IMPULSE DYNAMICS

Hope is Here

„OPTIMIZER® Smart Implantable Pulse Generator“

NAUDOJIMO INSTRUKCIJA

Dalies nr.: 13-290-008-lt 12 leid.

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®“ yra JAV registruotasis prekių ženklas, priklausantis įmonei „Impulse Dynamics“.
CCM™ yra „Impulse Dynamics“ prekių ženklas.

Šiame dokumente pateikta informacija gali būti keičiama be išankstinio įspėjimo.

Jokia šio vadovo dalis negali būti dauginama ar perduodama bet kokia forma ar būdu, įskaitant elektronines ir mechanines priemones, be išankstinio raštiško aiškaus „Impulse Dynamics“ sutikimo.

„OPTIMIZER® Smart system“ ir CCM™ technologija yra apsaugotos keliais JAV patentais. Naujausią atitinkamų patentų ir patentų paraiškų sąrašą rasite mūsų patentų puslapyje: http://www.impulse-dynamics.com/us/patents.

Prieš naudodami prietaisą, perskaitykite visą pateiktą dokumentaciją.

CE 0344

[2016]

TURINYS

ETIKETĖSE ESANČIŲ SIMBOLIŲ PAAIŠKINIMAS **1**

1. „OPTIMIZER SMART SYSTEM“: APŽVALGA **4**

1.1 „OPTIMIZER Smart IPG“ aprašymas 4

1.2 „OPTIMIZER Smart IPG“ laidų su elektrodais jungtys 5

1.3 „OPTIMIZER Smart IPG“ fizinės charakteristikos 5

1.4 „OPTIMIZER Smart IPG“ baterija 6

1.5 „OPTIMIZER Smart IPG“ įkraunamos baterijos veikimas 6

1.6 Ilgesnė baterijos veikimo trukmė 7

1.7 Ilgesnis baterijos įkrovos naudojimas 7

1.8 Naudotojo profilis ir mokymas 9

2. INDIKACIJOS **9**

3. KONTRAINDIKACIJOS IR ATSARGUMO PRIEMONĖS **9**

4. ĮSPĖJIMAI **10**

4.1 Galimos komplikacijos dėl prietaiso implantavimo 10

4.1.1 Prieširdžių ir skilvelių aritmijos, kurias gali sukelti laido su elektrodais implantavimas 10

4.1.2 Skilvelių aritmijos, kurias gali sukelti CCM™ signalai 10

4.1.3 Prieširdžių aritmijos, kurias gali sukelti CCM™ signalai 11

4.2 Tvarkymas 12

4.3 Laikymas ir naudojimas 12

4.4 Informacija apie pakuotę 12

4.5 Pakartotinis sterilizavimas ir naudojimas 12

4.6 Kremavimas 12

5. PERSPĖJIMAI **13**

5.1 Aplinkos sąlygos 13

5.2 Elektrokauterizacija 13

5.3 RD abliacija 14

5.4 Diatermija (medicininis trumpųjų bangų indukcinis kaitinimas) 14

5.5 Defibriliacija ir kardioversija 14

5.6 Spindulinė terapija 15

5.7 Branduolinis magnetinis rezonansas (NMR), magnetinio rezonanso tomografija (MRT) 15

5.8 Litotripsija 16

5.9 Ultragarso terapija 16

5.10 Transkutaninis elektrostimuliavimas (TENS) 16

5.11 Buitiniai prietaisai 16

5.12 Parduotuvių apsaugos nuo vagysčių sistemos / oro uostų saugumo patikros sistemos 17

5.13 Pramoninės mašinos 17
5.14 Perdavimo įrenginiai 17
5.15 Mobilieji telefonai 17

6. GALIMAS NEPAGEIDAUJAMAS POVEIKIS 18

7. PRIETAISO IMPLANTAVIMAS 18
7.1 Bendrieji aspektai 18
7.2 Sterilios (-ių) laidų su elektrodais pakuotės (-ių) atidarymas 19
7.3 „OPTIMIZER Smart“ sterilios pakuotės atidarymas 19
7.4 Laidų su elektrodais įdėjimo patikra 20
7.4.1 Laido su elektrodais ilginamojo kabelio ir OPTIMIZER bandomojo prietaiso naudojimas 20
7.4.2 Nenaudojant laidų su elektrodais ilginamojo kabelio 22
7.5 Implantuotų laidų su elektrodais prijungimas prie „OPTIMIZER Smart IPG“ 23
7.6 IPG kišenės pjūvis 24
7.7 „OPTIMIZER Smart IPG“ įdėjimas ir kišenės uždarymas 24

8. PRIETAISO EKSPLANTAVIMAS / PAKEITIMAS 25

9. „OPTIMIZER SMART IPG“: FUNKCIJOS IR PROGRAMAVIMO PARINKTYS 26
9.1 Veikimo režimai 26
9.2 „CCM Off“ (CCM išjungimo) būsena 26
9.3 A/V fiksavimas 26
9.3.1 A/V fiksavimo laidai su elektrodais 27
9.3.2 A/V fiksavimo parametrai 27
9.3.3 Refrakterinis periodas 27
9.4 CCM™ tiekimo parinktys 27
9.5 CCM™ signalų tiekimas 28
9.5.1 Kanalai 28
9.5.2 CCM™ signalų parametrai 28
9.5.3 Pusiausvyrinimo fazė 29
9.5.4 Parametrų sąveika 29
9.6 „CCM™ Inhibit Parameters“ CCM™ slopinimo parametrai 30
9.6.1 Susitraukimų skaičius CCM™ slopinti 30
9.6.2 Sąlygos, sukeliančios slopinimą 30
9.7 Vietinis fiksavimas 31
9.8 CCM™ sužadinimas pagal „Local Sense“ įvykius 32
9.8.1 „Local Sense“ įspėjimo langas 32
9.8.2 „Local Sense“ refrakteriniai periodai 33
9.8.3 Pastabos 33
9.8.4 Parametrų sąveika 34

10. TECHNINĖ PRIEŽIŪRA IR GARANTIJA 34
10.1 Informacija apie ribotąją garantiją 34
10.2 Privalomas baterijos įkrovimas 34
I PRIEDAS 35
Fizikinės savybės 35
Baterija 35
Srovės suvartojimas 35
Saugus režimas 36
Programuojami parametrai 36
Gamyklos nuostatos 38
Kritinis programavimas 39
II PRIEDAS 42
Ryšiai / telemetrija 42
III PRIEDAS 42
Prietaiso / prietaiso sąveikos bandymo procedūra 42
IV PRIEDAS 43
A. Dabartinė klinikinė suvestinė: FIX-HF-5C 43
B. Dabartinė klinikinė suvestinė: FIX-HF-5C2 50
C. CCM registrinis tyrimas 71

ŠIS PUSLAPIS TYČIA PALIKTAS TUŠČIAS

ETIKETĖSE ESANČIŲ SIMBOLIŲ PAAIŠKINIMAS

SIMBOLIS	APRAŠYMAS
	Gamintojas
YYYY-MM	Pagaminimo data
CE 0344	Conformité Européenne 0344 = AIMDD notifikuotosios įstaigos numeris
	Skaityti naudojimo instrukciją
	Dėmesio, skaityti pridedamus dokumentus
EC REP	Atstovas Europoje
CC°C FF°F cc°C ff°F	Gabenimo temperatūros ribinės vertės
STERILE EO	Sterilizuota etileno oksidu
YYYY-MM-DD	Sunaudoti iki
	Pakartotinai nenaudoti
REF XXXX	Dalies numeris
LOT XXXX	Partijos numeris
SN XXXX	Serijos numeris
	Atidaryti čia
	Dinamometrinis veržliaraktis

SIMBOLIS	APRAŠYMAS
	Prievado kištukas
	Negalima naudoti, jeigu pakuotė pažeista
	MR santykinis

ŠIS PUSLAPIS TYČIA PALIKTAS TUŠČIAS

1. „OPTIMIZER SMART SYSTEM“: APŽVALGA

„OPTIMIZER Smart System“ yra skirta vidutinio sunkumo ir sunkiam širdies nepakankamumui gydyti. Sistemą sudaro šie komponentai:

- programuojamas „OPTIMIZER Smart Implantable Pulse Generator“ (IPG), CCM X10 modelis; prievado kištukas, dinamometrinis veržliaraktis nr. 2 implantuojamiems laidams su elektrodais tvirtinti;
- „OMNI Smart Programmer“, modelis „OMNI™ II Programmer“ (su „OMNI Smart Software“);
- „OPTIMIZER Smart Charger“, modelis „Mini Charger“.

„Optimizer SMART IPG“ suprojektuotas naudoti su dviem galimais įsigyti skilvelių laidais su elektrodais, tačiau gali būti naudojamas ir su papildomu prieširdžių laidu su elektrodais.

1.1 „OPTIMIZER Smart IPG“ aprašymas

„OPTIMIZER Smart Implantable Pulse Generator“ (IPG) yra programuojamas prietaisas su vidine baterija ir telemetrijos funkcijomis. Sistema yra skirta širdies nepakankamumui gydyti, kai širdies raumuo ne taip gerai (kaip turėtų) pumpuoja kraują, taip pat ji turėtų sumažinti širdies minutinį tūrį. „OPTIMIZER Smart IPG“ stebi vidinę širdies veiklą ir tiekia CCM™ signalus širdies audiniui skilvelio absoliutaus refrakterinio periodo metu, kai širdies audinys negali būti suaktyvintas, todėl CCM™ signalas yra nesužadinantis. CCM™ signalo tiekimas yra sinchronizuojamas su aptiktu vietiniu elektriniu aktyvumu ir gali sukelti norimą poveikį audiniui, t. y. gydyti širdies nepakankamumą didinant širdies minutinį tūrį arba širdies raumens susitraukimą.

Minėtos „OPTIMIZER Smart IPG“ programavimo galimybės reiškia, kad medicinos personalas, naudodamasis „OMNI Smart Programmer“ programa, gali pritaikyti veikimo parametrus pagal kiekvieno paciento individualius poreikius. „OPTIMIZER Smart IPG“ maitina įkraunama baterija (žr. 1.4 skyrių), kurią galima įkrauti per odą, perduodant indukcinę energiją naudojant „OPTIMIZER Mini Charger“ įkroviklį.

„OPTIMIZER Smart IPG“ ir „OMNI II Programmer“ (su „OMNI Smart Software“) palaiko telemetrinį ryšį (išsamesnės informacijos rasite II priede). Telemetrija naudojama IPG programuoti, taip pat diagnostiniams duomenims gauti užklausiant prietaisą. Programavimo įrenginys įrašo prietaiso duomenis, tvarko sistemos žurnalą, saugo standartines programas vėlesniam naudojimui, suteikia galimybę kritiniu atveju užprogramuoti „saugius“ parametrus ir t. t.

Prie „OPTIMIZER Smart IPG“ prijungiami du (2) arba trys (3) implantuojami laidai su elektrodais, du (2) laidai su elektrodais implantuojami į dešinįjį skilvelį ir vienas (1) pasirinktinai į dešinįjį prieširdį. „OPTIMIZER Smart IPG“ suderinamas su standartiniais širdies stimuliatoriaus laidais su elektrodais, turinčiais IS-1 jungtis.

Implantuojantis gydytojas gali pasirinkti bet kokius standartinius skilvelio stimuliavimo laidus su elektrodais, pasižyminčius toliau nurodytomis charakteristikomis:

- dvipolis laidas su elektrodais, patvirtintas transveniniam intrakardiniam skilvelio stimuliavimui;
- standartinė IS-1 dvipolė jungtis;
- aktyvi fiksacija su elektriniu aktyviuoju kamštiniu distaliniu elektrodu, kurio minimalus elektriškai aktyvaus paviršiaus plotas yra 3,6 mm^2;
- distalinis elektrodas padengtas mažos poliarizacijos danga (pvz., titano nitridu arba iridžio oksidu).

Pastaba. Laidai su elektrodais, tinkami CCM™ signalams iš OPTIMIZER IPG perduoti, turi būti komerciniai modeliai, turintys atitinkamus geografinės vietovės, kurioje jie bus naudojami, reguliavimo įstaigų leidimus.

Implantuojantis gydytojas gali pasirinkti papildomą prieširdžių laidą su elektrodais pagal savo pageidavimus.

1.2 „OPTIMIZER Smart IPG“ laidų su elektrodais jungtys

Jungčių bloke telpa trys (3) dvipolės IS-1-BI jungtys. Gnybtai pažymėti taip:

- „A“: prieširdžių
- „V“: skilvelių
- „LS“: „Local Sense“

1.3 „OPTIMIZER Smart IPG“ fizinės charakteristikos

Aukštis (mm)	69,4 ± 2,0
Plotis (mm)	47,5 ± 0,5
Storis (mm)	11,5 ± 0,5
Tūris (cm^3)	30,5 ± 0,5
Masė (g)	46 ± 3,0
Atviras metalo paviršius[a] (cm^2)	58,1
Rentgenogramos ID ID sudaro šie 3 elementai: • „Impulse Dynamics“ gamintojo ID: „ID“ • Modelio numerio kodas: „OS“ – „OPTIMIZER Smart“ • Metų kodas: A – 2015, B – 2016, C – 2017 ir t. t.	**ID. OS. y** „y“ pakeičiama gamybos metų raidiniu kodu (žr. I priedą).
Medžiagos, besiliečiančios su žmogaus audiniais[b]	Titanas, epoksidinė derva, silikoninė guma
Laidų su elektrodais jungtys	3,2 mm; IS-1/VS-1

[a] Naudojant vienpolį skilvelių arba prieširdžių fiksavimą „OPTIMIZER Smart“ prietaiso korpusas naudojamas kaip indiferentinis elektrodas. „Local Sense“ (LS) poliškumas visada yra dvipolis.
[b] Bandymai parodė, kad šios medžiagos yra biologiškai suderinamos. „OPTIMIZER Smart IPG“ nesukelia jokio temperatūros pakilimo, galinčio pažeisti aplinkinius audinius.

1 pav. „OPTIMIZER Smart IPG“ (vaizdas iš priekio)

2 pav. „OPTIMIZER Smart IPG“ (vaizdas iš galo)

1.4 „OPTIMIZER Smart IPG“ baterija

„OPTIMIZER Smart IPG“ yra maitinamas „Quallion“ gaminama QL0200I-A modelio ličio jonų baterija, kurios naudingoji talpa yra 0,2 Ah. „OPTIMIZER Smart IPG“ sunaudojama srovė labai priklauso nuo pacientui perduodamų CCM™ signalų energijos.

1.5 „OPTIMIZER Smart IPG“ įkraunamos baterijos veikimas

Visiškai įkrautos „OPTIMIZER Smart IPG“ baterijos įtampa yra maždaug 4,1 V. Kai baterijos įtampa nukrenta iki 3,3 V, prietaisas pereina į „Standby“ (budėjimo) (OOO) režimą ir nebeatlieka jokių funkcijų, išskyrus telemetrinio ryšio palaikymą su programavimo įrenginiu ir „OPTIMIZER Mini Charger“. Prietaisas vėl pradeda veikti įprastu režimu, kai įtampa pakyla virš 3,4 V. Jei baterijos įtampa nukrenta žemiau 3,0 V, prietaisas atjungia savo grandinę nuo baterijos ir nebeatlieka jokių funkcijų, įskaitant telemetrinio ryšio palaikymą su programavimo įrenginiu ir „OPTIMIZER Mini Charger“. Prietaisas grįš į „Standby“ (budėjimo) (OOO) režimą, kai įtampa pakils virš 3,0 V.

Todėl „OPTIMIZER Mini Charger“ rekomenduojama įkrauti bent kartą per savaitę. Įkrauti taip pat rekomenduojama, jei prietaisui pateikiamos užklausos ir baterijos lygis yra 3,5 V arba mažesnis.

1.6 Ilgesnė baterijos veikimo trukmė

Tikėtinas „Optimizer Smart IPG“ veikimo laikas apsiriboja tikėtinu jo įkraunamos baterijos veikimo laiku. „Optimizer Smart IPG“ viduje esanti įkraunama baterija turėtų būti naudojama mažiausiai penkiolika metų. Laikui bėgant ir pakartotinai įkraunant „Optimizer Smart IPG“ baterija praranda gebėjimą atkurti visą savo įkrovimo pajėgumą.

Pasibaigus penkioliktiesiems implanto naudojimo metams, prasideda pasirenkamasis keitimo laikotarpis. „Optimizer Smart IPG“ reikės pakeisti, kai įprastai kas savaitę įkrovus, stimuliavimo nebus galima palaikyti visą savaitę. Todėl svarbu, kad penkioliktaisiais naudojimo metais pacientui būtų nurodyta visiškai įkrauti „Optimizer Smart IPG“ likus septynioms dienoms iki įprastinių kontrolinių vizitų, jog gydytojas galėtų nustatyti, ar „Optimizer Smart IPG“ vis dar gali užtikrinti visą savaitę trunkančią širdies susitraukiamumo moduliacijos terapiją, kai prietaisas įkraunamas kas savaitę.

Kai „Optimizer Smart IPG“ negali užtikrinti visą savaitę trunkančios CCM terapijos, įprastai įkrovus kas savaitę, jį reikia pakeisti.

1.7 Ilgesnis baterijos įkrovos naudojimas

Baterijos įkrovos ilgesnį naudojimą galima įvertinti pagal toliau pateiktas lenteles. Tai yra konservatyvus „OPTIMIZER Smart IPG“ 5 ir 7 V įtampos baterijos įkrovos naudojimo įvertinimas.

CCM™ tiekimui 7 val. per dieną kaip lygiagretaus laido su elektrodais pilnutinės varžos funkcija:

Kanalų pilnutinė varža (omais)	Stimuliavimo amplitudė (V)	Įkrovos naudojimas (dienomis)
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

Tas pats, bet 5 valandos per dieną:

Kanalų pilnutinė varža (omais)	Stimuliavimo amplitudė (V)	Įkrovos naudojimas (dienomis)
220	5	28
220	7	15
300	5	36
300	7	21
600	5	65
600	7	39

Kanalų pilnutinė varža (omais)	Stimuliavimo amplitudė (V)	Įkrovos naudojimas (dienomis)
900	5	84
900	7	53
1200	5	90
1200	7	62

Duomenys šioms sąlygoms:

- Impulsų skaičius CCM™ impulsų sekoje: 2
- Fazės trukmė: 5,14 ms
- Širdies ritmas: 85 dūž./min.

Esant šioms sąlygomis vidutinės baterijos srovė sąnaudos CCM™ tiekimo metu yra maždaug tokios:

VBAT (V)	Pilnutinė varža (omais)	Stimuliavimo amplitudė (V)	Vidutinės išmatuotos srovės sąnaudos (uA)
3,4	220	5	1420
3,4	220	7	2603
3,4	300	5	1094
3,4	300	7	1848
3,4	600	5	613
3,4	600	7	1015
3,4	900	5	468
3,4	900	7	734
3,4	1200	5	412
3,4	1200	7	596
4,1	220	5	1159
4,1	220	7	2124
4,1	300	5	909
4,1	300	7	1652
4,1	600	5	511
4,1	600	7	879
4,1	900	5	402
4,1	900	7	652
4,1	1200	5	394
4,1	1200	7	582

Laiku neįkrovus „OPTIMIZER Smart IPG“, prietaisas gali persijungti į „Standby“ (budėjimo) (OOO) režimą ir sustabdyti CCM™ signalo tiekimą. Šiuo režimu veikiantį prietaisą pirmiausia reikia įkrauti ir tik tada jis vėl pradės tiekti terapiją.

