | 19897 ± 463             | 19618 ± 610             | 279 ± 783                  |  |
|  | (min., maks.)                  | (19811, 20037)          | (19553, 19722)          |                            |  |
|  | [95 % CI]                      | [18988, 20805]          | [18421, 20814]          | [-1256, 1813]              |  |
|  | P-vrijednost <sup>2</sup>      |                         |                         | 0,722                      |  |
|  | (ThetaL, ThetaU)               |                         |                         | (-2452, 2452)              |  |

<sup>1</sup>Bioekvivalencija se uzima u obzir ako je dvostrani interval pouzdanosti od 95 %, za razliku, u cijelosti unutar intervala (ThetaL, ThetaU).

<sup>2</sup>P-vrijednost za srednju vrijednosti iz t-testa s dva uzorka za razliku između skupina.

### 3.7 Primarna krajnja točka u procjeni sigurnosti

Primarna krajnja točka u procjeni sigurnosti bila je kompozitna krajnja točka postotka ispitanika u skupini OPTIMIZER koji su doživjeli komplikaciju povezanu s postupkom ugradnje uređaja OPTIMIZER ili uređajem OPTIMIZER tijekom razdoblja praćenja od 24 tjedna kako je utvrdila neovisna Komisija za ocjenjivanje događaja (EAC). Komisija je pregledala sva izvješća o ozbiljnim štetnim događajima (SAE), potvrđila klasifikaciju „ozbiljni” i donijela odluku o vezi događaja s uređajem ili postupkom ugradnje sustava OPTIMIZER System. Ozbiljni štetni događaji (SAE) za koje je Komisija utvrdila da su definitivno povezani ili sa OPTIMIZER System ili s postupkom ugradnje uređaja OPTIMIZER smatrani su komplikacijom.

Opažena je samo jedna komplikacija kod ispitanika iz FIX-HF-5C2. Riječ je o ispitaniku koji je imao manji hematom na mjestu ugradnje uređaja OPTIMIZER IPG i zadržan je u bolnici preko noći radi promatranja nakon ugradnje uređaja. Hematom je riješen bez liječenja, a u ovom slučaju nije bilo dalnjih komplikacija. Komisije je ocijenila da je ovaj događaj komplikacija povezana s postupkom, s obzirom da je boravak u bolnici bio produljen za još jedan dan radi promatranja. Nije bilo prijavljenih ozbiljnih štetnih događaja u vezi s uređajem OPTIMIZER kod ispitanika s ugrađenim uređajem s dva vodiča.

Dakle, stopa komplikacija u ITT skupini iz ispitivanja FIX-HF-5C2 iznosila je 1,7 % (1/60) s točno 95 % CI (0,0 %, 8,9 %). Kao što se može vidjeti u *Tablica 11*, stopa komplikacija u ispitivanju FIX-HF-5C2 bila je nominalno niža od viđene u prethodnom ispitivanju, premda nije bila statistički značajna. Mala veličina uzorka iz ispitivanja FIX-HF-5C2 otežava prikaz statističke razlike u postotnim bodovima. Međutim, apsolutna razlika između stope komplikacija iz ispitivanja FIX-HF-5C2 (1,7 %) i ispitivanja FIX-HF-5C (10,3 %) klinički je značajna.

Stoga možemo zaključiti da je primarna krajnja točka u procjeni sigurnosti iz ispitivanja FIX-HF-5C2 zadovoljena i da je isporuka CCM terapije putem uređaja s dva vodiča jednako sigurna kao i isporuka CCM terapije putem uređaja s tri vodiča. Ovi rezultati djelomično mogu biti posljedica smanjenja broja vodiča ugrađenih uz uređaj s dva vodiča, kao i smanjenja ukupnog obujma vodiča uvedenih u vensku vaskulaturu.