1.8 Naudotojo profilis ir mokymas

„OPTIMIZER Smart System“ operatoriai yra pacientai, gydytojai (ir jiems padedantis išmokytas medicinos personalas) ir „Impulse Dynamics“ atstovai. Gydytojai, medicinos personalas ir bendrovės atstovai turi būti susipažinę su elektroninės medicinos įrangos, ypač IPG, valdymu ir programavimo įrenginiais.

Gydytojai ir medicinos personalas dalyvaus bendrovės remiamoje mokymo programoje, kurioje bus teoriškai ir praktiškai mokoma apie technologiją, prietaiso funkcijas ir išsamias IPG, programavimo įrenginio ir paciento įkroviklio naudojimo instrukcijas. Būtinybę ateityje iš naujo mokyti naudotis „OPTIMIZER Smart System“ sistema nustato bendrovės darbuotojai, atsižvelgdami į individualią naudotojo implantavimo istoriją ir dažnumą.

Pacientų mokymas apsiribos tik „OPTIMIZER Mini Charger“ naudojimu, o po implantacijos jį atliks „Impulse Dynamics“ atstovai.

2. INDIKACIJOS[1]

Sistema „OPTIMIZER Smart System“ skirta naudoti vyresniems nei 18 metų pacientams, kuriems dėl sistolinės kairiojo skilvelio disfunkcijos, nepaisant tinkamo medikamentinio gydymo, pasireiškia simptominis širdies nepakankamumas. Įrodyta, kad OPTIMIZER sistemos teikiama CCM terapija pagerina klinikinę būklę, funkcinį pajėgumą ir gyvenimo kokybę bei padeda išvengti pacientų, sergančių simptominiu kairiojo širdies skilvelio nepakankamumu, hospitalizavimo, jei pacientai yra kruopščiai atrinkti ir su jais dirba specializuoti širdies nepakankamumo kardiologai.

Skaitytojui siūlome susipažinti su Abraham W et al. 2018 m. (JACC HF) ir Anker S et al. 2019 m. (EJHF) duomenimis, pagrindžiančiais pirmiau minėtą teiginį apie naudojimo indikacijas. Trijose publikacijose (Kuschyk et al., 2015; Liu et al., 2016; Kloppe et al., 2016) rodo, kad daugiau kaip 200 pacientų buvo ilgai stebimi – iš viso 109 metus. Be to, turima duomenų apie ilgalaikį stebėjimą iš 2 registracinių tyrimų (Mueller et al., 2017 ir Anker S et al., 2019), kuriuose dalyvavo 283 pacientai ir jų stebėjimas truko iki 3 metų. Tolesnis ilgalaikio saugumo ir veiksmingumo vertinimas atliekamas šiuo metu vykdomuose tyrimuose po prietaiso pateikimo į rinką.

3. KONTRAINDIKACIJOS IR ATSARGUMO PRIEMONĖS

„OPTIMIZER Smart System“ yra **kontraindikuotina**:

1. pacientams, turintiems mechaninį triburį vožtuvą;
2. pacientams, kuriems negalima prieiga prie kraujagyslių, kad būtų galima implantuoti laidus su elektrodais.

---

[1] „OPTIMIZER Smart System“ sistemos sauga ir veikimas grindžiami klinikiniais tyrimais, atliktais su ankstesnės kartos prietaisu, OPTIMIZER IVs ir III sistemomis, atsižvelgiant į tai, kad sistemų funkcijos, paskirtis, konstrukcinės charakteristikos ir CCM signalai yra panašūs. Šių tyrimų santraukas galima rasti „Impulse Dynamics“ interneto svetainėje.

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

4. ĮSPĖJIMAI

4.1 Galimos komplikacijos dėl prietaiso implantavimo

Kaip ir bet kuri chirurginė procedūra, „OPTIMIZER Smart IPG“ implantavimas yra susijęs su tam tikra rizika. Literatūroje aprašytos IPG implantacijos komplikacijos, be kita ko, yra šios: IPG sukeltos aritmijos, įskaitant gyvybei pavojingas aritmijas (pvz., skilvelių virpėjimą), infekcija, odos nekrozė, prietaiso pasislinkimas, hematomos susidarymas, seroma ir histotoksinės reakcijos (taip pat žr.: 6 skyrių „Galimas nepageidaujamas poveikis“).

Užprogramavus didelį jautrumą (t. y. mažesnius nei 2 mV jautrumo nustatymus), gali padidėti sistemos jautrumas elektromagnetiniams trukdžiams, kurie gali slopinti arba sukelti signalo tiekimą.

Literatūroje aprašytos ūmios ir lėtinės komplikacijos, be kita ko, yra šios: laido su elektrodais lūžis, laido su elektrodais pasislinkimas, prieširdžių ar skilvelių perforacija ir reti perikardo tamponados atvejai. Skilvelio sienelės perforacija gali sukelti tiesioginį diafragminio nervo arba diafragmos stimuliavimą. Patikrinimo metu nustatytas pilnutinės varžos pokytis gali reikšti laido su elektrodais lūžį, laido su elektrodais pasislinkimą arba perforaciją (taip pat žr.: 6 skyrių „Galimas nepageidaujamas poveikis“).

Labai retais atvejais (<1 %) transveninis laido su elektrodais įvedimas taip pat gali sukelti venų trombozę ir vėliau SVC sindromą.

Jutimo praradimas netrukus po implantacijos gali būti laido su elektrodais pasislinkimo rezultatas. Be to, CCM™ signalo tiekimo praradimą gali lemti laido su elektrodais lūžis.

4.1.1 Prieširdžių ir skilvelių aritmijos, kurias gali sukelti laido su elektrodais implantavimas

Kaip minėta pirmiau, transveninių laidų su elektrodais naudojimas gali sukelti aritmijas; kai kurios iš jų gali būti pavojingos gyvybei, pavyzdžiui, skilvelių virpėjimas ir skilvelių tachikardija. Naudojant įsukamus laidus su elektrodais, pavyzdžiui, naudojamus CCM™ signalui tiekti, taip pat gali atsirasti laidumo sutrikimų, pavyzdžiui, Hiso pluošto kojytės blokada. Juos galima minimaliai sumažinti iki implantavimo naudojant fluoroskopą, užtikrinant, kad prieš fiksaciją laidai su elektrodais būtų tinkamoje padėtyje, ir ribojant manipuliacijų su laidais skaičių. Perskaitykite ir laikykitės visų originalaus gydytojo vadovo, skirto laidams su elektrodais, kuriuos ketinate naudoti, nurodymų, kad sumažintumėte nepageidaujamų reiškinių, susijusių su laidų implantavimu, skaičių.

4.1.2 Skilvelių aritmijos, kurias gali sukelti CCM™ signalai

CCM™ signalai yra stipresni už įprastus stimuliuojančius impulsus, todėl gali sukelti širdies audinių suaktyvėjimą, kai jie tiekiami už absoliutaus refrakterinio periodo ribų. Todėl CCM™ signalai, tiekiami už skilvelio absoliučiojo refrakterinio periodo ribų, gali sukelti aritmijas (kai kurios iš jų gali kelti pavojų gyvybei, pavyzdžiui, skilvelių virpėjimas ir tachikardija). Dėl šios priežasties būtina atidžiai pasirinkti CCM™ signalo tiekimo parametrus. Svarbiausia, kad įvairūs nustatymai, susiję su būklėmis, kurios slopina CCM™ signalų tiekimą (pvz., „Long AV delay“ (ilgojo AV delsa), „Short AV delay“ (trumpojo AV

delsa), „LS Alert Window“ (LS įspėjimo langas), refrakteriniai periodai ir IEGM jautrumas), turi būti parinkti taip, kad CCM™ signalai būtų tiekiami tik normaliai vykstančių susitraukimų metu, o įtariamų ektopinių ar priešlaikinių susitraukimų metu jie būtų slopinami.

Be to, CCM™ signalai gali sukelti audinių elektrinio laidumo pokyčius. Dėl šios priežasties CCM™ signalų tiekimas į skilvelių pertvarą gali sukelti Hiso pluošto kojytės blokadą, kuri gali sukelti bradikardiją. Dėl panašių mechanizmų CCM sukelti miokardo elektrinio laidumo pokyčiai gali sukelti audinių refrakteriškumą, o dėl to gali lengviau atsirasti reciprokinės tachiaritmijos. Rekomenduojama atidžiai stebėti, ar paciento ritmas nesikeičia, kai CCM™ signalai tiekiami implantuojant laidą su elektrodais, taip pat pirmą kartą įjungus „OPTIMIZER Smart IPG“ ir vėlesnių kontrolinių apsilankymų metu. Dėl CCM™ signalų tiekimo atsiradusiems skilvelių ritmo pokyčiams gali prireikti pakeisti laidų su elektrodais vietą, taip pat perprogramuoti CCM™ delsos ir amplitudės nustatymus taip, kad jie nesukeltų paciento skilvelių ritmo pokyčių.

4.1.3 Prieširdžių aritmijos, kurias gali sukelti CCM™ signalai

Teoriškai prieširdžių ir supraventrikulinės aritmijos gali prasidėti, kai CCM sukeltas skilvelių aktyvumas retrogradiškai perduodamas į prieširdžius ir sukelia priešlaikinę prieširdžių depoliarizaciją. „OPTIMIZER Smart IPG“ gali užfiksuoti skilvelių suaktyvėjimą, atsirandantį dėl retrogradinio prieširdžių įvykio, ir tiekti CCM™ taip, kaip užprogramuota. Be to, stiprūs CCM™ signalai, tiekiami per laidus su elektrodais, implantuotus į bazinę padėtį netoli prieširdžių, gali tiesiogiai stimuliuoti prieširdžius. Jei CCM™ tiekimas sukelia prieširdžių aktyvinimą per bet kurį iš šių mechanizmų, o po to prieširdžių signalas perduodamas į skilvelius, ciklas gali išsivystyti į būklę, panašią į širdies stimuliatoriaus sukeltą tachikardiją (PMT).

Pagrindiniai kintamieji, galintys turėti įtakos CCM™ įvykiams, dėl kurių suaktyvėja prieširdžiai, yra laidų su elektrodais vieta dešiniojo skilvelio pertvaroje, CCM™ amplitudė ir CCM™ delsa. Siekiant išvengti prieširdžių aritmijų atsiradimo dėl CCM™ signalo tiekimo, rekomenduojama vengti bazinių laidų su elektrodais implantavimo vietų. CCM™ signalų tiesioginio prieširdžių aktyvinimo galimybė gali būti patikrinta implantavimo metu, tiekiant stipriausią įmanomą CCM™ signalą 20–30 ms ilgiau nei LS-CCM delsa, kuria galiausiai bus programuojamas IPG, kol dėl šios delsos CCM™ signalas, įskaitant jo 40 ms pusiausvyrinimo fazę, visiškai patenka į skilvelio absoliutaus refrakterinio periodo ribas, ir stebint, ar neatsiranda prieširdžių aktyvinimo. Tokiu atveju reikėtų užprogramuoti ilgesnę delsą ir patvirtinti, kad prieširdžių aktyvinimo nėra. Be tinkamos laidų su elektrodais vietos ir CCM™ parametrų užprogramavimo, „Prieširdžių tachikardijos dažnis“ turi būti užprogramuotas pakankamai maža verte kaip apsaugos priemonė nuo prieširdžių aritmijos, kurią gali sukelti CCM™ signalo tiekimas.

4.2 Tvarkymas

Neimplantuokite „OPTIMIZER Smart IPG“, jei pakuotė yra pažeista arba jei prietaisas buvo numestas ant kieto paviršiaus iš 30 cm ar didesnio aukščio, kai jis dar buvo siuntimo dėžutėje. Neimplantuokite prietaiso, jei išpakavus jis buvo numestas ant kieto paviršiaus. Pažeistas pakuotes arba numestus prietaisus reikia grąžinti „Impulse Dynamics“.

4.3 Laikymas ir naudojimas

Rekomenduojama „OPTIMIZER Smart IPG“ laikyti nuo 0 °C iki 40 °C temperatūroje. Atmosferos slėgis ir santykinė oro drėgmė neturi įtakos „OPTIMIZER Smart IPG“.

4.4 Informacija apie pakuotę

„OPTIMIZER Smart IPG“ tiekiamas dėžutėje, kurioje yra literatūros paketas ir sterili pakuotė. Sterili pakuotė buvo sterilizuota etileno oksido dujomis, ją sudaro išorinė TYVEK/PET lizdinė pakuotė, kurioje yra vidinė TYVEK/PET lizdinė pakuotė.

Dėžutę sudaro šie elementai:

- nulupamos etiketės, skirtos naudoti su implantavimo dokumentais;
- sterili pakuotė.

Vidinėje lizdinėje pakuotėje yra:

- vienas (1) „OPTIMIZER Smart IPG“;
- vienas (1) šešiakampis dinamometrinis veržliaraktis nr. 2 (11 unc.-col. = 77,68 mNm);
- vienas (1) prievado kištukas.

Prieš atidarydami sterilią pakuotę, patikrinkite, ar nėra kokių nors pažeidimo požymių, rodančių, kad pakuotės ar jos turinio sterilumas galėjo būti pažeistas. Pažeistas pakuotes reikia grąžinti „Impulse Dynamics“. Nebandykite pakartotinai sterilizuoti sterilios pakuotės turinio, kuris buvo pažeistas ar kaip nors sugadintas.

4.5 Pakartotinis sterilizavimas ir naudojimas

Nesterilizuokite „OPTIMIZER Smart IPG“, prievado kištuko arba kartu su prietaisu pateikto šešiakampio veržliarakčio. „OPTIMIZER Smart IPG“, kuris buvo eksplantuotas dėl bet kokios priežasties, negali būti pakartotinai implantuojamas kitam pacientui.

4.6 Kremavimas

Prietaise „OPTIMIZER Smart IPG“ yra sandari cheminė baterija, todėl jo negalima deginti. Prieš kremuodami mirusį pacientą būtinai eksplantuokite prietaisą.

5. PERSPĖJIMAI

5.1 Aplinkos sąlygos

Toliau aptariami galimi iš aplinkos kylantys pavojai, siekiant užtikrinti kuo didesnę pacientų saugą. Nors „OPTIMIZER Smart IPG“ sukurtas taip, kad užtikrintų kuo didesnę apsaugą nuo tokių pavojų, visiško atsparumo šiems pavojams garantuoti negalima.

Pastaba. „OPTIMIZER Smart IPG“ negalima naudoti šalia kitų elektros įrenginių. Jei tinkamo atskyrimo atstumo užtikrinti neįmanoma, siekiant užtikrinti normalų „OPTIMIZER Smart IPG“ veikimą, jį reikia stebėti.

Kaip ir bet kuriam kitam IPG, „OPTIMIZER Smart IPG“ gali veikti magnetinių, elektrinių ir elektromagnetinių signalų trukdžiai, jei jie yra pakankamai stiprūs arba turi savybių, panašių į širdies aktyvumą. Dauguma trukdžių slopina CCM™ signalų tiekimą. Retais atvejais trukdantis signalas gali sukelti netinkamą CCM™ signalo tiekimą. Be to, tam tikrą ribą viršijantys trukdžių signalai gali perduoti pakankamai energijos į IPG ir pažeisti IPG grandines ir (arba) miokardo audinius, esančius netoli laidų su elektrodais. Šie veiksniai taip pat aptariami paciento vadove, o apie šią riziką reikėtų pasikalbėti su pacientu.

Konkretaus prietaiso jautrumas priklauso nuo IPG kišenės vietos, trikdančio signalo tipo ir užprogramuotų veikimo parametrų.

Dėl galimų elektromagnetinių trukdžių priežasčių įvairovės „Impulse Dynamics“ šiame vadove negali apibūdinti ir aprašyti visų trukdžių šaltinių ir jų poveikio.

Įspėjimas. Pacientams turi būti nurodyta būti atsargiems šalia įrangos, kuri generuoja elektros ar elektromagnetinius laukus, ir kreiptis į gydytoją prieš einant į vietą, kurioje yra iškabinti įspėjimai, kad pacientai, turintys širdies stimuliatorių (ar kitų tipų implantuojamus prietaisus), neturėtų prie jos artintis.

5.2 Elektrokauterizacija

Chirurginių elektrokauterių naudojimas gali sukelti CCM™ signalo slopinimą arba gali priversti „OPTIMIZER Smart IPG“ persijungti į DOWN (ATJUNGIMO) režimą [„Standby“ (budėjimo) (OOO) režimą, kai netiekiamas CCM™], todėl galima prarasti statistinius duomenis. Prietaisas gali būti pažeistas, jei prie sistemos prijungiamos didelės energijos.

Naudojant elektrokauterį arti implantuoto „OPTIMIZER Smart IPG“, radijo dažnių energija taip pat gali patekti tiesiai per laidus su elektrodais ir jų antgalius į širdies raumens audinius ir sukelti nudegimus arba galbūt širdies aritmiją. Jei naudojamas elektrokauteris, galima perduoti tik trumpus signalo pliūpsnius, o neutralusis elektrodas turi būti uždėtas taip, kad srovė, veikianti „OPTIMIZER Smart IPG“ ir prijungtus laidus su elektrodais, būtų kuo mažesnė. Nepageidaujamo poveikio riziką galima sumažinti perprogramavus „OPTIMIZER Smart IPG“ į „Standby“ (budėjimo) (OOO) režimą. Visos procedūros metu reikėtų stebėti paciento periferinį pulsą ir iš karto po procedūros patikrinti, ar „OPTIMIZER Smart IPG“ veikia tinkamai. Jei prietaisas persijungė į DOWN (ATJUNGIMO) režimą, jį reikia iš naujo nustatyti.

5.3 RD abliacija

RD abliacija gali sukelti CCM™ signalo slopinimą arba gali priversti „OPTIMIZER Smart IPG“ persijungti į DOWN (ATJUNGIMO) režimą [„Standby“ (budėjimo) (OOO) režimą, kai netiekiamas CCM™], todėl galima prarasti statistinius duomenis. Priklausomai nuo į sistemą patenkančios energijos kiekio, prietaisas taip pat gali būti sugadintas. Jei radijo dažnio abliacijos procedūra atliekama netoli laidų su elektrodais, laidai su elektrodais gali per antgalius gauti radijo dažnio energiją į miokardą ir sukelti nudegimus arba širdies aritmiją.

Jei reikia atlikti radijo dažnio abliacijos procedūrą, neutralųjį elektrodą reikia padėti taip, kad per „OPTIMIZER Smart IPG“ ir laidus su elektrodais tekanti srovė būtų kuo mažesnė. Venkite tiesioginio abliacijos kateterio ir „OPTIMIZER Smart IPG“ arba jo laidų su elektrodais kontakto. Nepageidaujamo poveikio riziką galima sumažinti perprogramavus „OPTIMIZER Smart IPG“ į „Standby“ (budėjimo) (OOO) režimą. Visos procedūros metu reikėtų stebėti paciento periferinį pulsą ir iš karto po procedūros patikrinti, ar „OPTIMIZER Smart IPG“ veikia tinkamai. Jei prietaisas persijungė į DOWN (ATJUNGIMO) režimą, jį reikia iš naujo nustatyti.