*Tablica 11: Sigurnost: Populacija pacijenata s namjerom liječenja (ITT)*

| Varijabla   |           | FIX-HF-5C2                | FIX-HF-5C                 |                           |
|---|-----------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|
|   |           | OPTIMIZER<br>s dva vodiča | OPTIMIZER<br>s tri vodiča | P-vrijednost <sup>1</sup> |
| <b>Primarna sigurnost</b>   |           |                           |                           |                           |
| Komplikacije povezane s uređajem OPTIMIZER ili postupkom u razdoblju od 24 tjedna | n (%)     | 1 (1,7 %)                 | 7 (10,3 %)                | 0,0660                    |
|   | [95 % CI] | (0,0 %, 8,9 %)            | (4,2 %, 20,1 %)           |                           |
| <b>Sekundarna sigurnost</b>   |           |                           |                           |                           |
| Ozbiljni štetni događaji (PVC ili VT)   | n (%)     | 0 (0,0 %)                 | 0 (0,0 %)                 |                           |
| PVC   | n (%)     | 0 (0,0 %)                 | 0 (0,0 %)                 |                           |
| VT  | n (%)     | 0 (0,0 %)                 | 0 (0,0 %)                 |                           |

<sup>1</sup>U usporedbi sa skupinom OPTIMIZER iz kliničkog ispitivanja FIX-HF-5C2 putem Fisherovog egzaktnog testa.

\* Vrijednosti se odnose na broj i postotak ispitanika. Ispitanici se uzimaju u obzir samo jedanput unutar svake kategorije.

### 3.8 Štetni događaji

Svi štetni događaji koje su prijavile ustanove i koji nizu ozbiljni te ocijenjeni ozbiljni štetni događaji od dana pokretanja kliničkog ispitivanja do isteka razdoblja od 24 tjedna; prikazani su u *Tablica 12* i *Tablici 13* u ITT populaciji. Naveden je ukupan broj događaja te broj i postotak ispitanika koji imaju barem jedan događaj navedene vrste. Stope događaja bile su slične onima viđenim i u OPTIMIZER i u kontrolnoj skupini u FIX-HF-5C. Na nominalnoj razini značajnosti od 0,05, manji postotak ispitanika imali su ozbiljne kvarove na sustavu OPTIMIZER System u ispitivanju FIX-HF-5C2 nego u prethodnom kliničkom ispitivanju ( $p=0,03$ ).

Tablica 12: Ocijenjeni ozbiljni neželjeni događaji, dan 0-168: Populacija pacijenata s namjerom liječenja (ITT)

| Varijabla                 | FIX-HF-5C2 OPTIMIZER |                                 | FIX-HF-5C OPTIMIZER |                                 |                           | FIX-HF-5C kontrolna skupina |                                 |                           |
|---------------------------|----------------------|---------------------------------|---------------------|---------------------------------|---------------------------|-----------------------------|---------------------------------|---------------------------|
|                           | #<br>Dogadaji        | Ispitanici <sup>2</sup>         | #<br>Dogadaji       | Ispitanici                      | P-vrijednost <sup>1</sup> | #<br>Dogadaji               | Ispitanici                      | P-vrijednost <sup>1</sup> |
| Svi                       | 26                   | 19 (31,7 %)<br>(20,3 %, 45,0 %) | 29                  | 20 (27,0 %)<br>(17,4 %, 38,6 %) | 0,572                     | 27                          | 19 (22,1 %)<br>(13,9 %, 32,3 %) | 0,250                     |
| Opća medicina             | 8                    | 7 (11,7 %)<br>(4,8 %, 22,6 %)   | 7                   | 7 (9,5 %)<br>(3,9 %, 18,5 %)    | 0,779                     | 8                           | 7 (8,1 %)<br>(3,3 %, 16,1 %)    | 0,571                     |
| Aritmija                  | 3                    | 2 (3,3 %)<br>(0,4 %, 11,5 %)    | 3                   | 3 (4,1 %)<br>(0,8 %, 11,4 %)    | 1,000                     | 2                           | 2 (2,3 %)<br>(0,3 %, 8,1 %)     | 1,000                     |
| Pogoršanje zatajenja srca | 7                    | 5 (8,3 %)<br>(2,8 %, 18,4 %)    | 4                   | 3 (4,1 %)<br>(0,8 %, 11,4 %)    | 0,466                     | 8                           | 7 (8,1 %)<br>(3,3 %, 16,1 %)    | 1,000                     |
| Opći kardiopulmonalni     | 2                    | 2 (3,3 %)<br>(0,4 %, 11,5 %)    | 4                   | 3 (4,1 %)<br>(0,8 %, 11,4 %)    | 1,000                     | 2                           | 2 (2,3 %)<br>(0,3 %, 8,1 %)     | 1,000                     |
| Krvarenje                 | 1                    | 1 (1,7 %)<br>(0,0 %, 8,9 %)     | 0                   | 0 (0,0 %)<br>(0,0 %, 4,9 %)     | 0,448                     | 1                           | 1 (1,2 %)<br>(0,0 %, 6,3 %)     | 1,000                     |
| Neurološki                | 1                    | 1 (1,7 %)<br>(0,0 %, 8,9 %)     | 0                   | 0 (0,0 %)<br>(0,0 %, 4,9 %)     | 0,448                     | 0                           | 0 (0,0 %)<br>(0,0 %, 4,2 %)     | 0,411                     |
| Tromboembolija            | 1                    | 1 (1,7 %)<br>(0,0 %, 8,9 %)     | 1                   | 1 (1,4 %)<br>(0,0 %, 7,3 %)     | 1,000                     | 1                           | 1 (1,2 %)<br>(0,0 %, 6,3 %)     | 1,000                     |
| Lokalna infekcija         | 1                    | 1 (1,7 %)<br>(0,0 %, 8,9 %)     | 1                   | 1 (1,4 %)<br>(0,0 %, 7,3 %)     | 1,000                     | 4                           | 4 (4,7 %)<br>(1,3 %, 11,5 %)    | 0,649                     |
| Sepsa                     | 1                    | 1 (1,7 %)<br>(0,0 %, 8,9 %)     | 1                   | 1 (1,4 %)<br>(0,0 %, 7,3 %)     | 1,000                     | 1                           | 1 (1,2 %)<br>(0,0 %, 6,3 %)     | 1,000                     |

|  | FIX-HF-5C2 OPTIMIZER |                             | FIX-HF-5C OPTIMIZER |                              |                           | FIX-HF-5C kontrolna skupina |                             |                           |
|--|----------------------|-----------------------------|---------------------|------------------------------|---------------------------|-----------------------------|-----------------------------|---------------------------|
| Varijabla  | # Dogadaji           | Ispitanici <sup>2</sup>     | # Dogadaji          | Ispitanici                   | P-vrijednost <sup>1</sup> | # Dogadaji                  | Ispitanici                  | P-vrijednost <sup>1</sup> |
| Kvar sustava uređaja ICD ili elektrostimulatora srca | 1                    | 1 (1,7 %)<br>(0,0 %, 8,9 %) | 2                   | 2 (2,7 %)<br>(0,3 %, 9,4 %)  | 1,000                     | 0                           | 0 (0,0 %)<br>(0,0 %, 4,2 %) | 0,411                     |
| Kvar sustava OPTIMIZER System                        | 0                    | 0 (0,0 %)<br>(0,0 %, 6,0 %) | 6                   | 6 (8,1 %)<br>(3,0 %, 16,8 %) | 0,033                     | -                           | -                           | -                         |

Naziv programa: AE.sas

<sup>1</sup>U usporedbi sa skupinom OPTIMIZER iz kliničkog ispitivanja FIX-HF-5C2 putem Fisherovog egzaktnog testa.

<sup>2</sup>Broj i postotak ispitanika. Ispitanici se uzimaju u obzir samo jedanput unutar svake kategorije.

Tablica 13: Neželjeni događaji koji nisu ozbiljni, dan 0-168: Populacija pacijenata s namjerom liječenja (ITT)