5.4 Diatermija (medicininis trumpųjų bangų indukcinis kaitinimas)

Medicininė diatermija paprastai draudžiama pacientams su implantuotais prietaisais. Tokios intensyvios energijos poveikio „OPTIMIZER Smart IPG“ negalima numatyti. Nors IPG grandinės ir (arba) miokardo pažeidimas atrodo mažai tikėtinas, vis dėlto jis gali atsirasti.

Jei diatermija turi būti naudojama nepaisant kontraindikacijų, jos negalima taikyti šalia „OPTIMIZER Smart IPG“ ir jo laidų su elektrodais. Nepageidaujamo poveikio riziką galima sumažinti perprogramavus „OPTIMIZER Smart IPG“ į „Standby“ (budėjimo) (OOO) režimą. Visos procedūros metu reikėtų stebėti paciento periferinį pulsą ir iš karto po procedūros patikrinti, ar „OPTIMIZER Smart IPG“ veikia tinkamai. Jei prietaisas persijungė į DOWN (ATJUNGIMO) režimą, jį reikia iš naujo nustatyti.

5.5 Defibriliacija ir kardioversija

Bet kuris implantuotas prietaisas gali būti pažeistas išorinės kardioversijos ar defibriliacijos metu. Be to, gali būti pažeistas miokardas, esantis šalia laidų su elektrodais antgalių, ir (arba) audiniai prietaiso srityje. Viena iš pasekmių taip pat gali būti pakitusios signalo ribinės vertės. Dėl defibriliacijos srovės „OPTIMIZER Smart IPG“ taip pat gali persijungti į DOWN (ATJUNGIMO) režimą [„Standby“ (budėjimo) (OOO) režimą, kai netiekiamas CCM™], todėl galima prarasti statistinius duomenis. Sistema gali būti pažeista dėl didelės energijos poveikio.

Jokia konkreti elektrodo vieta negali padėti išvengti tokios žalos. Siekiant sumažinti riziką, rekomenduojama elektrodus išdėstyti kuo toliau nuo „OPTIMIZER Smart IPG“. Be to, reikėtų vengti tokių elektrodų padėčių, dėl kurių „OPTIMIZER Smart IPG“ atsidurtų tiesioginiame defibriliacijos srovės kelyje.

Po defibriliacijos reikėtų atidžiai stebėti „OPTIMIZER Smart IPG“ veikimą. Mažai tikėtinu atveju, jei funkcija nenormali, gali prireikti pakeisti laido su elektrodais padėtį (arba jį perdėti), perprogramuoti IPG. Jei prietaisas persijungė į DOWN (ATJUNGIMO) režimą, jį reikia iš naujo nustatyti.

Vidinė defibriliacija prietaisui nepakenks.

5.6 Spindulinė terapija

Įspėjimas. Jonizuojančiąją spinduliuotę skleidžianti terapinė įranga, pavyzdžiui, tiesiniai greitintuvai ir gamaterapijos aparatai, naudojami gydant piktybines ligas, gali pažeisti daugumos aktyvių implantuojamų prietaisų grandines. Kadangi poveikis yra kaupiamasis, ar bus padaryta žala ir koks galimas jos mastas priklauso nuo dozės galios ir bendros dozės. Atkreipkite dėmesį į tai, kad tam tikri pakenkimai gali būti ne iš karto akivaizdūs. Be to, elektromagnetiniai laukai, kuriuos sukuria kai kurių tipų spinduliavimo įranga, skirta spinduliui „nukreipti“, gali turėti įtakos „OPTIMIZER Smart IPG“ veikimui.

Spindulinė terapija gali sukelti platų poveikio spektrą – nuo trumpalaikių trukdžių iki nuolatinės žalos. Todėl rekomenduojama vietoje apsaugoti „OPTIMIZER Smart IPG“ nuo spinduliuotės, jei bus taikoma spindulinė terapija. Spindulinės terapijos metu ir po jos reikia stebėti IPG veikimą. Jei netoli implanto esantys audiniai turi būti švitinami, gali būti tikslinga IPG perkelti į kitą vietą.

5.7 Branduolinis magnetinis rezonansas (NMR), magnetinio rezonanso tomografija (MRT)

„OPTIMIZER Smart IPG“ galima naudoti magnetinio rezonanso (MR) aplinkoje esant tam tikroms sąlygoms, todėl pacientus su šiuo prietaisu galima saugiai skenuoti magnetinio rezonanso tomografu (MRT), **jei laikomasi visų reikalavimų, keliamų implantuojamiems komponentams ir skenavimui.**

MR santykinę „OPTIMIZER Smart CCM“ sistemą sudaro „OPTIMIZER Smart IPG“ ir MR santykiniai laidai su elektrodais, tinkami CCM tiekti esant nustatytoms saugaus naudojimo sąlygoms 1,5 T MRT aplinkoje.

ĮSPĖJIMAS: nuskaitymas kitomis sąlygomis gali sukelti sunkų paciento sužalojimą, mirtį arba prietaiso gedimą.

Išsamią MRT saugos informaciją ir būtinas naudojimo sąlygas rasite IPG pakuotėje esančiame magnetinio rezonanso tomografo saugos lapelyje ir bendrovės interneto svetainės skiltyje „Techninė dokumentacija“.

5.8 Litotripsija

Įspėjimas. Tiesioginis smūginių bangų poveikis „OPTIMIZER Smart IPG“ gali sugadinti prietaisą. Prietaisas, implantuotas už smūginės bangos kelio ribų, nėra aiški litotripsijos kontraindikacija. Atsargiai užprogramavus „OPTIMIZER Smart IPG“ į „Standby“ (budėjimo) (OOO) režimą, sumažėja nepageidaujamo poveikio rizika. Procedūros metu reikėtų stebėti paciento periferinį pulsą. Iškart po procedūros reikia patikrinti, ar „OPTIMIZER Smart IPG“ tinkamai veikia. Jei prietaisas persijungė į DOWN (ATJUNGIMO) režimą, jį reikia iš naujo nustatyti.

5.9 Ultragarso terapija

Įspėjimas. Tiesioginis ultragarso terapijos poveikis „OPTIMIZER Smart IPG“ gali sugadinti prietaisą. Be to, netikėtas ultragarso spindulio fokusavimas gali pakenkti pacientui.

Ultragarso terapija gali būti naudojama, jei implantas yra toli nuo ultragarso lauko ir aiškiai už jo ribų. Atsargiai užprogramavus „OPTIMIZER Smart IPG“ į „Standby“ (budėjimo) (OOO) režimą, sumažėja nepageidaujamo poveikio rizika. Procedūros metu reikėtų stebėti paciento periferinį pulsą. Iškart po procedūros reikia patikrinti, ar „OPTIMIZER Smart IPG“ tinkamai veikia. Jei prietaisas persijungė į DOWN (ATJUNGIMO) režimą, jį reikia iš naujo nustatyti.

5.10 Transkutaninis elektrostimuliavimas (TENS)

TENS paprastai kontraindikuotinas pacientams su implantuotais elektros prietaisais. Aukštos įtampos impulsas, kurį į kūną skleidžia TENS aparatas, gali sutrikdyti „OPTIMIZER Smart IPG“ veikimą.

Jei vis dėlto naudojamas TENS aparatas, TENS elektrodai turi būti pritvirtinti kuo toliau nuo „OPTIMIZER Smart IPG“ ir jo laidų su elektrodais. Be to, siekiant, kad srovės kelias būtų ribotas, TENS elektrodai turėtų būti dedami kuo arčiau vienas kito. TENS procedūros metu reikėtų stebėti paciento periferinį pulsą. Atsargiai užprogramavus „OPTIMIZER Smart IPG“ į „Standby“ (budėjimo) (OOO) režimą, sumažėja nepageidaujamo poveikio rizika.

5.11 Buitiniai prietaisai

Buitinės ir komercinės mikrobangų krosnelės neturi įtakos „OPTIMIZER Smart IPG“ veikimui, jei jos yra geros būklės ir naudojamos pagal paskirtį. Net ir labai sugedusios mikrobangų krosnelės mikrobangų energija, tiesiogiai sklindanti į IPG, nepažeidžia prietaiso, nors gali sutrikti fiksavimo funkcija, o tai ilgainiui gali turėti įtakos CCM™ signalo tiekimui.

Tačiau pacientams, kuriems implantuotas „OPTIMIZER Smart IPG“, reikėtų patarti nesinaudoti indukcinėmis viryklėmis ir nesiartinti prie jų, nes tai gali sukelti trukdžių.

Pacientams, turintiems implantuotą „OPTIMIZER Smart IPG“, reikėtų patarti, kad kai kurie elektriniai skustuvai, elektriniai įrankiai ir elektrinės uždegimo sistemos, įskaitant benzininių variklių uždegimo sistemas, gali sukelti trukdžių. Apskritai pacientai, kuriems implantuotas „OPTIMIZER Smart IPG“, gali naudotis benzininiais varikliais, jei nenuimti apsauginiai gaubtai, dangčiai ir kitos apsauginės priemonės.

5.12 Parduotuvių apsaugos nuo vagysčių sistemos / oro uostų saugumo patikros sistemos

Tam tikrų tipų apsaugos nuo vagysčių sistemos, pavyzdžiui, įrengtos parduotuvių, bibliotekų ir kitų patalpų įėjimuose ir išėjimuose, taip pat oro uostų apsaugos sistemos gali trikdyti „OPTIMIZER Smart IPG“ veikimą. Tokie trukdžiai dažniausiai slopina CCM™ signalo tiekimą. Pacientams reikėtų patarti pro tokias sistemas vaikščioti įprastu tempu, t. y. nelėtinti greičio einant pro jas. Prieš praeidami pro oro uosto saugumo sistemas, pacientai turėtų pranešti aptarnaujančiam apsaugos personalui, kad jie turi implantą, ir pateikti savo implanto identifikavimo kortelę.

5.13 Pramoninės mašinos

Aukštos įtampos elektros linijos, elektriniai ir lankiniai suvirinimo aparatai, elektros lydymo įrenginiai ir elektros energiją generuojanti įranga gali trukdyti veikti „OPTIMIZER Smart IPG“. Dėl šios priežasties reikia atsižvelgti į visų elektromagnetinių laukų, kuriuos pacientai patiria darbo vietose arba dėl savo gyvenimo būdo, stiprumą ir moduliacijos charakteristikas. Pacientai turi būti specialiai įspėti apie šiuos pavojus arba „OPTIMIZER Smart IPG“ turi būti užprogramuotas taip, kad būtų sumažintas jo jautrumas.

5.14 Perdavimo įrenginiai

Ryšių įranga, pavyzdžiui, radijo ir televizijos siųstuvai (įskaitant mėgėjiškus radijo siųstuvus, mikrobangų ir CB radijo siųstuvus su galios stiprintuvais), taip pat radarų siųstuvai gali trikdyti „OPTIMIZER Smart IPG“ veikimą. Dėl šios priežasties reikia atsižvelgti į visų elektromagnetinių laukų, kuriuos pacientai patiria darbo vietose arba dėl savo gyvenimo būdo, stiprumą ir moduliacijos charakteristikas. Pacientai turi būti specialiai įspėti apie šiuos pavojus arba „OPTIMIZER Smart IPG“ turi būti užprogramuotas taip, kad būtų sumažintas jo jautrumas.

5.15 Mobilieji telefonai

Mobilieji telefonai gali turėti įtakos „OPTIMIZER Smart IPG“ veikimui. Šį poveikį gali sukelti telefonų skleidžiami radijo dažniai arba telefonų garsiakalbių magnetai. Galimas toks poveikis: jei telefonas yra labai arti (ne toliau kaip 25 cm) nuo „OPTIMIZER Smart IPG“ ir atitinkamų laidų su elektrodais, jis gali slopinti arba netinkamai tiekti CCM™ signalą. Dėl didelės mobiliųjų telefonų įvairovės ir didelių fiziologinių skirtumų tarp pacientų neįmanoma pateikti bendrai taikomų rekomendacijų.

Pacientams, kuriems implantuotas „OPTIMIZER Smart IPG“ ir kurie norėtų naudotis mobiliuoju telefonu, rekomenduojama telefoną laikyti prie ausies, esančios priešingoje pusėje nei implantas. Pacientai neturėtų nešiotis telefono kišenėje ant krūtinės ar ant diržo arčiau kaip 25 cm nuo implantuoto IPG, nes kai kurie telefonai skleidžia signalus net tada, kai jie yra įjungti, bet nenaudojami.

Palyginti su mažesniais mobiliaisiais telefonais, nešiojamieji (rankinėje) ir mobilieji (įrengti automobilyje ar laive) telefonai paprastai perduoda didesnės galios signalus. Naudojant telefonus, kurių perdavimo galia yra didesnė, rekomenduojama, kad tarp antenos ir implantuoto IPG būtų ne mažesnis kaip 50 cm atstumas.

6. GALIMAS NEPAGEIDAUJAMAS POVEIKIS

Nepageidaujamo poveikio, galinčio pasireikšti dėl chirurginės procedūros, pavyzdžiai išvardyti toliau pagal jų klinikinį sunkumą:

1. Mirtis
2. Aritmijos (bradi- ar tachiaritmijos, įskaitant fibriliaciją)
3. Insultas ar TIA (praeinantis išeminis priepuolis)
4. Kvėpavimo nepakankamumas
5. Dešiniojo prieširdžio / dešiniojo skilvelio perforacija
6. Hemoragija
7. Infekcija
8. Pleuros ar perikardo efuzija
9. Pneumotoraksas

Papildomo nepageidaujamo poveikio, galinčio pasireikšti po CCM™ signalo tiekimo, pavyzdžiai išvardyti toliau pateiktoje lentelėje pagal jų klinikinį sunkumą:

1. Širdies funkcijos nukrypimai nuo normos
2. Prieširdžių ir skilvelių tachiaritmija
3. Prieširdžių ir skilvelių bradiaritmija
4. Pablogėję širdies nepakankamumo simptomai
5. Miokardo audinių pažeidimas
6. Krūtinės skausmas

7. PRIETAISO IMPLANTAVIMAS

7.1 Bendrieji aspektai

Paprastai „OPTIMIZER Smart IPG“ implantuojamas dešinėje krūtinės pusėje. Pirmenybė teikiama prieigai per poraktikaulinę veną, o ne prieigai per pažasties ar galvinę veną, nes iš viso reikia įvesti du intrakardinius laidus su elektrodais. Neprivalomas prieširdžių laidas su elektrodais gali būti įstatytas į dešiniojo prieširdžio ausytę (RAA). CCM™ signalui tiekti įstatomi du dešiniojo skilvelio laidai su elektrodais, vienas iš jų pageidautina priekinėje pertvaros dalyje, o kitas – užpakalinėje pertvaros dalyje, maždaug pusiaukelėje tarp pagrindo ir viršūnės. Abiejų laidų su elektrodais įstatymas priekinėje arba užpakalinėje pertvaros dalyje yra priimtina alternatyva, jei laidus skiria ne mažesnis kaip 2 cm atstumas. Pacientams, turintiems ICD, reikia užtikrinti, kad CCM™ laidai su elektrodais ir ICD laidas su elektrodais būtų tinkamai atskirti.

Įspėjimas. Stenkitės nesutraiškyti poraktikaulinės venos, tinkamai įstatydami laidą su elektrodais. Po implantavimo procedūros pacientai turi būti atidžiai stebimi.

Įspėjimas. Būkite atsargūs įstatydami laidus su elektrodais, kad išvengtumėte steroidinio kamščio padidėjimo arba kraujo krešulio susidarymo, kuris gali neleisti ištraukti kamštį.

Įspėjimas. Svarbu vengti ilgų manipuliacijų laidais su elektrodais ir kateteriais venose, nes tai gali sukelti venų trombozę.

Įspėjimas. Implantuojant reikia itin atsargiai elgtis su laidais su elektrodais ir kateteriais, kad būtų išvengta dešiniojo skilvelio sienelės perforacijos. Atlikite rentgeno nuotraukas, echokardiografiją ir prietaiso užklausą po implantavimo, kad nustatytumėte perforacijas net ir nesant atitinkamų simptomų.

Įspėjimas. Būkite itin atsargūs, kai kateterius ir laidus su elektrodais įvedate į arterijas ir venas, kad išvengtumėte kraujagyslių sužalojimo ir hemoragijos.

7.2 Sterilios (-ių) laidų su elektrodais pakuotės (-ių) atidarymas

Prieš atidarydami laidų su elektrodais pakuotes implantuoti, jas apžiūrėkite. Vadovaukitės laidų su elektrodais gamintojo pateiktomis instrukcijomis. Jei laidų su elektrodais gamintojas nenurodė kitaip, su kiekviena sterilia pakuote elkitės taip.

- Atidarykite dėžutę už sterilaus lauko ribų ir išimkite TYVEK/PET forminį dėklą.
- Naudodami pateiktą auselę, nulupkite TYVEK nuo <u>išorinio</u> PET forminio dėklo, stengdamiesi neliesti vidinės sterilios pakuotės.
- Naudodami griežtus sterilius metodus, atidarykite vidinę sterilią lizdinę pakuotę ir padarykite ją prieinamą operacinės slaugytojai. Ties išėma, esančia šalia suformuotos auselės, vidinę TYVEK/PET pakuotę iš išorinio dėklo galima išimti žnyplėmis.
- Nuplėškite vidinį dangtelį, pradėdami nuo pateiktos nuplėšimo auselės.
- Išimkite laidą su elektrodais iš vidinės pakuotės ir padėkite jį ant sterilaus ir pūkelių nepaliekančio paviršiaus.

7.3 „OPTIMIZER Smart“ sterilios pakuotės atidarymas

„OPTIMIZER Smart IPG“ tiekiamas dėžutėje, kurioje yra literatūros paketas ir sterili pakuotė, sterilizuota etileno oksido dujomis. Sterilią pakuotę sudaro išorinė TYVEK/PET lizdinė pakuotė, kurioje yra vidinė TYVEK/PET lizdinė pakuotė. <u>Prieš</u> atidarydami pakuotę implantavimo procedūrai, ją apžiūrėkite. Jei pakuotė ar plomba pažeista, kreipkitės į „Impulse Dynamics“ atstovą. Vidinėje lizdinėje pakuotėje yra:

- vienas (1) „OPTIMIZER Smart IPG“;
- vienas (1) šešiakampis dinamometrinis veržliaraktis nr. 2 (11 unc.-col. = 77,68 mNm);
- vienas (1) prievado kištukas.

Atidarykite dėžutę už sterilaus lauko ribų ir išimkite TYVEK/ PET forminį įdėklą. Norėdami atidaryti sterilią pakuotę, atlikite šiuos veiksmus:

- pradėdami nuo pateiktos auselės, nulupkite TYVEK nuo <u>išorinio</u> PET forminio įdėklo, stengdamiesi neliesti vidinės sterilios pakuotės;

- naudodami griežtus sterilius metodus, padarykite vidinę sterilią lizdinę pakuotę prieinamą operacinės slaugytojai; vidinę TYVEK/PET talpyklą iš išorinio dėklo galima išimti žnyplėmis, įkištomis į išėmą, esančią šalia suformuotos auselės;
- nuplėškite vidinį dangtelį, pradėdami nuo pateiktos auselės;
- išimkite „OPTIMIZER Smart IPG“ ir priedus.