| Varijabla                 | FIX-HF-5C2<br>OPTIMIZER |                                 | FIX-HF-5C OPTIMIZER |                                 |                           | FIX-HF-5C kontrolna skupina |                                 |                           |
|---------------------------|-------------------------|---------------------------------|---------------------|---------------------------------|---------------------------|-----------------------------|---------------------------------|---------------------------|
|                           | #<br>Događaji           | Ispitanici <sup>2</sup>         | #<br>Događaji       | Ispitanici                      | P-vrijednost <sup>1</sup> | #<br>Događaji               | Ispitanici                      | P-vrijednost <sup>1</sup> |
| Svi                       | 39                      | 26 (43,3 %)<br>(30,6 %, 56,8 %) | 41                  | 21 (28,4 %)<br>(18,5 %, 40,1 %) | 0,101                     | 35                          | 23 (26,7 %)<br>(17,8 %, 37,4 %) | 0,050                     |
| Opća medicina             | 23                      | 19 (31,7 %)<br>(20,3 %, 45,0 %) | 22                  | 14 (18,9 %)<br>(10,7 %, 29,7 %) | 0,108                     | 23                          | 13 (15,1 %)<br>(8,3 %, 24,5 %)  | 0,025                     |
| Aritmija                  | 1                       | 1 (1,7 %)<br>(0,0 %, 8,9 %)     | 1                   | 1 (1,4 %)<br>(0,0 %, 7,3 %)     | 1,000                     | 4                           | 4 (4,7 %)<br>(1,3 %, 11,5 %)    | 0,649                     |
| Pogoršanje zatajenja srca | 3                       | 3 (5,0 %)<br>(1,0 %, 13,9 %)    | 6                   | 5 (6,8 %)<br>(2,2 %, 15,1 %)    | 0,731                     | 4                           | 4 (4,7 %)<br>(1,3 %, 11,5 %)    | 1,000                     |
| Opći kardiopulmonalni     | 4                       | 4 (6,7 %)<br>(1,8 %, 16,2 %)    | 3                   | 3 (4,1 %)<br>(0,8 %, 11,4 %)    | 0,700                     | 3                           | 3 (3,5 %)<br>(0,7 %, 9,9 %)     | 0,446                     |
| Krvarenje                 | 2                       | 2 (3,3 %)<br>(0,4 %, 11,5 %)    | 2                   | 2 (2,7 %)<br>(0,3 %, 9,4 %)     | 1,000                     | 0                           | 0 (0,0 %)<br>(0,0 %, 4,2 %)     | 0,167                     |

| Varijabla  | FIX-HF-5C2<br>OPTIMIZER |                         | FIX-HF-5C OPTIMIZER |                 |                           | FIX-HF-5C kontrolna skupina |                |                           |
|--|-------------------------|-------------------------|---------------------|-----------------|---------------------------|-----------------------------|----------------|---------------------------|
|  | #<br>Dogadaji           | Ispitanici <sup>2</sup> | #<br>Dogadaji       | Ispitanici      | P-vrijednost <sup>1</sup> | #<br>Dogadaji               | Ispitanici     | P-vrijednost <sup>1</sup> |
| Neurološki   | 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 %) |                           |
| Tromboembolija   | 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 %) |                           |
| Lokalna infekcija  | 5                       | 5 (8,3 %)               | 3                   | 3 (4,1 %)       | 0,466                     | 1                           | 1 (1,2 %)      | 0,043                     |
|  |                         | (2,8 %, 18,4 %)         |                     | (0,8 %, 11,4 %) |                           |                             | (0,0 %, 6,3 %) |                           |
| Sepsa  | 0                       | 0 (0,0 %)               | 0                   | 0 (0,0 %)       |                           | 0                           | 0 (0,0 %)      |                           |
|  |                         | (0,0 %, 6,0 %)          |                     | (0,0 %, 4,9 %)  |                           |                             | (0,0 %, 4,2 %) |                           |
| Kvar sustava uredaja<br>ICD ili elektro-<br>stimulatora srca | 0                       | 0 (0,0 %)               | 0                   | 0 (0,0 %)       |                           | 0                           | 0 (0,0 %)      |                           |
|  |                         | (0,0 %, 6,0 %)          |                     | (0,0 %, 4,9 %)  |                           |                             | (0,0 %, 4,2 %) |                           |
| Kvar sustava<br>OPTIMIZER System                             | 0                       | 0 (0,0 %)               | 3                   | 2 (2,7 %)       | 0,502                     |                             | -              |                           |
|  |                         | (0,0 %, 6,0 %)          |                     | (0,3 %, 9,4 %)  |                           |                             |                |                           |

Naziv programa: AE.sas

<sup>1</sup>U usporedbi sa skupinom OPTIMIZER iz kliničkog ispitivanja FIX-HF-5C2 putem Fisherovog egzaktnog testa.

<sup>2</sup>Broj i postotak ispitanika. Ispitanici se uzimaju u obzir samo jedanput unutar svake kategorije.

Incidencija ukupnih neželjenih događaja koji nisu ozbiljni bila je značajno veća u kohorti ispitanika OPTIMIZER iz ispitivanja FIX-HF-5C2 nego u kontrolnoj skupini ispitivanja FIX-HF-5C. Nije bila značajno veća od incidencije neželjenih događaja koji nisu ozbiljni u skupini OPTIMIZER iz ispitivanja FIX-HF-5C. Viša stopa između ispitanika skupine OPTIMIZER iz FIX-HF-5C2 i ispitanika u kontrolnoj skupini iz FIX-HF-5C može se pripisati razlikama u općim medicinskim događajima i lokalnoj infekciji. Opći medicinski događaji obuhvaćaju široki raspon štetnih događaja kao što je grlobolja, pa do ozbiljnijih događaja poput kolelitizaze. Klinički je teško protumačiti značenje bilo kakvih razlika u općim medicinskim događajima. Samo jedna od pet lokaliziranih infekcija koje nisu ozbiljne bila je povezana s uređajima (IPG džep). Važno je da stopa lokalne infekcije na početku nije bila visoka i da se nije značajno razlikovala između ispitanika skupine OPTIMIZER iz FIX-HF-5C2 i ispitanika skupine OPTIMIZER iz FIX-HF-5C.

#### **4.0 Rasprava**

Kliničko ispitivanje zadovoljilo je svoju primarnu krajnju točku u ocjeni učinkovitosti na temelju prezentirane Bayesove analize podržane frekventističkim analizama. S obzirom na sigurnost nije bilo komplikacija povezanih s uređajem, a bila je samo jedna komplikacija povezana s postupkom (<2 %). To je bilo znatno niže od stope opažene u kliničkom ispitivanju uređaja s tri vodiča FIX-HF-5C. Nije bilo dokaza o razlici između ispitivanih skupina s obzirom na štetne događaje ili ocijenjene ozbiljne štetne događaje, premda je skupina OPTIMIZER iz FIX-HF-5C2 izgleda imala nižu stopu ozbiljnih događaja povezanih sa sustavom OPTIMIZER System nego što je ranije viđeno.

Stoga se može zaključiti da je kliničko ispitivanje FIX-HF-5C2 zadovoljilo svoje unaprijed određene krajnje točke i da je konfiguracija s dva vodiča sustava OPTIMIZER Smart barem jednakо sigurna i učinkovita kao i konfiguracija s tri vodiča sustava OPTIMIZER Smart koju je odobrila FDA u P180036.

Vršna vrijednost VO<sub>2</sub> više se poboljšala u pacijenata skupine OPTIMIZER u trenutačnom ispitivanju FIX-HF-5C2 nego u kontrolnoj skupini prethodnog ispitivanja FIX-HF-5C i u Bayesovoj i u frekventističkoj statističkoj analizi.

#### **5.0 Odnos rizika i koristi**

Korist konfiguracije s dva vodiča sustava OPTIMIZER Smart odnosi se na poboljšanje vršnog VO<sub>2</sub>, poboljšani funkcionalni status što dokazuju poboljšanja u funkcionalnoj klasi NYHA i smanjenu incidenciju komplikacija u postupku u odnosu na konfiguraciju s tri vodiča sustava OPTIMIZER Smart (kliničko ispitivanje FIX-HF-5C). Rizici povezani sa sustavom OPTIMIZER Smart System slični su onima povezanim s uređajima ICD i elektrostimulatorima, koji su dobro dokumentirani u literaturi. U ispitivanju FIX-HF-5C2 primarna komplikacija bila je pomicanje vodiča. U ispitivanju FIX-HF-5C2 nije prijavljeno pomicanje vodiča. Stoga je jasno da potencijalne koristi konfiguracije s dva vodiča sustava OPTIMIZER Smart premašuju potencijalne rizike.