7.4 Laidų su elektrodais įdėjimo patikra

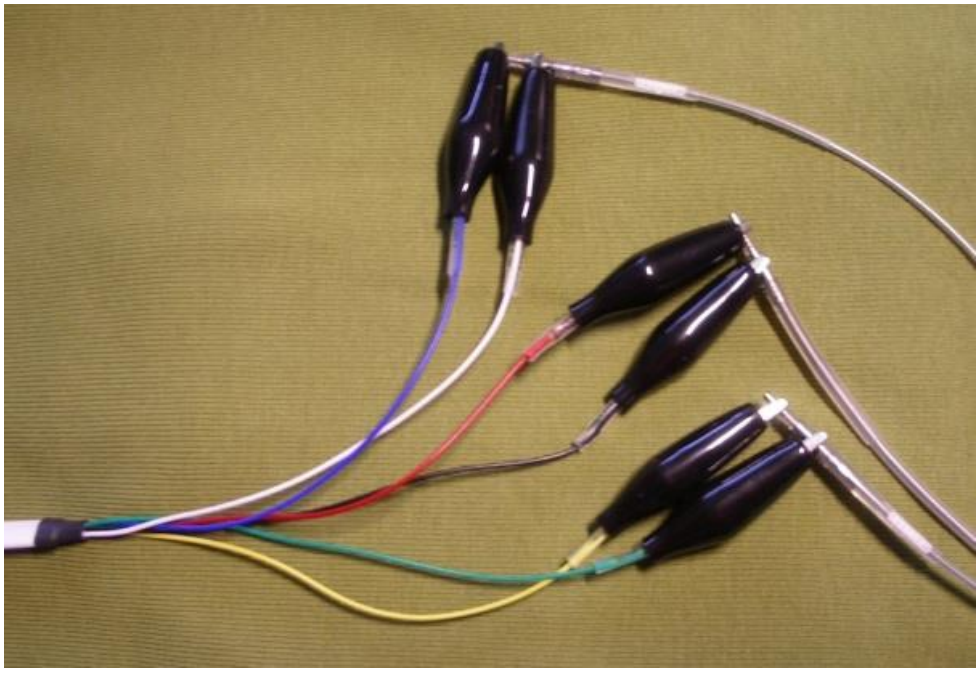
Pastaba. „OMNI II Programmer“ (su „OMNI Smart Software“) sistemos programavimo įrenginio lazdelė nėra sterili ir negali būti sterilizuojama. Prieš įnešant programavimo įrenginio lazdelę į sterilų lauką, ją reikia uždengti steriliu dangteliu.

Uždėkite programavimo įrenginio lazdelę ant IPG. Paprašykite programavimo įrenginį valdančio asmens (ne steriliame lauke) išmatuoti laidų su elektrodais pilnutinę varžą ir įsitikinti, kad ji yra tinkama.

Pastaba. Bet koks reikšmingas laidų su elektrodais pilnutinės varžos nuokrypis vėlesnės patikros metu gali būti laido su elektrodais pasislinkimo požymis arba reikšti kitą problemą, kuriai reikalingas tolimesnis tyrimas.

7.4.1 Laido su elektrodais ilginamojo kabelio ir OPTIMIZER bandomojo prietaiso naudojimas

- Naudodami griežtus sterilius metodus, atidarykite laidų su elektrodais ilginamojo kabelio (LEC) sterilią pakuotę ir padarykite ją prieinamą operacinės slaugytojai.
- Paprašykite operacinės slaugytojos / steriliame lauke esančio asmens perduoti pilką LEMO jungties kištuką pagalbiniam technikui, esančiam už sterilaus lauko ribų.
- LEMO kištukas turi būti prijungtas prie OPTIMIZER bandomojo prietaiso IS-1 adapterio kabelio.
- Steriliame lauke esantis asmuo turi prijungti LEC krokodilinius gnybtus prie implantuotų laidų su elektrodais pagal toliau pateiktą aprašymą:
    - prie krokodilinių gnybtų su RAUDONOS (antgalio) ir JUODOS (žiedo) spalvų etiketėmis prijunkite implantuotą laidą su elektrodais, vadinamą „RV laidu su elektrodais“;
    - prijunkite implantuotą laidą su elektrodais, vadinamą „LS laidu su elektrodais“, prie krokodilinių gnybtų su GELTONOS (antgalio) ir ŽALIOS (žiedo) spalvų etiketėmis;
    - jei reikia naudoti prieširdžių laidą su elektrodais, prijunkite laidą su elektrodais, implantuotą kaip „RA laidas su elektrodais“, prie krokodilinių gnybtų su MĖLYNA (antgalio) ir BALTA (žiedo) spalvomis.



3 pav. Laido su elektrodais ilginamojo kabelio krokodiliniai gnybtai prijungti prie laidų su elektrodais

- Palaikymo technikas dabar turėtų galėti pateikti užklausas OPTIMIZER bandomajam prietaisui ir matyti visų 2 (3) implantuotų laidų su elektrodais žymeklius.

Pastaba. Galutinis sprendimas dėl to, kuris laidas su elektrodais bus vadinamas RV ar LS, turėtų būti priimtas atsižvelgiant į tai, kuris laidas su elektrodais anksčiau užfiksuoja elektrinį skilvelio signalą. Paprastai RV laidas su elektrodais turėtų anksčiau už LS laidą su elektrodais aptikti skilvelio signalą.

- Paprašykite programavimo įrenginį valdančio asmens (ne steriliame lauke) uždėti programavimo įrenginio lazdelę ant OPTIMIZER bandomojo prietaiso ir pateikti jam užklausą.
- Išmatuokite laido su elektrodais fiksavimo vertes ir patikrinkite, ar jos yra tinkamos.
- Reguliuokite kiekvieno laido su elektrodais fiksavimo vertes, kol bus pasiektas nuoseklus širdies elektrinių signalų fiksavimas, tada pradėkite širdies susitraukiamumo moduliacijos terapiją su sumažinta 5,0 V amplitude.
- Išmatuokite laidų su elektrodais pilnutinę varžą ir patikrinkite, ar ji atitinka numatytas vertes.

Pastaba. Bet koks reikšmingas laidų su elektrodais pilnutinės varžos ar fiksavimo verčių nuokrypis vėlesnės patikros metu gali būti laido su elektrodais pasislinkimo požymis arba reikšti kitą problemą, kuriai reikalingas tolimesnis tyrimas.

- Paklauskite paciento, ar jis jaučia kokius nors pojūčius, kai OPTIMIZER bandomuoju prietaisu atliekama širdies susitraukiamumo moduliacijos terapija. Jei pacientas praneša, kad nejaučia jokių pojūčių, padidinkite CCM™ amplitudę iki 7,5 V ir pakartokite pojūčių patikrą.
- Jei pacientas jaučia diskomfortą ar bet kokį kitą pojūtį, nustatykite jį sukeliantį laidą su elektrodais, išjungdami CCM™ tiekimą į V kanalą. Jei tai neturi poveikio, vėl įjunkite V kanalą ir išjunkite LS kanalą. Jei įmanoma, pojūčius sukeliantį laidą su elektrodais reikėtų perkelti į kitą vietą, kad širdies susitraukiamumų moduliacijos terapija būtų vykdoma maksimalia amplitude.
- Kai laidai su elektrodais yra įstatyti, LEC galima atjungti nuo laidų su elektrodais. Kiekvieną laidą su elektrodais pritvirtinkite prie atitinkamos laidų su elektrodais tvirtinimo movos. Prieš pritvirtindami prie laido su elektrodais tvirtinimo movą, steriliu fiziologiniu tirpalu nuvalykite laido su elektrodais korpusą. Pritvirtinkite tvirtinimo movą dviem neabsorbuojamais siūlais ir švelniai priveržkite – **nepertempkite**.

7.4.2 Nenaudojant laidų su elektrodais ilginamojo kabelio

Pastaba. „OMNI II Programmer“ (su „OMNI Smart Software“) sistemos programavimo įrenginio lazdelė nėra sterili ir negali būti sterilizuojama. Prieš įnešant programavimo įrenginio lazdelę į sterilų lauką, ją reikia uždengti steriliu dangteliu.

- Prijunkite implantuotus laidus su elektrodais prie „OPTIMIZER Smart IPG“ (išsamesnės informacijos rasite 7.5 skyriuje).
- Uždėkite programavimo įrenginio lazdelę ant IPG.
- Paprašykite programavimo įrenginį valdančio asmens (už sterilaus lauko ribų) atlikti šiuos veiksmus.
    - Išmatuoti laido su elektrodais fiksavimo vertes ir patikrinti, ar jos yra tinkamos.
    - Reguliuokite kiekvieno laido su elektrodais fiksavimo vertes, kol bus pasiektas nuoseklus širdies elektrinių signalų fiksavimas, tada pradėkite širdies susitraukiamumo moduliacijos terapiją su sumažinta 5,0 V amplitude.
    - Išmatuokite laidų su elektrodais pilnutinę varžą ir patikrinkite, ar ji atitinka numatytas vertes.

Pastaba. Bet koks reikšmingas laidų su elektrodais pilnutinės varžos ar fiksavimo verčių nuokrypis vėlesnės patikros metu gali būti laido su elektrodais pasislinkimo požymis arba reikšti kitą problemą, kuriai reikalingas tolimesnis tyrimas.

- Paklauskite paciento, ar jis jaučia kokius nors pojūčius, kai OPTIMIZER bandomuoju prietaisu atliekama širdies susitraukiamumo moduliacijos terapija. Jei pacientas praneša, kad nejaučia jokių pojūčių, padidinkite CCM™ amplitudę iki 7,5 V ir pakartokite pojūčių patikrą.
- Jei pacientas jaučia diskomfortą ar bet kokį kitą pojūtį, nustatykite jį sukeliantį laidą su elektrodais, išjungdami CCM™ tiekimą į V kanalą. Jei tai neturi poveikio, vėl įjunkite V kanalą ir išjunkite LS kanalą. Jei įmanoma, pojūčius sukeliantį laidą su elektrodais reikėtų perkelti į kitą vietą, kad širdies susitraukiamumų moduliacijos terapija būtų vykdoma maksimalia amplitude.
- Kai laidai su elektrodais yra įstatyti, kiekvieną laidą su elektrodais pritvirtinkite prie atitinkamos laidų su elektrodais tvirtinimo movos. Prieš pritvirtindami prie laido su elektrodais tvirtinimo movą, steriliu fiziologiniu tirpalu nuvalykite laido su elektrodais korpusą. Pritvirtinkite tvirtinimo movą dviem neabsorbuojamais siūlais ir švelniai priveržkite – **nepertempkite**.

7.5 Implantuotų laidų su elektrodais prijungimas prie „OPTIMIZER Smart IPG“

Svarbios pastabos.

- Kai priveržiate arba atlaisvinate nustatomuosius varžtus, dinamometrinio veržliarakčio galiuką visada įstatykite iki galo ir ties nustatomuoju varžtu. Nekiškite veržliarakčio į nustatomąjį varžtą kampu.
- Prieš įkišdami IS-1-BI laidų su elektrodais jungtis, vizualiai patikrinkite, ar nė vienas iš nustatomųjų varžtų neišsikiša į kurią nors IPG galvutės ertmę (žr. schemą ant IPG). Atsukite bet kurį nustatomąjį varžtą, išsikišusį už sienelės į galvutės ertmę, pasukdami jį atgal šešiakampiu veržliarakčiu prieš laikrodžio rodyklę. Pasukite nustatomąjį varžtą tiek, kad jo galas nebūtų galvutės ertmėje. Nustatomojo varžto visiškai neišsukite iš gnybtų bloko.
- Jokiomis aplinkybėmis į IPG jungties gnybto prievado angą negalima kišti kitų daiktų, išskyrus implantuojamų laidų su elektrodais jungtis (arba prievado kištuką).

Pastaba. Jei jungtys sumontuotos taisyklingai, jungčių išlaikymo jėga gnybtuose yra ne mažesnė kaip 10 N.

Išvalykite laidų su elektrodais kištukus steriliu distiliuotu vandeniu (jei naudojate fiziologinį tirpalą, po to sausai nušluostykite kištukus chirurgine kempine) ir visiškai įstatykite kiekvieną kištuką į atitinkamą IPG jungties gnybtą. Stebėkite, kad laidų su elektrodais kištukų kištukiniai galai būtų įkišti už atitinkamų laidų su elektrodais antgalių gnybtų.

Pastaba. Prieš priveržDami nustatomuosius varžtus įsitikinkite, kad kiekvieno laido su elektrodais jungties kaištis yra visiškai įkištas į atitinkamą „OPTIMIZER Smart IPG“ jungties gnybtą.

Nustatomuosius varžtus priveržkite naudodami sterilų dinamometrinį veržliaraktį nr. 2, esantį IPG pakuotėje. Sukite dinamometrinį raktą pagal laikrodžio rodyklę, kol pasigirs aiškus spragtelėjimas / pajusite spragtelėjimą. Ši funkcija apsaugo nuo per didelio nustatomojo varžto priveržimo. Atsargiai patraukite kiekvieno laido su elektrodais įtempimo mažinimo įtaisą, kad įsitikintumėte, jog laidai su elektrodais yra patikimai įtvirtinti gnybtuose. Galiausiai priveržkite nustatomuosius varžtus, užtikrinančius kontaktą tarp kištukų žiedų ir atitinkamų gnybtų bloko dalių.

Pastaba. Jei su „OPTIMIZER Smart IPG“ nebus naudojamas prieširdžių laidas su elektrodais, įkiškite su „OPTIMIZER Smart IPG“ pakuote pateikiamą prievado kištuką į IPG „A“ prievadą ir atsargiai priveržkite tik žiedo nustatomąjį varžtą. Išsikišusį prievado kištuką galima sutrumpinti, tačiau rekomenduojama palikti bent 1 cm išsikišusį iš IPG, kad ateityje būtų galima prievado kištuką išimti, jei prireiktų prijungti prieširdžių fiksavimo laidą su elektrodais.

Įspėjimas. NEGALIMA priveržti antgalio nustatomojo varžto, kitaip gali būti pažeistas prievado kištukas!

Pastaba. Kaip alternatyvą „OPTIMIZER Smart IPG“ prieširdžių prievadui užkimšti galima naudoti bet kurį prekyboje esantį dvipolį IS-1 prievado kištuką.

7.6 IPG kišenės pjūvis

Pageidautina, kad kišenės, kuri turėtų būti pakankamo dydžio, jog tilptų IPG ir perteklinis susuktas laidas, būtų padaryta tiesiai ant fascijos viršaus.

Pastaba. Pjaudami kišenę nepamirškite, kad norint įkrauti, atstumas tarp įkrovimo lazdelės ir „OPTIMIZER Smart IPG“ turi būti ne didesnis kaip 4 cm atstumas.

7.7 „OPTIMIZER Smart IPG“ įdėjimas ir kišenės uždarymas

Įdėkite „OPTIMIZER Smart IPG“ į poodinę kišenę. Nors „OPTIMIZER Smart IPG“ teoriškai galima pateikti užklausą ir įkrauti esant bet kuriai padėčiai, pageidautina, kad jo užrašas būtų nukreiptas į priekį – taip užtikrinamas geriausias ryšys tarp galvutėje esančios įkrovimo ritės ir „OPTIMIZER Mini Charger“.

Rekomenduojamas didžiausias implanto gylis, kad prietaisas būtų tinkamai „apklausiamas“ ir įkraunamas, yra ne didesnis kaip 2,5 cm. Suvyniokite visus perteklinius laidus ir šias rites sudėkite aplink IPG arba į kišenę, esančią žemiau prietaiso. Užtikrinkite, kad laidai su elektrodais būtų tik švelniai išlenkti toje vietoje, kur jie išeina iš IPG jungties gnybto, ir kad jie nebūtų veikiami traukos ar įtempio. Pritvirtinkite IPG prie fascijos neabsorbuojamu siūlu ir uždarykite kišenę.

Implantavus prietaisą, net jei nėra jokių simptomų, reikia atlikti rentgenogramą, kad būtų galima paneigti pneumotorakso tikimybę. Be to, tinkamas prietaiso veikimas turėtų būti patikrintas pateikus prietaisui užklausą, kurios metu taip pat galima nustatyti laido su elektrodais pasislinkimą. Vėliau pacientai turi būti gydomi taikant standartinę pooperacinę priežiūrą mažiausiai 24 valandas iki išrašymo. Narkotinių vaistų, skirtų skausmui malšinti, reikėtų vartoti kuo mažiau.

Pastaba. Jei pacientui taip pat yra implantuotas ICD, reikia atlikti gretutinį prietaisų sąveikos tyrimą (žr. III priedą).

8. PRIETAISO EKSPLANTAVIMAS / PAKEITIMAS

Atidarant IPG kišenę reikia būti ypač atsargiems, kad nepažeistumėte su „OPTIMIZER Smart IPG“ implantuotų laidų su elektrodais. Ištraukus IPG iš kišenės, nustatomuosius varžtus galima atlaisvinti steriliu šešiakampiu veržliarakčiu nr. 2. Laikydami IPG vienoje rankoje, suimkite kiekvieną silikoninių laidų su elektrodais jungtį tarp nykščio ir rodomojo piršto. Atsargiai vienoda jėga traukite laidų su elektrodais jungtis iš gnybtų. Suėmus kištukus sterilia servetėle, galima lengviau ištraukti. Niekada netraukite už tikro laidų su elektrodais korpuso, nes taip galima pažeisti laidus su elektrodais ir juos sugadinti.

Pastaba

- Kai priveržiate arba atlaisvinate nustatomąjį varžtą, dinamometrinio veržliarakčio galiuką visada įstatykite iki galo ir ties nustatomuoju varžtu. Nekiškite dinamometrinio veržliarakčio į nustatomąjį varžtą kampu.
- Prieš įkišdami IS-1-BI laidų su elektrodais jungtis, vizualiai patikrinkite, ar nė vienas iš nustatomųjų varžtų neišsikiša į kurią nors IPG galvutės ertmę. Atsukite bet kurį nustatomąjį varžtą, išsikišusį už sienelės į galvutės ertmę, pasukdami jį atgal šešiakampiu veržliarakčiu prieš laikrodžio rodyklę. Pasukite nustatomąjį varžtą tiek, kad jo galas nebūtų galvutės ertmėje. Nustatomojo varžto visiškai neišsukite iš gnybtų bloko.

Išvalykite laidų su elektrodais kištukus steriliu distiliuotu vandeniu (jei naudojate fiziologinį tirpalą, po to sausai nušluostykite kištukus chirurgine kempine) ir visiškai įstatykite kištuką į atitinkamą „OPTIMIZER Smart IPG“ jungties gnybtą. Stebėkite, kad laidų su elektrodais kištukų galiukai būtų įkišti už atitinkamų laidų su elektrodais antgalių gnybtų. Nustatomuosius varžtus priveržkite naudodami sterilų dinamometrinį veržliaraktį nr. 2, esantį „OPTIMIZER Smart“ pakuotėje. Sukite šešiakampį veržliaraktį pagal laikrodžio rodyklę, kol aiškiai išgirsite ir pajusite spragtelėjimą, kuris riboja per didelį nustatomojo varžto sukimo momentą. Atsargiai patraukite kiekvieno laido su elektrodais įtempimo mažinimo įtaisą, kad įsitikintumėte, jog laidai su elektrodais yra patikimai įtvirtinti gnybtuose. Galiausiai priveržkite nustatomuosius varžtus, užtikrinančius kontaktą tarp kištukų žiedų ir atitinkamų gnybtų bloko dalių.

Keisdami „OPTIMIZER Smart IPG“, būtinai vizualiai patikrinkite, ar nepažeista laido su elektrodais izoliacija. Šiuo metu taip pat reikėtų įvertinti pilnutinę varžą ir fiksavimo ribines vertes naudojant PSA.

Kai „OPTIMIZER Smart IPG“ eksplantuojamas ir nekeičiamas, atjungus likusius implantuotus laidus su elektrodais nuo IPG, juos reikia uždengti dangteliais.

Visus eksplantuotus „OPTIMIZER Smart IPG“ reikėtų grąžinti „Impulse Dynamics“ bandymams ir analizei, kuri gali suteikti vertingos informacijos, kaip toliau gerinti prietaiso kokybę ir patikimumą.

Įspėjimas. Niekada nedeginkite „OPTIMIZER Smart IPG“. Prieš kremuojant mirusį pacientą, IPG turi būti eksplantuotas.

Įspėjimas. Implantuojamų dalių negalima naudoti pakartotinai, jei jos anksčiau buvo implantuotos kitam pacientui.

9. „OPTIMIZER SMART IPG“: FUNKCIJOS IR PROGRAMAVIMO PARINKTYS

9.1 Veikimo režimai

Implantuojamas „OPTIMIZER Smart IPG“ turi tris veikimo režimus:

- „Standby (OOO)“ (budėjimo režimas (OOO)): prietaisas veikia budėjimo režimu; jokie įvykiai nefiksuojami ir CCM™ signalų sekos netiekiamos.
- „Active ODO-LS-CCM“ (aktyvus ODO-LS-CCM): prietaisas fiksuoja prieširdžių, skilvelių ir „Local Sense“ įvykius ir gali tiekti CCM™ signalą.
- „Active OVO-LS-CCM“ (aktyvus OVO-LS-CCM): prietaisas fiksuoja skilvelių ir „Local Sense“ įvykius ir gali tiekti CCM™ signalą nefiksuodamas prieširdžių įvykių.

9.2 „CCM Off“ (CCM išjungimo) būsena

Esant tam tikroms toliau išvardytoms sąlygoms, „OPTIMIZER Smart IPG“ nustatomas į specialią būseną „Off“ (išjungtas):

- **„Permanent Off“** (visada išjungtas): esant tokiai būsenai, „OPTIMIZER Smart IPG“ netiekia CCM™ signalų, nors ir fiksuoja bei klasifikuoja širdies įvykius. Šią būseną galima pakeisti tik naudojant „OMNI Smart Programmer“ programą ir perprogramuojant „OPTIMIZER Smart IPG“ prižiūrint gydytojui. Pacientas arba gydytojas gali priverstiniu būdu įjungti „OPTIMIZER Smart IPG“ į būseną „Permanent Off“ (visada išjungtas), uždėdamas ant „OPTIMIZER Smart IPG“ implanto vietos magnetą ir palaikydamas jį arti prietaiso bent du širdies ciklus (2–3 sekundes).

  Pastaba. Ši būsena **Permanent Off** (visada išjungtas) išlaikoma netgi tuomet, kai magnetas nuimamas nuo implanto vietos.

- **DOWN** (ATJUNGIMAS): esant šiai būsenai, „OPTIMIZER Smart IPG“ netiekia CCM™ signalų ir gali nefiksuoti širdies įvykių. Šią būseną galima pakeisti prižiūrint gydytojui atkūrus „OPTIMIZER Smart IPG“ su „OMNI Smart Programmer“ programa. Mažai tikėtinu atveju, kai sistemos loginės grandinės veikia nenuosekliai, „OPTIMIZER Smart IPG“ automatiškai persijungs į būseną **DOWN** (ATJUNGIMAS).

9.3 A/V fiksavimas

Per į širdį implantuotus laidus su elektrodais „OPTIMIZER Smart IPG“ gali fiksuoti, nustatyti ir analizuoti širdies generuojamų elektrinių signalų, pavyzdžiui, širdies ciklo metu vykstančių elektrinės depoliarizacijos įvykių, aktyvumą. „OPTIMIZER Smart IPG“ valdiklis ir signalų generavimo grandinė yra užprogramuoti priimti elektrodų ir fiksavimo grandinės nustatytus signalus ir, remiantis aptiktu signalu, analizuoti jų charakteristikas (įskaitant, pavyzdžiui, dydį ir laiką) bei nustatyti, ar reikia inicijuoti CCM™ signalo tiekimą, taip pat, kada reikia tiekti CCM™ signalą.

Pastaba. Prieširdžių (A) parametrų nustatymai yra aktyvūs tik tada, kai „OPTIMIZER Smart IPG“ veikia aktyviuoju ODO-LS-CCM režimu.

9.3.1 A/V fiksavimo laidai su elektrodais

Įvykiai dešiniojoje širdies pusėje nustatomi per du fiksavimo laidus su elektrodais:

- **A laidas su elektrodais:** laidas su elektrodais, esantis dešiniajame prieširdyje (A);
- **V laidas su elektrodais:** laidas su elektrodais, esantis dešiniajame skilvelyje (V).

9.3.2 A/V fiksavimo parametrai

A ir V poliškumas ir jautrumas – tai parametrai, lemiantys, kaip fiksuojami dešiniosios širdies pusės įvykiai.

- **Jautrumas:** naudojant „OMNI Smart Programmer“ programą, prieširdžio jautrumą galima nustatyti į bet kurią iš 13 verčių nuo 0,1 mV iki 5,0 mV, o skilvelio jautrumą – į bet kurią iš 18 verčių nuo 0,1 mV iki 10,0 mV.

  Pastaba. Kai „OPTIMIZER Smart IPG“ veikia aktyviuoju OVO-LS-CCM režimu, mažiausias leistinas skilvelio jautrumo nustatymas yra 1,0 mV.

- **Poliškumas:** kad būtų galima sukonfigūruoti A ir V fiksavimą, „OPTIMIZER Smart IPG“ yra šios parinktys:
  - **„Bipolar“** (dvipolis): fiksuojamas signalas tarp dvipolio laido su elektrodais „galo“ (distalinio elektrodo) ir „žiedo“ (proksimalinio elektrodo).
  - **„Unipolar“** (vienpolis): fiksuojamas signalas tarp laido su elektrodais galo (distalinio elektrodo) ir „OPTIMIZER Smart IPG“ korpuso.

9.3.3 Refrakterinis periodas

Refrakterinis periodas – tai laiko intervalai, kai „OPTIMIZER Smart IPG“ neaptinka įvesties įvykių. Refrakterinis periodas taikomas dešiniajai širdies pusei fiksuoti:

- **„Refractory“** (refrakterinis): per šį laikotarpį po prieširdžio ar skilvelio įvykio užfiksuoti signalai neregistruojami kaip prieširdžio ar skilvelio įvykiai. Naudojant „OMNI Smart Programmer“ programą, A/V refrakterinį periodą galima nustatyti nuo 148 ms iki 453 ms, 8 ms padalomis.

9.4 CCM™ tiekimo parinktys

Implantuojamame „OPTIMIZER Smart IPG“ yra trys CCM™ tiekimo planavimo parinktys:

- **„CCM OFF“** (CCM IŠJUNGTAS): CCM™ signalas netiekiamas.
- **„Timed“** (paskirtu laiku): prietaisas užprogramuojamas taip, kad širdies susitraukiamumo moduliacijos terapija būtų vykdoma laikotarpį nuo pradžios laiko (numatytasis: 0:00) iki pabaigos laiko (numatytasis: 23:59), nurodyto „ON Time“ (ĮJUNGIMO laiko) (numatytasis: 1 val.) ir sustabdoma tokiam laikui, kuris nurodomas „OFF Time“ (IŠJUNGIMO laiko) parametru (numatytasis: 2 val. 25 min.). Pagal numatytuosius nustatymus širdies susitraukiamumo moduliacijos terapija teikiama 7 valandas per parą.

Pastaba. Po kiekvieno įkrovimo proceso prasideda ON (ĮJUNGIMO) fazė. Laikmatis tęsia įprastą programą kitą vidurnaktį.

- **„Continuous“** (nepertraukiamas): nepertraukiamas CCM™ signalų tiekimas (tik bandymo tikslams).

9.5 CCM™ signalų tiekimas

Šiame skyriuje aprašoma, kaip implantuojamas „OPTIMIZER Smart IPG“ tiekia CCM™ signalus į širdį.

9.5.1 Kanalai

CCM™ signalai gali būti perduodami vienu iš toliau nurodytų kanalų arba šių kanalų deriniu:

- **V laidu su elektrodais;**
- **LS laidu su elektrodais.**

9.5.2 CCM™ signalų parametrai

CCM™ signalas yra impulsų seka, kurią sudaro programuojamas iš eilės einančių impulsų skaičius, kurių kiekvienas turi dvi priešingo poliškumo fazes ir programuojamą trukmę.

- **„Number of Pulses“** (impulsų skaičius): naudojant „OMNI Smart Programmer“ programą, impulsų skaičių galima nustatyti į 1, 2 arba 3.
- **„Delay“** (delsa): CCM™ signalo tiekimą sužadina „Local Sense“ įvykis. Delsos parametras (susiejimo intervalas) yra laiko intervalas tarp „Local Sense“ sužadinimo įvykio kreivės ir CCM™ impulsų sekos tiekimo pradžios. Naudojant „OMNI Smart Programmer“ programą, delsos parametrą galima nustatyti nuo 3 ms iki 140 ms, 1 ms padalomis.

  Pastaba. Kai „OPTIMIZER Smart IPG“ veikia aktyviuoju OVO-LS-CCM režimu, didžiausias leistinas šio parametro nustatymas yra 45 ms.
- **„Amplitude“** (amplitudė): tai yra pradinė CCM™ signalo įtampa. Naudojant „OMNI Smart Programmer“ programą, amplitudę galima nustatyti nuo 4,0 V iki 7,5 V, 0,5 V padalomis.
- **„Phase Duration“** (fazės trukmė): CCM™ signalą sudarančių impulsų fazės trukmę galima užprogramuoti naudojant „OMNI Smart Programmer“ programą, nustatant vieną iš 4 galimų verčių nuo 5,14 ms iki 6,60 ms. Abiejų fazių trukmė automatiškai nustatoma tokia pati.
- **„Phase Polarity“** (fazių poliškumas): CCM™ signalą sudarančių impulsų fazės poliškumą galima užprogramuoti naudojant „OMNI Smart Programmer“ programą, nustatant į teigiamą arba neigiamą. Kai 1 FAZĖS poliškumas nustatomas į vieną vertę, 2 FAZĖS poliškumas automatiškai nustatomas į priešingą vertę.

9.5.3 Pusiausvyrinimo fazė

Kiekvieną CCM™ impulsų seką užbaigia pusiausvyrinimo fazė, kurios metu pašalinama bet kokia liekamoji poliarizacija elektrodo / audinio jungtyje. Pusiausvyrinimas atliekamas vykdant kanalų, kuriais tiekiamas CCM™ signalas, trumpąjį jungimą 40 ms laikotarpiu.

9.5.4 Parametrų sąveika

Siekiant išvengti klaidingų įvykių nustatymo, CCM™ signalas turi būti tiekiamas tik per dešiniojo prieširdžio ir dešiniojo skilvelio refrakterinį periodą. Prieš pasibaigiant šiems refrakteriniams periodams, aktyvinamas 86 ms trukmės triukšmo langas, kad būtų galima nustatyti išorinius trukdžius. Todėl CCM™ signalo tiekimas turi būti baigtas iki triukšmo lango atsidarymo. Tai pasiekiama taikant tokį apribojimą:

- *„The sum of the values Alert Start, Alert Width, CCM Delay, and CCM Train Total Duration must be smaller than the lower of the following two values: right atrial refractory period, right ventricular refractory period minus 86 ms.“* (bendra įspėjimo pradžios, įspėjimo trukmės, CCM delsos ir CCM impulsų sekos trukmė turi būti mažesnė už mažesnę iš šių dviejų verčių: dešiniojo prieširdžio refrakterinis periodas, dešiniojo skilvelio refrakterinis periodas minus 86 ms.)

Jei V kanalas naudojamas CCM™ signalui tiekti, pusiausvyrinimo fazė taip pat turi būti baigta prieš prasidedant triukšmo langui. Tai galima užtikrinti toliau nurodytu apribojimu:

- *„If the V channel is used for CCM™ signal delivery, the sum of the values Alert Start, Alert Width, CCM Delay, CCM™ Train Total Duration, and Balancing Phase (40 ms) needs to be smaller than the lower of the following two values: right atrial refractory period, right ventricular refractory period minus 86 ms.“* (jei CCM™ signalams tiekti naudojamas V kanalas, bendros įspėjimo pradžios, įspėjimo trukmės, CCM delsos, CCM™ impulsų sekos trukmės ir pusiausvyrinimo fazės (40 ms) verčių suma turi būti mažesnė už mažesnę iš šių dviejų verčių: dešiniojo prieširdžio refrakterinis periodas, dešiniojo skilvelio refrakterinis periodas minus 86 ms.)

Įspėjimo pradžios laikas susijęs su dešiniojo skilvelio įvykiu. Taigi, jei įspėjimo pradžios vertė yra neigiama ir jei per AV intervalą aptinkamas „Local Sense“ įvykis, prieš prietaisui nustatant, ar įvykis pateko į įspėjimo langą, turi įvykti ir būti nustatytas dešiniojo skilvelio įvykis. Tai reiškia, kad „OPTIMIZER Smart IPG“ negali tiekti CCM™ signalo, kol neįvyko dešiniojo skilvelio įvykis. Tai pasiekiama taikant tokį apribojimą:

- *„The sum of Alert Start and CCM Delay must be equal to or greater than 3 ms“* (įspėjimo pradžios ir CCM delsos suma turi būti lygi arba didesnė nei 3 ms.)

9.6 „CCM™ Inhibit Parameters“ CCM™ slopinimo parametrai

Analizuodamas užfiksuotų širdies įvykių seką pagal jų eiliškumą ir laikinę tvarką, „OPTIMIZER Smart IPG“ „nusprendžia“ pagal kiekvieną širdies veiksmą, ar tiekti CCM™ signalus ar ne.

9.6.1 Susitraukimų skaičius CCM™ slopinti

Laikotarpiui, kai CCM™ signalų tiekimas yra slopinamas, galima užprogramuoti susitraukimų skaičių, kurį CCM™ signalų tiekimas bus toliau slopinamas po pradinio slopinimo įvykio. Naudojant „OMNI Smart Programmer“ programą, bendrą slopinamų susitraukimų skaičių galima nustatyti į vertę nuo 1 iki 16. Tai reiškia, kad CCM™ tiekimas gali būti slopinamas nuo nulio iki 15 papildomų susitraukimų po susitraukimo, sukėlusio pradinį slopinimo įvykį.

Atkreipkite dėmesį, kad šis slopinamų ciklų skaičius taikomas naujausiam įvykiui, dėl kurio signalas slopinamas, t. y. nauja slopinimo sąlyga, atsiradusi jau slopinamo CCM™ signalo tiekimo laikotarpiu, pradės naują slopinimo laikotarpį.

9.6.2 Sąlygos, sukeliančios slopinimą

Toliau išvardytus įvykius „OPTIMIZER Smart IPG“ užfiksuoja ir aptinka, kai jis yra **aktyvios** būsenos. Šie įvykiai taip pat įtraukiami į statistinių duomenų rinkinį ir yra susiję su perduodamais žymeklių įvykiais. Kai įjungtas CCM™ impulsų sekos tiekimas, tokie įvykiai slopina CCM™ signalų tiekimą.

- **„Short AV“** (trumpasis AV): intervalai tarp prieširdžio ir skilvelio įvykio laikomi „Short AV“ (trumpaisiais AV), jei jie yra mažesni už užprogramuotą ribinę vertę. Naudojant „OMNI Smart Programmer“ programą, trumpojo AV ribinę vertę galima nustatyti į vieną iš 49 galimų verčių nuo 23 ms iki 398 ms. CCM™ signalo tiekimas *visada slopinamas,* jei nustatoma trumpojo AV būklė.

  Pastaba. Šis parametras yra aktyvus tik tada, kai „OPTIMIZER Smart IPG“ veikia aktyviuoju ODO-LS-CCM režimu.

- **„Long AV“** (ilgasis AV): intervalai tarp prieširdžio ir skilvelio įvykio laikomi „Short AV“ (trumpaisiais AV), jei jie viršija užprogramuotą ribinę vertę. Naudojant „OMNI Smart Programmer“ programą, ilgojo AV ribinę vertę galima nustatyti į vieną iš 49 galimų verčių nuo 23 ms iki 398 ms. CCM™ signalo tiekimas *visada slopinamas,* jei nustatoma ilgojo AV būklė.

  Pastaba. Šis parametras yra aktyvus tik tada, kai „OPTIMIZER Smart IPG“ veikia aktyviuoju ODO-LS-CCM režimu.

- **„Atrial Tachycardia“** (prieširdžių tachikardija): bet koks prieširdžių ritmas, viršijantis tam tikrą ribinę vertę, yra laikomas prieširdžių tachikardija. Naudojant „OMNI Smart Programmer“ programą, prieširdžių tachikardijos ritmo ribinę vertę galima nustatyti į vieną iš 51 galimų verčių nuo 62 dūž./min. iki 179 dūž./min. CCM™ signalo tiekimas *visada slopinamas*, jei nustatoma prieširdžių tachikardija.

Pastaba. Šis parametras yra aktyvus tik tada, kai „OPTIMIZER Smart IPG“ veikia aktyviuoju ODO-LS-CCM režimu.

- „**Premature Ventricular Contractions“ (PVC)** (priešlaikiniai skilvelių susitraukimai (PVC)): užfiksuotas dešiniojo skilvelio įvykis laikomas PVC, jei prieš jį buvo užfiksuotas kitas dešiniojo skilvelio įvykis be tarpinio užfiksuoto prieširdžio įvykio. CCM™ signalo tiekimas *kaskart yra slopinamas*, jei nustatoma PVC būklė.

  Pastaba. Šis parametras yra aktyvus tik tada, kai „OPTIMIZER Smart IPG“ veikia aktyviuoju ODO-LS-CCM režimu.

- **„LS Out of Alert“** (LS ne įspėjimo lange): „Local Sense“ įvykis, aptiktas pasibaigus „Local Sense“ įspėjimo langui, sukelia LS ne įspėjimo lange būklę. „Local Sense“„Local Sense“ įspėjimo langas yra laiko intervalas, per kurį tinkamų LS įvykių kreivė sužadina CCM™ signalo tiekimą. Kaip tai užprogramuojama, išsamiai aprašyta 9.8.1 skyriuje.

- **„Ventricular Tachycardia“ (VT)** (skilvelių tachikardija (VT)): bet koks skilvelių ritmas, viršijantis tam tikrą ribinę vertę, yra laikomas skilvelių tachikardija. Naudojant „OMNI Smart Programmer“ programą, skilvelių tachikardijos ritmo ribinę vertę galima nustatyti į vieną iš 19 galimų verčių nuo 62 dūž./min. iki 110 dūž./min. CCM™ signalo tiekimas *visada slopinamas*, jei nustatoma skilvelių tachikardija.

  Pastaba. Šis parametras yra aktyvus tik tada, kai „OPTIMIZER Smart IPG“ veikia aktyviuoju OVO-LS-CCM režimu.

- **„Atrial and ventricular noise“** (prieširdžių ir skilvelių triukšmas): nepaisant įvairių „OPTIMIZER Smart IPG“ įdiegtų triukšmingų signalų aptikimo ir filtravimo metodų, galingų elektromagnetinių šaltinių (pvz., nešiojamųjų telefonų, radijo siųstuvų ir kt.) ir fiziologinių reiškinių (pvz., miopotencialų ir kt.) keliamas triukšmas gali trukdyti aptikti širdies įvykius.