## **6.0 Zaključci**

Na temelju rezultata ovdje opisanog kliničkog ispitivanja FIX-HF-5C2 zaključujemo sljedeće:

1. Konfiguracija s dva vodiča sustava OPTIMIZER Smart System sigurna je i učinkovita za isporuku CCM terapije kod pacijenata sa simptomima zatajenja srca klase NYHA III.
2. Tolerancija na opterećenje, što dokazuje poboljšanje vršne vrijednosti VO<sub>2</sub>, poboljšana je CCM terapijom koja se isporučuje pomoću konfiguracije s dva vodiča sustava OPTIMIZER Smart System.
3. Isporuka CCM terapije putem sustava s dva vodiča klinički je učinkovita i jednaka isporuci putem sustava s tri vodiča.
4. Stope komplikacija niže su kod uređaja s dva vodiča, vjerojatno zbog smanjenja broja ugrađenih vodiča.
5. Profil ozbiljnih štetnih događaja za sustav s dva vodiča ne razlikuje se značajno od onog kod sustava s tri vodiča.

Reference:

Wiegand, 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. Promatračko kliničko ispitivanje na temu CCM**

### **Rezime**

**Naslov: Modulacija srčane kontraktilnosti poboljšava dugoročno preživljavanje i hospitalizacije u pacijenata sa zatajenjem srca sa smanjenom frakcijom izbacivanja.**

#### **CILJEVI:**

Modulacija srčane kontraktilnosti (CCM) poboljšava simptome i toleranciju na opterećenje te smanjuje hospitalizacije zbog zatajenja srca (HF) tijekom 6-mjesečnog praćenja kod pacijenata sa simptomima klase III ili IV klasifikacije New York Heart Association (NYHA), vrijednostima QRS < 130 ms i 25 % ≤ lijeva ventrikularna frakcija izbacivanja (LVEF) ≤ 45 % (kliničko ispitivanje FIX-HF-5C). Trenutačno prospektivno promatračko kliničko ispitivanje (CCM-REG) imalo je za cilj procijeniti dugoročni utjecaj CCM terapije na hospitalizacije i smrtnost u realnom okruženju te iste populacije.

## METODE I REZULTATI:

Uključeno je ukupno 140 pacijenata s vrijednošću  $25 \% \leq \text{LVEF} \leq 45 \%$  koji su primali CCM terapiju (CCM-REG25-45) zbog kliničkih indikacija. Kardiovaskularne i HF hospitalizacije, upitnik Minnesota Living with Heart Failure (MLHFQ) i klasa NYHA procjenjivani su tijekom dvije godine. Smrtnost se pratila kroz tri godine i uspoređivala s predviđanjima prema Seattle Heart Failure Model (SHFM). Odvojena analiza provedena je na pacijentima s  $35 \% \leq \text{LVEF} \leq 45 \%$  (CCM-REG35-45) i  $25 \% \leq \text{LVEF} < 35 \%$  (CCM-REG25-34). Hospitalizacije su se smanjile za 75 % (s 1,2 / bolesničkoj godini prethodne godine, na 0,35 / bolesničkoj godini tijekom dvije godine nakon CCM-a,  $P < 0,0001$ ) u CCM-REG25-45 i za sličan iznos u CCM-REG35-45 ( $P < 0,0001$ ) i CCM-REG25-34. MLHFQ i klasa NYHA poboljšali su se u sve tri kohorte, s progresivnim poboljšanjima tijekom vremena ( $P < 0,002$ ). Trogodišnje preživljavanje u CCM-REG25-45 (82,8 %) i CCM-REG24-34 (79,4 %) bilo je slično onome koje je predviđao SHFM (76,7 %,  $P = 0,16$ ; odnosno 78,0 %,  $P = 0,81$ ) i bolje od predviđenog u CCM-REG35-45 (88,0 % naspram 74,7 %,  $P = 0,046$ ).

## ZAKLJUČAK:

U realnom okruženju CCM daje rezultate slične onima iz prethodnih kliničkih ispitivanja kod ispitanika s  $25 \% \leq \text{LVEF} \leq 45 \%$  i  $\text{QRS} < 130 \text{ ms}$ ; smanjuju se kardiovaskularne i HF hospitalizacije, a poboljšavaju MLHFQ i klasa NYHA. Ukupna smrtnost bila je usporediva s onom koju je predvidio SHFM, ali je bila niža od predviđene u pacijenata s  $35 \% \leq \text{LVEF} \leq 45 \%$ .

## KLJUČNE RIJEČI:

Hospitalizacije; lijeva ventrikularna frakcija izbacivanja; Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire; preživljavanje

## Reference:

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