  Bet kuriuo metu, kai prieširdžių ar skilvelių kanale aptinkami didesnio dažnio signalai (didesni nei 11,6 Hz), „OPTIMIZER Smart IPG“ valdymo logika daro prielaidą, kad yra triukšmas, ir nurodo A/V triukšmo būklę. CCM™ signalo tiekimas *visada slopinamas*, jei nustatomas prieširdžių ar skilvelių triukšmas.

9.7 Vietinis fiksavimas

Vietinis elektrinis skilvelio miokardo aktyvumas fiksuojamas per „Local Sense“ (LS) laidą su elektrodais. LS kanalo jautrumą galima nustatyti naudojant „OMNI Smart Programmer“ programą, nustatant vieną iš 18 verčių nuo 0,1 mV iki 10,0 mV.

Pastaba. Kai „OPTIMIZER Smart IPG“ veikia aktyvaus OVO-LS-CCM režimu, mažiausias leistinas šio parametro nustatymas yra 1,0 mV.

9.8 CCM™ sužadinimas pagal „Local Sense“ įvykius

CCM™ signalų sekos sinchronizuojamos su vidiniu miokardo elektriniu aktyvumu šalia „Local Sense“ (LS) elektrodo. LS kanalas yra sukonfigūruotas taip, kad būtų fiksuojamas nedidelės, lokalizuotos širdies srities elektrinis aktyvumas (netoli LS elektrodo tvirtinimo vietos). Reaguodamas į šį užfiksuotą aktyvumą, „OPTIMIZER Smart IPG“ įvertina miokardo elektrinį signalą, kad nustatytų, ar jis atitinka kriterijus, apibrėžtus prietaise užprogramuotame LS parametrų verčių rinkinyje. Jei kriterijai tenkinami, prietaisas tiekia CCM™ stimuliavimą. LS kanalu per širdies ciklą aptikto signalo laikas, ypač R bangos atžvilgiu, yra pagrindinis kriterijus, pagal kurį „OPTIMIZER Smart IPG“ klasifikuoja ciklą kaip normalų ar nenormalų. CCM™ signalai *netiekiami* per ciklus, kurie klasifikuojami kaip nenormalūs.

Jei CCM™ signalo tiekimas neuždraudžiamas aptikus „Local Sense“ įvykį, neatitinkantį įspėjimo lango, per parą „OPTIMIZER Smart IPG“ gali tiekti CCM™ impulsus tūkstančiams širdies dūžių. Pavyzdžiui, jis gali tiekti CCM™ impulsus keliems tūkstančiams dūžių iš 50 000 iš eilės širdies dūžių.

9.8.1 „Local Sense“ įspėjimo langas

Kai vidinė prietaiso logika aptinka skilvelių įvykius, atitinkančius širdies ciklus, kurie dėl triukšmo, prieširdžių tachikardijos ar įtariamų PVC neklasifikuojami kaip nenormalūs, ji atveria „Local Sense“ įspėjimo langą. Įspėjimo langas gali būti AV intervale, VA intervale arba iš dalies AV ir iš dalies VA intervale.

Pirmasis lange aptiktas įvykis yra CCM™ signalo tiekimo trigeris.

Tinkami „Local Sense“ įvykiai, aptikti už įspėjimo lango ribų, yra laikomi PVC ir jie slopina CCM™ signalo tiekimą programuojamą ciklų skaičių. Slopinantys „Local Sense“ įvykiai gali būti aptikti net ir intervale tarp sužadinančio „Local Sense“ įvykio ir atitinkamo CCM™ signalo, kuris tokiu atveju nebus tiekiamas, pradžios.

„Local Sense“ įspėjimo langas yra laiko intervalas, per kurį tinkamų LS įvykių kreivė sužadina CCM™ signalo tiekimą.

Šio lango padėtį laike lemia du programuojami parametrai:

- **„Alert Start“** (įspėjimo pradžia): prasideda nuo dešiniojo skilvelio įvykio. Naudojant „OMNI Smart Programmer“ programą, įspėjimo pradžią galima nustatyti nuo -100 ms iki 100 ms, 2 ms padalomis. Atkreipkite dėmesį, kad įspėjimo langas prasideda AV intervalo viduje, jei ši vertė yra neigiama.
- **„Alert Width“** (įspėjimo trukmė): lygi įspėjimo lango trukmei. Naudojant „OMNI Smart Programmer“ programą, įspėjimo trukmę galima nustatyti nuo 1 ms iki 40 ms, 1 ms padalomis. Jei **Alert Start** (įspėjimo pradžios) ir **Alert Width** (įspėjimo trukmės) suma yra neigiama, įspėjimo langas baigiasi AV intervale.

  Pastaba. Kai „OPTIMIZER Smart IPG“ veikia aktyviuoju OVO-LS-CCM režimu, didžiausias leistinas šio parametro nustatymas yra 30 ms.

CCM™ signalas pradedamas tiekti nuo pirmojo šiame lange aptikto įvykio kreivės. Aptikus įvykį, „Local Sense“ įspėjimo langas nedelsiant uždaromas. Bet kokie „Local Sense“ įvykiai, aptikti po lango uždarymo, laikomi esančiais už perspėjimo lango ribų ir sukelia **LS Out of Alert Status** (LS ne įspėjimo lange) būseną.

Jei „Local Sense“ įvykis aptinkamas už įspėjimo lango ribų, CCM™ signalo tiekimas *visada slopinamas*.

9.8.2 „Local Sense“ refrakteriniai periodai

Išskyrus įvykius, kurie įvyksta per „Local Sense“ refrakterinius periodus, bet koks įvykis, aptiktas per LS kanalą, laikomas tinkamu „Local Sense“ įvykiu.

„Local Sense“ refrakteriniai periodai yra šie:

- **„Pre A Refractory Period“** (refrakterinis periodas prieš A įvykį): baigiasi prieširdžių įvykiu. Naudojant „OMNI Smart Programmer“ programą, trukmę galima nustatyti nuo 0 ms iki 55 ms, 5 ms padalomis.

  Pastaba. Šis parametras yra aktyvus tik tada, kai „OPTIMIZER Smart IPG“ veikia aktyviuoju ODO-LS-CCM režimu.

- **„Post A Refractory Period“** (refrakterinis periodas po A): prasideda prieširdžių įvykiu. Naudojant „OMNI Smart Programmer“ programą, trukmę galima nustatyti nuo 0 ms iki 55 ms, 5 ms padalomis.

  Pastaba. Šis parametras yra aktyvus tik tada, kai „OPTIMIZER Smart IPG“ veikia aktyviuoju ODO-LS-CCM režimu.

- **„Pre V Refractory Period“** (refrakterinis periodas prieš V įvykį): baigiasi skilvelių įvykiu. Naudojant „OMNI Smart Programmer“ programą, trukmę galima nustatyti nuo 0 ms iki 55 ms, 5 ms padalomis.

- **„Post V Refractory Period“** (refrakterinis periodas po V įvykio): prasideda nuo skilvelių įvykio. Naudojant „OMNI Smart Programmer“ programą, trukmę galima nustatyti nuo 0 ms iki 39 ms, 1 ms padalomis.

- **„Post LS Refractory Period“** (refrakterinis periodas po LS): prasideda tinkamu LS įvykiu. Naudojant „OMNI Smart Programmer“ programą, trukmę galima nustatyti į vieną iš 56 galimų verčių nuo 15 ms iki 250 ms.

- **„Post CCM™ Refractory Period“** (refrakterinis periodas po CCM™): prasideda nuo CCM™ signalų sekos pradžios ir baigiasi **dešiniojo V refrakterinio periodo** pabaiga.

9.8.3 Pastabos

Jei refrakteriniai periodai prieš ir po skilvelių LS yra „Local Sense“ įspėjimo lango viduje (t. y. jei įspėjimo pradžia yra neigiama, o įspėjimo pradžios ir įspėjimo trukmės suma yra ilgesnė nei refrakterinis periodas po skilvelių LS), CCM™ signalas bus tiekiamas tik tada, kai „Local Sense“ įvykiai pateks į įspėjimo langą ir nepateks į skilvelių LS refrakterinius periodus.

Jei „Local Sense“ įvykis aptinkamas užsidarius langui ir prieš pradedant CCM™ signalų sekos tiekimą, laikoma, kad naujas įvykis yra už įspėjimo lango ribų, ir CCM™ signalų tiekimas bus nuslopintas.

Aktyviuoju ODO-LS-CCM režimu „Local Sense“ įspėjimo langas negali prasidėti prieš prieširdžio įvykį. Todėl, jei įspėjimo pradžia yra prieš pasibaigiant refrakteriniam periodui po prieširdžio įvykio (įspėjimo pradžia yra neigiama, o AV intervalas, atėmus refrakterinį periodą po prieširdžių įvykių, yra mažesnis už absoliučiąją įspėjimo pradžios vertę), „Local Sense“ įspėjimo langas prasidės pasibaigus refrakteriniam periodui po prieširdžių įvykio.

9.8.4 Parametrų sąveika

„Local Sense“ signalai yra ignoruojami „Local Sense“ refrakteriniais periodais. Todėl „OMNI Smart Programmer“ programa neleis, kad *įspėjimo langas prasidėtų arba baigtųsi prieš ir (arba) po skilvelių refrakterinio periodo.*

10. TECHNINĖ PRIEŽIŪRA IR GARANTIJA

Jei reikia skubios pagalbos, „Impulse Dynamics“ visą parą prie telefono budi profesionalūs techniniai darbuotojai. Jei reikia pagalbos, kreipkitės į vietinį „Impulse Dynamics“ atstovą.

10.1 Informacija apie ribotąją garantiją

„Impulse Dynamics“ garantuoja, kad visi IPG (įskaitant atitinkamą aparatinę programinę ir programinę įrangas) neturės gamybos ir medžiagų defektų 24 mėnesius nuo pirminio IPG implantavimo, nebent pagal galiojančius įstatymus reikalaujama ilgesnio laikotarpio (toliau – garantinis laikotarpis).

Jei paaiškėja, kad bet koks IPG ar jo dalis yra nekokybiška dėl gamybos ar medžiagų defektų arba neatitinka taikomų specifikacijų, „Impulse Dynamics“ pakeičia nekokybiškus ar neatitinkančius reikalavimų implantuojamus komponentus arba pataiso ar pakeičia nekokybiškus ar neatitinkančius reikalavimų neimplantuojamus komponentus. Pakeistam arba pataisytam IPG taikomas garantinis laikotarpis, kuris lygus likusiam pradiniam garantijos laikotarpiui arba devyniems mėnesiams nuo pataisyto arba pakeisto IPG pristatymo, atsižvelgiant į tai, kuris laikotarpis yra ilgesnis.

Pagal šią garantiją „Impulse Dynamics“ neatsako, jei bandymai ir analizės parodo, kad tariamo IPG defekto ar neatitikimo nėra arba jis atsirado dėl netinkamo naudojimo, aplaidumo, netinkamo implantavimo, tolesnių veiksmų, neleistinų naudotojo bandymų atlikti remonto darbus arba dėl nelaimingo atsitikimo, gaisro, žaibo ar kitų pavojų.

10.2 Privalomas baterijos įkrovimas

„OPTIMIZER Smart IPG“ įkraunama baterija sukurta taip, kad užtikrintų optimalų veikimą, jei būtų visiškai įkraunama kas savaitę. Nors tarp visiško įkrovimo ciklų galima leisti praeiti daugiau nei savaitei, jei tai įvyksta retai, reguliarus kassavaitinis įkrovimas yra būtinas, kad būtų išvengta baterijos būklės pablogėjimo, kuris galiausiai sumažintų prietaiso naudojimo trukmę.

I PRIEDAS

Naudotojo patogumui toliau pateikiamoje apžvalgoje trumpai ir glaustai apibendrinamos „OPTIMIZER Smart IPG“ charakteristikos. Kai kurie iš šių duomenų taip pat pateikiami vadove tekstine forma.

Fizikinės savybės

Modelis	„OPTIMIZER Smart IPG“
Aukštis (mm)	69,4 ± 2,0
Plotis (mm)	47,5 ± 0,5
Storis (mm)	11,5 ± 0,5
Tūris (cm^3)	30,5 ± 0,5
Masė (g)	46 ± 3,0
Atviros metalo dėžutės plotas (cm^2)	58,1
Rentgenokontrastinis ID	**ID OS y**[1]
Medžiagos, besiliečiančios su žmogaus audiniais	Titanas Epoksidinė derva Silikoninė guma
Laidų su elektrodais jungtys	3,2 mm; IS-1/VS-1

[1]Gamintojo kodas reiškia „Impulse Dynamics“; OPTIMIZER modelio ID kodas yra „OS“; „y“ atitinka metų kodą: A – 2015, B – 2016, C – 2017, D – 2018 ir t. t.…

Baterija

Modelis ir IEC tipas	QL02001, įkraunama
Gamintojas	„Quallion“
Cheminės medžiagos	Ličio jonai
Senkančios baterijos indikatorius	3,3 V
Baterijos naudojimo trukmė	>15 metų[1]
Apytikrė talpa įkrovus iki LBI	200 mAh

[1]Kai IPG negali užtikrinti visą savaitę trunkančios CCM terapijos, įprastai įkrovus kas savaitę, jį reikia pakeisti.

Srovės suvartojimas

Režimas	**Srovė**
OOO	Mažiau kaip 40 µA
ODO-LS – CCM IŠJUNGTAS	Mažiau kaip 45 µA
ODO-LS – CCM ĮJUNGTAS	Mažiau kaip 1200 µA[1]

[1]„OPTIMIZER Smart IPG“ srovės suvartojimas labai priklauso nuo CCM™ impulsų sekos tiekiamos energijos.

Saugus režimas

Režimas	Aprašymas
DOWN (ATJUNGIMO) režimas	Kai prietaisas susiduria su sąlygomis, kurios laikomos prietaiso grandinės arba programinės įrangos gedimo rezultatu, jis persijungia į DOWN (ATJUNGIMO) režimą. Esant DOWN (ATJUNGIMO) režimui prietaisas yra visiškai ramybės būsenos; CCM™ signalai netiekiami ir širdies įvykiai nefiksuojami. Norint prietaisą išvesti iš šio režimo, prižiūrint gydytojui reikia atlikti prietaiso atkūrimą iš naujo.

Programuojami parametrai

VEIKIMO REŽIMAI

Režimas	Savybės
OOO	Budėjimo režimas: jokie įvykiai nefiksuojami ir CCM™ impulsų sekos netiekiamos.
ODO-LS-CCM	Aktyvus režimas, kai prietaisas fiksuoja prieširdžių, skilvelių ir „Local Sense“ įvykius ir gali tiekti CCM™ signalus.
OVO-LS-CCM	Aktyvus režimas, kai prietaisas fiksuoja skilvelių ir „Local Sense“ įvykius ir gali tiekti CCM™ signalą nefiksuodamas prieširdžių įvykių.

A/V FIKSAVIMO PARAMETRAI

Parametro pavadinimas	Vertės
„Atrium sense amplifier sensitivity“ (prieširdžių fiksavimo stiprintuvo jautrumas)	Galimos 13 nuo 0,1 mV iki 5,0 mV[1]
„Ventricle sense amplifier sensitivity“ (skilvelių fiksavimo stiprintuvo jautrumas)	Galimos 18 nuo 0,1 mV iki 10,0 mV
„Atrium sensing polarity“ (prieširdžių fiksavimo poliškumas)[1]	Vienpolis, dvipolis
„Ventricle sensing polarity“ (skilvelių fiksavimo poliškumas)	Vienpolis, dvipolis
„Atrium refractory period“ (prieširdžių refrakterinis periodas)[1]	Nuo 148 ms iki 453 ms, 8 ms padalomis
„Ventricle refractory period“ (skilvelių refrakterinis periodas)	Nuo 148 ms iki 453 ms, 8 ms padalomis

[1]: šis parametras yra aktyvus tik tada, kai „OPTIMIZER Smart IPG“ veikia aktyviuoju ODO-LS-CCM režimu.

CCM™ SEKOS PARAMETRAI

Parametro pavadinimas	Vertės	
CCM režimas	CCM IŠJUNGTAS	Impulsų seka neaktyvi
	Pasirinkta pagal laiką	Kaip apibrėžta parametrų vertėmis, užprogramuotomis CCM planavimo skirtuke.
	Nepertraukiamas	Impulsų seka yra aktyvi visą parą.
Impulsų skaičius	1, 2 arba 3	
CCM™ impulsų sekos delsa	Nuo 3 ms iki 140 ms, 1 ms padalomis	
CCM™ impulso amplitudė	Nuo 4,0 V iki 7,5 V, 0,5 V padalomis	
CCM™ tiekimo kanalai	LS ir (arba) V	
1 fazės trukmė	Galimos 4 vertės: nuo 5,14 mV iki 6,60 mV.	
1 fazės poliškumas	Teigiama arba neigiama.	

CCM™ SLOPINIMO PARAMETRAI

Parametro pavadinimas	Vertės
Skaičius	Nuo 1 iki 16, 1 padalomis
Trumpasis AV[1]	Galimos 49 vertės: nuo 23 ms iki 398 ms
Ilgasis AV[1]	Galimos 49 vertės: nuo 23 ms iki 398 ms
Prieširdžių tachikardijos ritmas[1]	Galima 51 vertė: nuo 62 dūž./min. iki 179 dūž./min.
Skilvelių tachikardijos ritmas[2]	Galimos 19 verčių: nuo 62 dūž./min. iki 110 dūž./min.

[1]: šis parametras yra aktyvus tik tada, kai „OPTIMIZER Smart IPG“ veikia aktyviuoju ODO-LS-CCM režimu.
[2]: šis parametras yra aktyvus tik tada, kai „OPTIMIZER Smart IPG“ veikia aktyviuoju OVO-LS-CCM režimu.

„LOCAL SENSE“ PARAMETRAS

Parametro pavadinimas	Vertės
„Local Sense“ jautrumas	Galimos 18 nuo 0,1 mV iki 10,0 mV
„Local Sense“ įspėjimo pradžia	Nuo –100 ms iki 100 ms, 2 ms padalomis
„Local Sense“ įspėjimo trukmė	Nuo 1 ms iki 40 ms, 1 ms padalomis
„Local Sense“ refrakterinis periodas prieš prieširdžio įvykį[1]	Nuo 0 ms iki 55 ms, 5 ms padalomis
„Local Sense“ refrakterinis periodas po prieširdžio įvykio[1]	Nuo 0 ms iki 55 ms, 5 ms padalomis
„Local Sense“ refrakterinis periodas prieš skilvelių įvykį	Nuo 0 ms iki 55 ms, 5 ms padalomis

„LOCAL SENSE“ PARAMETRAS

Parametro pavadinimas	Vertės
„Local Sense“ refrakterinis periodas po skilvelių įvykio	Nuo 0 ms iki 39 ms, 1 ms padalomis
„Local Sense“ refrakterinis periodas po LS	Nuo 15 ms iki 25 ms, 1 ms padalomis ir nuo 25 ms iki 250 ms 5 ms padalomis

[1]: šis parametras yra aktyvus tik tada, kai „OPTIMIZER Smart IPG“ veikia aktyviuoju ODO-LS-CCM režimu.

Gamyklos nuostatos

PARAMETRAI, SUSIJĘ SU DEŠINIOSIOS ŠIRDIES PUSĖS FIKSAVIMU

Režimas	OOO
Prieširdžių fiksavimo stiprintuvo jautrumas	1,3 mV
Skilvelių fiksavimo stiprintuvo jautrumas	2,0 mV
Skilvelių fiksavimo poliškumas	Dvipolis
Prieširdžių fiksavimo poliškumas	Dvipolis
Skilvelių refrakterinis periodas	250 ms
Prieširdžių refrakterinis periodas po skilvelių įvykio	250 ms

CCM™ IMPULSŲ SEKOS AKTYVINIMAS

CCM™ impulsų seka aktyvi	IŠJUNGTA

CCM™ IMPULSŲ SEKOS LAIKO NUSTATYMAS

Impulsų skaičius	2
Sekos delsa	35 ms
1 fazės trukmė	5,14 ms
2 fazės trukmė	5,14 ms
1 fazės poliškumas	Teigiamas
2 fazės poliškumas	Neigiamas
CCM™ impulso amplitudė	7,5 V
CCM™ signalo tiekimo kanalas	LS, V
Intervalas	0 ms

CCM™ SLOPINIMO ALGORITMAS

CCM™ slopinimų skaičius	2 susitraukimai
Trumpojo AV delsa	70 ms
Ilgojo AV delsa	398 ms
Prieširdžių tachikardijos ritmas	154 dūž./min.

LS KANALO PROGRAMUOJAMI PARAMETRAI

LS jautrumas	2,0 mV
LS įspėjimo lango pradžia	–10 ms
LS įspėjimo lango trukmė	30 ms
LS refrakterinis periodas prieš prieširdžių įvykio LS	5 ms
LS refrakterinis periodas po prieširdžių įvykio LS	5 ms
LS refrakterinis periodas prieš skilvelių įvykio LS	0 ms
LS refrakterinis periodas po skilvelių įvykio LS	0 ms
LS refrakterinis periodas po LS įvykio	20 ms

CCM™ GRAFIKO PARAMETRAI

Pradžios laikas	00:00
Pabaigos laikas	23:59
Įjungimo laikas	01:00
Išjungimo laikas	02:25

ĮKROVIKLIO PAVOJAUS SIGNALŲ PARAMETRAI

Mažiausias CCM™ tiekimo tikslinis procentas	30 %
Maksimalus laidų su elektrodais pasislinkimas	20 %

Kritinis programavimas

PARAMETRAI, SUSIJĘ SU DEŠINIOSIOS ŠIRDIES PUSĖS FIKSAVIMU

Režimas	OOO
Prieširdžių fiksavimo stiprintuvo jautrumas	1,3 mV
Skilvelių fiksavimo stiprintuvo jautrumas	2,0 mV
Skilvelių fiksavimo poliškumas	Dvipolis
Prieširdžių fiksavimo poliškumas	Dvipolis
Skilvelių refrakterinis periodas	250 ms
Prieširdžių refrakterinis periodas po skilvelių įvykio	250 ms

CCM™ IMPULSŲ SEKOS AKTYVINIMAS

CCM™ impulsų seka aktyvi	IŠJUNGTA

CCM™ IMPULSŲ SEKOS LAIKO NUSTATYMAS

Impulsų skaičius	2
Sekos delsa	35 ms
1 fazės trukmė	5,14 ms
2 fazės trukmė	5,14 ms
1 fazės poliškumas	Teigiamas
2 fazės poliškumas	Neigiamas
CCM™ impulso amplitudė	7,5 V
CCM™ signalo tiekimo kanalas	LS, V
Intervalas	0 ms

CCM™ SLOPINIMO ALGORITMAS

Programuojami parametrai CCM™ signalų tiekimui slopinti	
CCM™ slopinimų skaičius	2 susitraukimai
Trumpojo AV delsa	70 ms
Ilgojo AV delsa	398 ms
Prieširdžių tachikardijos ritmas	154 dūž./min.

LS KANALO PROGRAMUOJAMI PARAMETRAI

LS jautrumas	2,0 mV
LS įspėjimo lango pradžia	–10 ms
LS įspėjimo lango trukmė	30 ms
LS refrakterinis periodas prieš prieširdžių įvykio LS	5 ms
LS refrakterinis periodas po prieširdžių įvykio LS	5 ms
LS refrakterinis periodas prieš skilvelių įvykio LS	0 ms
LS refrakterinis periodas po skilvelių įvykio LS	0 ms
LS refrakterinis periodas po LS įvykio	20 ms

CCM™ GRAFIKO PARAMETRAI

Pradžios laikas	00:00
Pabaigos laikas	23:59
Įjungimo laikas	01:00
Išjungimo laikas	02:25

ĮKROVIKLIO PAVOJAUS SIGNALŲ PARAMETRAI

Mažiausias CCM™ tiekimo tikslinis procentas	30 %
Maksimalus laidų su elektrodais pasislinkimas	20 %

II PRIEDAS

Ryšiai / telemetrija

Tarp „OPTIMIZER Smart IPG“ ir „OMNI II Programmer“ (su „OMNI Smart Software“):

- **„OPTIMIZER Smart IPG“ į „OMNI II Programmer“ (su „OMNI Smart Software“):**
  - PPM: „0“ = 180 µs, „1“ = 270 µs
  - 14,5 kHz LC sužadinama impulsu
  - 1 ciklas impulsui, kol nuslopinama iki 10 %
  - Suvartota energija vienam impulsui 0,36 µJ → 5,14 $mW_{pik.}$ vienam impulsui; 1,8 $mW_{vid.}$
- **„OMNI II Programmer“ (su „OMNI Smart Software“) į „OPTIMIZER Smart IPG“:**
  - AM: „0“ = nėra nešlio, „1“ = nešlys 305 µs
  - 23 kHz nešlio dažnis
  - Galia: 0,56 $W_{pik.}$; 0,27 $W_{vid.}$

III PRIEDAS

Prietaiso / prietaiso sąveikos bandymo procedūra

Pacientams, turintiems gretutinį prietaisą (pvz., ICD, širdies stimuliatorių), implantavimo procedūros pabaigoje reikia atlikti papildomus tyrimus, kad būtų užtikrintas tinkamas „OPTIMIZER Smart IPG“ ir gretutinio prietaiso veikimas. Reikalingos bandymų procedūros veiksmai:

1. Užprogramuokite ICD taip, kad šio bandymo metu jis neteiktų antitachikardinės terapijos.
2. Įjunkite širdies susitraukiamumo moduliacijos terapiją ir užprogramuokite „OPTIMIZER Smart IPG“ fiksavimo langus, kad esant gretutiniam prietaisui nuolat būtų taikoma širdies susitraukiamumo moduliacijos terapija.
3. Pakartotinai pailginkite CCM™ sekos delsą ir stebėkite realiuoju laiku intrakardines elektrogramas (ICD-EGM), kad nustatytumėte didžiausią leidžiamą CCM™ sekos delsos trukmę, kol ICD pradės netinkamai fiksuoti širdies susitraukiamumo moduliacijos terapijos impulsus kaip R bangas.
4. Registruokite didžiausią CCM™ sekos delsą.
5. Perprogramuokite CCM™ sekos delsą iki prieš bandymą buvusios vertės.
6. Dokumentuokite CCM™ sekos delsos perprogramavimą, atspausdindami IPG nustatymo parametrus.
7. Perprogramuokite ICD taip, kad jis galėtų teikti gydymą nuo tachikardijos.
8. Dokumentuokite terapijos nuo tachikardijos pakartotinį aktyvinimą, atspausdindami ICD nustatymo parametrus.

IV PRIEDAS

A. Dabartinė klinikinė suvestinė: FIX-HF-5C

1.0 Tyrimo planas

FIX-HF-5C buvo perspektyvus, atsitiktinių imčių, trečiosios šalies koduotas, daugiacentris tyrimas, kuriame dalyvavo 160 pacientų. Pagrindiniai įtraukimo kriterijai: EF ≥25 % ir ≤ 45 %, normalus sinusinis ritmas, QRS trukmė <130 ms ir NYHA III klasės arba ambulatorinis IV klasės širdies nepakankamumas, nepaisant GDMT (įskaitant ICD, kai indikuotina). Pagrindiniai atmetimo kriterijai buvo šie: bazinis didžiausias VO_2 <9 arba >20 ml/min/kg, hospitalizavimas dėl širdies nepakankamumo 30 dienų iki įtraukimo, kliniškai reikšminga aplinkos ektopija (>8900 priešlaikinių skilvelių susitraukimų [PVC] / 24 val.), PR intervalas >375 ms, lėtinis prieširdžių virpėjimas arba prieširdžių plazdėjimas per 30 dienų iki įtraukimo.

Visiems reikalavimus atitinkantiems pacientams buvo numatyta prietaiso implantavimo data, kuri visiems pacientams buvo laikoma tyrimo pradžios data (SSD). Paskui pacientai atsitiktinės atrankos būdu buvo suskirstyti santykiu 1:1 į grupes: vien OMT (kontrolinė grupė) arba OMT ir CCM (CCM grupė). Pacientams, atsitiktinės atrankos būdu paskirtiems į CCM grupę, buvo implantuotas prietaisas, o pacientams, atsitiktinės atrankos būdu paskirtiems į kontrolinę grupę, implantacijos data buvo atšaukta. Pacientai grįžo į kliniką po 2 savaičių, 12 savaičių ir 24 savaičių įvertinimui. Kontrolinių vizitų metu buvo atlikti 2 CPX testai, koduotas NYHA vertinimas, MLWHFQ gyvenimo kokybės vertinimas ir nepageidaujamų reiškinių (NR) vertinimas.

NYHA ir CPX duomenų kodavimas

NYHA vertinimą atliko duomenų nežinantis tyrimo centre dirbantis gydytojas pagal savo standartinę klinikinę praktiką.

CPX tyrimus vertino nepriklausoma pagrindinė laboratorija, kuri nežinojo atskirų pacientų atsitiktinės atrankos priskyrimo.

Pirminė veiksmingumo vertinamoji baigtis

Pirminė veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo apibrėžta kaip kontrolinės ir CCM grupių didžiausio VO_2 pokytis, palyginti su pradiniu praėjus 24 savaitėms, kurį įvertino duomenų nežinanti pagrindinė laboratorija. Atliekant pirminę veiksmingumo analizę buvo taikomas Bajeso pakartotinių matavimų tiesinis modelis, pagal kurį buvo įvertinti grupių vidutinio didžiausio VO_2 skirtumai nuo pradinio lygio praėjus 24 savaitėms, taikant fiksuotą 30 % informacijos skolinimąsi (70 % sumažinimą) iš atitinkamo gydymo grupės skirtumo, stebėto FIX-HF-5 tyrimo pogrupyje, apibrėžtame kaip EF ≥ 25 %.

Antrinės veiksmingumo vertinamosios baigtys

Kadangi buvo tikrinamos kelios antrinės hipotezės, alfa kontrolės metodas buvo uždaros formos hierarchinis metodas. Atliekant šias analizes, jei antrinės vertinamosios baigties vienpusė p reikšmė buvo ≤ 0,025, nulinė hipotezė buvo atmetama ir tikrinama kita antrinė vertinamoji baigtis. Antrinių vertinamųjų baigčių patikros hierarchija yra tokia:

- Minesotos gyvenimo sergant širdies nepakankamumu klausimynas;
- NYHA klasifikacija;
- didžiausias VO_2 su didžiausiu kvėpavimo ekvivalentiniu koeficientu (RER) ≥ 1,05.

Saugumo vertinamosios baigtys

Pirminė saugumo vertinamoji baigtis buvo pacientų, kuriems per 24 savaičių stebėjimo laikotarpį pasireiškė su OPTIMIZER prietaisu ar procedūra susijusi komplikacija, dalis, kaip nustatė įvykių vertinimo komitetas (EAC). Pirminė saugumo vertinamoji baigtis buvo vertinama atsižvelgiant į iš anksto nustatytą 70 % veiksmingumo tikslą, kuris buvo gautas remiantis keliais ankstesniais CRT tyrimais (PMA P010012: „Contak CD CRT D“, P030005: „Contak Renewal TR“, P030035: „St. Jude Frontier“ ir P010012/S37: „Contak Renewal 3AVT“; „Van Rees“, 2011).

Kitos saugumo vertinamosios baigtys buvo mirtis dėl bet kokių priežasčių, mirtis dėl širdies ir kraujagyslių ligų, sudėtinis mirties dėl bet kokių priežasčių arba hospitalizacijos dėl bet kokių priežasčių rodiklis, sudėtinis mirties dėl širdies ir kraujagyslių ligų arba hospitalizacijos dėl širdies nepakankamumo pablogėjimo rodiklis ir bendras nepageidaujamų reiškinių ir sunkių nepageidaujamų reiškinių rodiklis.

2.0 Demografiniai duomenys ir pradinės charakteristikos

Iš 160 reikalavimus atitinkančių pacientų 74 buvo atsitiktinės atrankos būdu priskirti CCM grupei, o 86 – kontrolinei grupei. CCM grupėje 6 pacientai negavo prietaiso, o 2 pacientai mirė iki 24 savaitės vizito (įskaitant 1 pacientą, kuris mirė prieš atsitiktinę atranką). Kontrolinėje grupėje 4 pacientai mirė, o 3 pacientai pasitraukė prieš 24 savaitės vizitą.

Grupės buvo gerai subalansuotos pagal demografines ir pradines charakteristikas (***1 lentelė***). Apskritai vidutinis pacientų amžius buvo maždaug 63 metai. Dauguma pacientų buvo baltaodžiai ir vyrai, o etiologija – daugiausia išeminė kardiomiopatija, t. y. savybės, būdingos naujausiems širdies nepakankamumo tyrimams. Vidutinis maksimalus VO_2 tyrimo pradžioje buvo maždaug 15 ml/kg/min, t. y. vidutiniškai sumažėjęs, palyginti su normalios populiacijos. Prospektyviai įtrauktų FIX-HF-5C pacientų charakteristikos buvo panašios į Bajeso analizei naudoto FIX-HF-5 pogrupio charakteristikas (1 lentelė).

1 lentelė. Demografiniai duomenys ir pradinės charakteristikos

	FIX-HF-5C		FIX-HF-5 pogrupis (25 % ≤ EF ≤ 35 %)	
	CCM (N = 74)	**Kontrolinė (N = 86)**	**CCM (N = 117)**	**Kontrolinė (N = 112)**
Amžiaus vidurkis (metais)	63	63	59	60
Vyrai	73 %	79 %	71 %	74 %
Baltieji	74 %	71 %	75 %	72 %
Išeminis širdies nepakankamumas	62 %	59 %	72 %	69 %
Prieš MI	49 %	59 %	67 %	59 %
Prieš PM/ICD sistemą	88 %	85 %	80 %	79 %
Diabetas	51 %	49 %	49 %	52 %
NYHA III klasė IV klasė	 87 % 14 %	 91 % 9 %	 93 % 7 %	 87 % 13 %
QRS trukmė (ms)	103	104	99	101
LVEF (%)	33	33	31	32
LVEDD (mm)	58	60	57	56
Didžiausias VO_2 (ml/kg/min.)	15,5	15,4	14,6	14,8
Pratimų trukmė (minutėmis)	11,4	10,6	11,3	11,7
6MHW (metrais)	317	324	326	324
MLWHFQ (bendras balų skaičius)	56	57	60	56

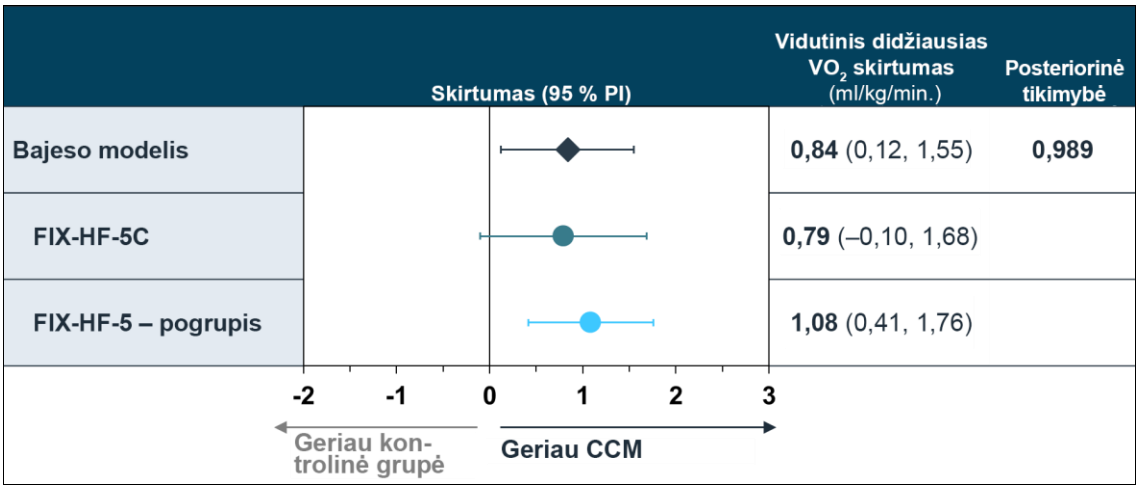
Vidurkis arba % (n/N)

3.0 Rezultatų veiksmingumas

a. Pirminė veiksmingumo vertinamoji baigtis

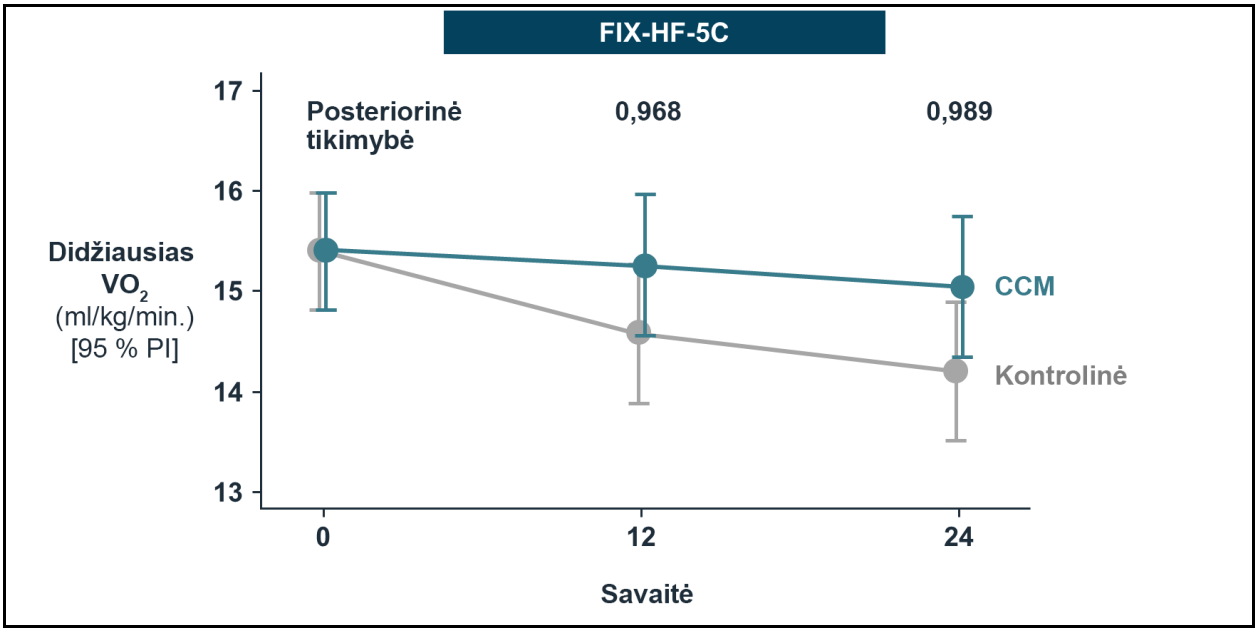
Pirminė veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo pasiekta. Pagal modelį apskaičiuotas vidutinis maksimalaus VO_2 skirtumas po 24 savaičių tarp CCM ir kontrolinės grupių buvo 0,84 ml/kg/min., o 95 % Bajeso patikimumo intervalas buvo (0,12, 1,55) ml/kg/min. Tikimybė, kad CCM yra pranašesnė už kontrolinę grupę, buvo 0,989, o tai viršija 0,975 kriterijų, reikalingą pirminės vertinamosios baigties statistiniam reikšmingumui nustatyti.

Iš 1 pav. matyti, kad Bajeso modelio taškinis įvertis yra labai panašus į FIX-HF-5C tyrimo įvertį. Tačiau į modelį papildomai įtraukiami aukštos kokybės ankstesnio atsitiktinių imčių aklo tyrimo duomenys, kurie padidina įverčio tikslumą. Jei FIX-HF-5C būtų atskiras tyrimas, būtų tinkamas vidurinysis PI. Tačiau Bajeso modelis leidžia atsižvelgti į visą klinikinę patirtį, o tai reiškia didesnį poveikio dydžio įverčio tikslumą, kurį parodo siauresnis 95 % PI, kai įvertis apskaičiuojamas taikant Bajeso modelį.



1 pav. Didžiausias VO_2 pagal tyrimą

Didžiausio VO_2 pagerėjimas pasireiškė einant laikui, nuo 3 iki 6 mėnesių (2 pav.). Šiame grafike matyti, kad gydymo poveikis pasireiškė tuo, kad kontrolinėje grupėje VO2 gerokai sumažėjo, o gydymo grupėje VO2 padidėjo palyginti nedaug.



2 pav. Gydymo poveikis didžiausiam VO_2 pagal laiką (FIX-HF-5C)

Atliktos jautrumo analizės, susijusios su pirmine veiksmingumo vertinamąja baigtimi, kai trūkstami duomenys buvo tvarkomi taikant skirtingus mechanizmus arba pakeitimus (*2 lentelė*). Priskyrimo metodas turėjo įtakos rezultatams ir VO_2 įvertis priklausomai nuo metodo svyravo nuo 0,48 iki 0,84. Išvada dėl CCM pranašumo vidutinio didžiausio VO_2 atžvilgiu buvo nuosekli visose jautrumo analizėse. Be to, pirminėje analizėje statistinis reikšmingumas būtų pasiektas, jei bet koks skolinimo svertas būtų 0,11 arba didesnis (kaip minėta, analizės plane iš anksto buvo nurodyta 0,30).

2 lentelė. Gydymo poveikis didžiausiam VO2 tyrimuose

Tyrimas	Populiacija	Bajeso VO_2 įvertis	Bajeso posteriorinė tikimybė
Pirminė analizė su skolinimusi FIX-HF-5C ir FIX-HF-5	Priskyrimas (mirtis = 0)	0,836	0,989
	Priskyrimas (mirtis = žemiausias didžiausias VO_2)	0,693	0,988
	Baigti atvejai (nėra priskirta)	0,603	0,978
Bendrai FIX-HF-5C ir FIX-HF-5	Baigti atvejai (nėra priskirta)	0,749	0,999
Tik FIX-HF-5C	Priskyrimas (mirtis = 0)	0,799	0,960
	Priskyrimas (mirtis = žemiausias didžiausias VO_2)	0,611	0,957
	Baigti atvejai (nėra priskirta)	0,480	0,916
Tik FIX-HF-5	Priskyrimas (mirtis = 0)	1,074	1,00
	Baigtas atvejis (nėra priskyrimo)	1,080	1,00

b. Antrinės veiksmingumo vertinamosios baigtys

MLWHFQ rezultatai po 24 savaičių pateikiami 3 lentelėje ir rodo, kad kiekvieno tyrimo metu CCM grupė buvo statistiškai reikšmingai pranašesnė už kontrolinę grupę (p <0,001).

3 lentelė. Pokytis MLWHFQ po 24 savaičių pagal tyrimą

	MLWHFQ bendrų balų skirtumas (95 % PI) tarp grupių	p vertė (vienpusė)
Bendri duomenys	–10,9 (–14,6, –7,2)	<0,001
FIX-HF-5C	–11,7 (–17,6, –5,9)	<0,001
FIX-HF-5 pogrupis	–10,8 (–15,6, –6,1)	<0,001

Pacientų, kurių būklė pagerėjo 1 ar daugiau NYHA klasių, procentinė dalis pagal tyrimą buvo statistiškai reikšmingai didesnė CCM grupėje, palyginti su kontroline grupe (p <0,001 kiekviename tyrime; 4 lentelė).

4 lentelė. Pacientai, kurių būklė pagal NYHA pagerėjo ≥ 1 klase praėjus 24 savaitėms pagal tyrimą

NYHA klasės pokytis ≥ 1 klasė	CCM	Kontrolinė	p vertė (vienpusė)
Bendri duomenys	104/173 (60,1 %)	59/169 (34,9 %)	<0,001
FIX-HF-5C	57/70 (81,4 %)	32/75 (42,7 %)	<0,001
FIX-HF-5 pogrupis	47/103 (45,6 %)	27/94 (28,7 %)	<0,001

FIX-HF-5C tyrime vidutinio didžiausio VO_2 palyginimo po 24 savaičių tarp stebėjimų, kurių RER >1,05, p vertė buvo 0,1100, palyginti CCM ir kontrolinę grupes. Todėl ši antrinė veiksmingumo vertinamoji baigtis nebuvo pasiekta remiantis vien FIX-HF-5C duomenimis. Apibendrinus FIX-HF-5 ir FIX-HF-5C tyrimų duomenis, buvo apskaičiuotas 0,62 ml/kg/min. gydymo poveikis, kurio p vertė buvo 0,009. Be to, FIX-HF-5 pogrupyje buvo pasiekta vertinamoji baigtis (5 lentelė).

5 lentelė. Didžiausio VO2 pokytis tyrimuose, kur RER ≥ 1,05, praėjus 24 savaitėms, pagal tyrimą

	Didžiausio VO_2 (ml/kg/min.) skirtumas (95 % PI) tarp grupių	**p vertė (vienpusė)**
Bendri duomenys	0,62 (0,11, 1,14)	0,009
FIX-HF-5C	0,43 (–0,25, 1,11)	0,1100
FIX-HF-5 – pogrupis	0,83 (0,06, 1,61)	0,017

Reikšmingas gydymo poveikis buvo stebėtas 6 tiriamiesiems rezultatams. Reikšmingo poveikio VE/VCO_2 pokyčiui po 24 savaičių nenustatyta.

4.0 Saugumo rezultatai

Šiame tyrime nepageidaujamų reiškinių dažnis buvo palyginti mažas. Lyginant grupes, nenustatyta jokių statistinių skirtumų tarp CCM ir kontrolinių grupių dėl bet kurio analizei pateiktoje lentelėje nurodyto nepageidaujamo reiškinio.

a. Pirminė saugumo vertinamoji baigtis

Pirminė saugumo vertinamoji baigtis buvo įvykdyta, kaip parodyta ***6 lentelė***. CCM grupėje, kurios apatinė patikimumo riba buvo 79,9 % (vienpusė alfa = 0,025), komplikacijų nepasireiškė 89,7 % (61/68) pacientų, o tai viršijo iš anksto nustatytą 70 % ribinę vertę. Dauguma komplikacijų (5/7, 71,4 %) buvo laidų su elektrodais pasislinkimai.

6 lentelė. Pirminė saugumo vertinamoji baigtis (FIX-HF-5C, kai buvo gydoma tik CCM grupėje)

Dažnis be komplikacijų n/N (%)	**95 % LCL**	**95 % UCL**
61/68 (89,7 %)	79,9 %	95,8 %

b. Antrinės saugumo vertinamosios baigtys (FIX-HF-5C)

Kaip parodyta 7 lentelėje, abiejose grupėse mirčių, mirčių nuo širdies ir kraujagyslių sistemos ligų ir mirčių dėl bet kokių priežasčių arba hospitalizacijos dėl bet kokių priežasčių dažnis praėjus 24 savaitėms buvo panašus.

7 lentelė. Antrinės saugumo vertinamosios baigtys po 24 savaičių (FIX-HF-5C)

Nebuvimas	CCM	Kontrolinė	p vertė
Mirčių dėl bet kokios priežasties	98,3 %	95,3 %	0,2549
Mirčių dėl širdies ir kraujagyslių ligų	100 %	96,5 %	0,1198
Mirčių arba hospitalizacijos dėl bet kokios priežasties	78,1 %	77,7 %	0,9437

Nuoroda:

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. Dabartinė klinikinė suvestinė: FIX-HF-5C2

Įvadas

Ankstesnėse OPTIMIZER prietaiso versijose, naudojamose pagal dabartinę JAV IDE, reikėjo užfiksuoti prieširdžių depoliarizaciją per prieširdžių laidą su elektrodais, kad būtų tinkamai parinktas CCM impulsų tiekimo laikas. Todėl esant prieširdžių virpėjimui ar plazdėjimui buvo techninis CCM signalų tiekimo ribojimas. Dabartinėje OPTIMIZER versijoje, 2 laidų su elektrodais „OPTIMIZER Smart“, prieširdžių fiksuoti nereikia, bet palaikomas saugus ir veiksmingas CCM tiekimas į skilvelį. Naudojant „OPTIMIZER Smart“ su 2 laidais su elektrodais, bendras reikalingų laidų su elektrodais skaičius sumažėja nuo 3 iki 2, todėl CCM terapija gali būti taikoma platesniam spektrui pacientų, kuriems pasireiškia simptominis širdies nepakankamumas, ir kartu sumažėja bendra aparatūros apkrova bei su laidais su elektrodais susiję nepageidaujami reiškiniai visiems pacientams, kuriems taikoma CCM.

FIX-HF-5 ir FIX-HF-5C tyrimuose dažniausiai pasitaikančios komplikacijos buvo laido su elektrodais pasislinkimas, laido su elektrodais izoliacijos plyšimas ir laido su elektrodais lūžis, dėl kurių reikėjo atlikti papildomą operaciją, kad būtų pataisytas arba pakeistas laidas su elektrodais. Tokios su laidais su elektrodais susijusios komplikacijos yra dažniausiai minimos CRT, ICD ir širdies stimuliatoriaus prietaisų komplikacijos. Todėl galimybė sumažinti bendrą tam tikram prietaisui, pavyzdžiui, „OPTIMIZER Smart“, reikalingų laidų su elektrodais skaičių gali sumažinti bendrą to prietaiso komplikacijų dažnį. Padidinus „OPTIMIZER Smart“ būdingą saugumą, gydytojai galės išplėsti jo naudojimą ir taip padėti daugiau pacientų, sergančių lėtiniu širdies nepakankamumu.

1.0 Tyrimo plano apžvalga

FIX-HF-5C2 tyrimas buvo daugiacentris, prospektyvus, tik vienos grupės tyrimas, kuriame buvo tiriama „OPTIMIZER Smart System“ 2 laidų su elektrodais konfigūracija. Į tyrimą buvo įtraukta 60 pacientų, kuriems buvo implantuota „OPTIMIZER Smart System“. Pirminė veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo fizinio krūvio tolerancijos pagerėjimas, išmatuotas pagal didžiausią VO2, gautą atliekant kardiopulmoninės mankštos testą (CPX). CPX duomenis įvertino nepriklausoma pagrindinė laboratorija. Tiriamųjų, kuriems buvo implantuota „OPTIMIZER Smart system“, rezultatai buvo palyginti su FIX-HF-5C tyrimo kontrolinės grupės tiriamųjų didžiausio VO2 rezultatais, atsižvelgiant į vidutinį didžiausio VO2 pokytį nuo pradinio lygio praėjus 24 savaitėms.

Antrinė FIX-HF-5C2 tyrimo veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo vidutinio per dieną suteikto CCM gydymo kiekio įvertinimas per 24 savaičių trukmės tyrimą. Siekiant nustatyti, ar skiriasi abiejų prietaisų konfigūracijų terapija, OPTIMIZER 2 laidų su elektrodais prietaisą turintys tiriamieji FIX-HF-5C2 tyrime buvo palyginti su OPTIMIZER 3 laidų su elektrodais prietaisą turinčiais tiriamaisiais FIX-HF-5C tyrime, siekiant nustatyti, ar skiriasi abiejų prietaisų konfigūracijų terapija.

FIX-HF-5C2 tyrimo pirminė saugumo vertinamoji baigtis buvo tiriamųjų, patyrusių su OPTIMIZER prietaisu ar procedūra susijusių komplikacijų per 24 savaičių stebėjimo laikotarpį, procentinė dalis. Komplikacijas vertino nepriklausomas įvykių komitetas.

2.0 Metodikos apžvalga

Tyrimo centrai iš savo klinikų lėtinio širdies nepakankamumo populiacijos atrinko potencialius pacientus. Tikslinę pacientų populiaciją sudarė tiriamieji, kurių išstūmimo frakcija buvo nuo 25 iki 45 % (imtinai) ir kurių simptomai atitiko NYHA III funkcinę klasę arba ambulatorinę NYHA IV klasę. Iš potencialių tiriamųjų, kurie buvo įtraukti į tyrimą, buvo gautas informuoto asmens sutikimas, kad jiems būtų atlikti pradiniai atrankiniai tyrimai, siekiant nustatyti, ar jie gali dalyvauti tyrime. Pagrindiniai atrankinės patikros tyrimai apėmė: anamnezę, fizinę apžiūrą, vaistų vartojimo istoriją, kraujo tyrimus, kardiopulmoninių pratimų testą (CPX) didžiausiam VO2 nustatyti, echokardiografiją kairiojo skilvelio išstūmimo frakcijai (LVEF) nustatyti, 12 derivacijų EKG ir NYHA klasės įvertinimą. CPX ir echokardiografijos tyrimus įvertino nepriklausoma pagrindinė laboratorija.

Tiriamiesiems, kurių pradinių tyrimų rezultatai buvo tinkami ir jie atitiko tinkamumo kriterijus, buvo suplanuota kuo greičiau implantuoti „OPTIMIZER Smart“ su 2 laidais su elektrodais. Tiriamieji sugrįžo į kliniką po pradinio implantavimo praėjus 2, 12 ir 24 savaitėms įvertinimui. Per 12 ir 24 savaičių vizitus tiriamiesiems buvo atlikta fizinė apžiūra, vaistų vertinimas, kraujo tyrimai, CPX testas, NYHA įvertinimas ir nepageidaujamų reiškinių vertinimas. Duomenų rinkimas tyrimo vertinamosioms baigtims įvertinti buvo baigtas 24 savaitės vizito metu.

3.0 Rezultatai

3.1 Tyrėjų ir tyrimo centrų skaičius

FIX-HF-5C2 tyrime dalyvavo 8 tyrimo centrai ir 8 pagrindiniai tyrėjai, kurie nurodyti *1 lentelė* toliau.

1 lentelė. Tyrimo centrų sąrašas

Tyrėjas / tyrimo centras	Patikrinta	Įtraukta
A tyrimo centras	7	4 (6,7 %)
B tyrimo centras	33	18 (30,0 %)
C tyrimo centras	3	1 (1,7 %)
D tyrimo centras	43	12 (20,0 %)
E tyrimo centras	8	3 (5,0 %)
F tyrimo centras	14	3 (5,0 %)
G tyrimo centras	6	1 (1,7 %)
H tyrimo centras	39	18 (30,0 %)
IŠ VISO	**153**	**60**

3.2 Tiriamųjų atskaitomybė už tyrimo vizitus

2 lentelė pateikiamas pacientų pasiskirstymas. Buvo patikrinti 153 tiriamieji. Iš jų 60 tiriamųjų buvo įtraukti į tyrimą ir visiems 60 tiriamųjų buvo implantuotas tiriamasis prietaisas. Vienas tiriamasis pasitraukė prieš 24 savaites. Mirties atvejų nebuvo. Lentelėje pateikiami tolesni veiksmai pagal tyrimo vizitus, taip pat tiriamųjų, kurie sėkmingai atliko fizinio krūvio testą, siekiant pirminės vertinamosios baigties, skaičius ir procentinė dalis. Iš viso 53 tiriamieji grįžo atlikti fizinio krūvio testo praėjus 12 savaičių, o 55 tiriamieji atliko fizinio krūvio testavimo vizitą po 24 savaičių. Vieno (1) tiriamojo testas po 12 savaičių buvo pripažintas netinkamu, o 3 tiriamųjų testas po 24 savaičių buvo netinkamas, taigi tiek po 12 savaičių buvo 52 vertintini testai, tiek ir po 24 savaičių – 52 vertintini testai. Vienas tiriamasis pasitraukė iš tyrimo nepraėjus 24 savaitėms.

2 lentelė. Pacientų pasiskirstymas

Kintamasis	FIX-HF-5C2 OPTIMIZER
Patikrinta	153
Įtraukti / implantuota	60 (39,2 %)
Pagal protokolą (PP)	59 (98,3 %)
Mirė[1]	0 (0,0 %)
Pasitraukė[1]	1 (1,7 %)
Atliko 12 savaitės vizitą	59 (98,3 %)
Atliko 12 savaitės fizinio krūvio toleravimo testą	53 (88,3 %)
12 savaitės fizinio krūvio toleravimo testas vertintinas[2]	52 (86,7 %)

Kintamasis	FIX-HF-5C2 OPTIMIZER
Atliko 24 savaitės vizitą	59 (98,3 %)
Atliko 24 savaitės fizinio krūvio toleravimo testą	55 (91,7 %)
24 savaitės fizinio krūvio toleravimo testas vertintinas[2]	52 (86,7 %)

[1] Prieš 24 savaitės vizitą
[2] Apima tik tuos tiriamuosius, kurių maksimalus VO_2, nustatytas pagrindinėje laboratorijoje, nurodyto vizito metu buvo tinkamas.

3.3 Pradinės charakteristikos

FIX-HF-5C2 tyrime dalyvavusių tiriamųjų pradinės charakteristikos pateiktos ***4 lentelė*** kartu su FIX-HF-5C tyrimo grupių pradinėmis charakteristikomis. Pirmiausia atkreiptinas dėmesys į OPTIMIZER grupės FIX-HF-5C2 tyrime ir kontrolinės grupės iš FIX-HF-5C tyrimo palyginimus, nes šios grupės sudaro pirmines palyginimo grupes atliekant veiksmingumo analizę. Esant vardiniam 0,05 reikšmingumo lygiui, FIX-HF-5C2 tiriamieji buvo vyresni (66,3 ± 8,9 prieš 62,8 ± 11,4), mažiau sirgo diabetu (30 % prieš 48,8 %) ir turėjo mažesnę LVEDD vertę (57,7 ± 6,8 prieš 60,2 ± 7,0) nei FIX-HF-5C kontrolinės grupės tiriamieji. Nors FIX-HF-5C2 tiriamųjų LVEDD buvo mažesnis, abiejų grupių LVEF (34,1 + 6,1 prieš. 32,5 + 5,2 %) statistiškai reikšmingai nesiskyrė. Didžiausias VO2, atliekant CPX testą, pradžioje abiejų grupių buvo panašus, tačiau FIX-HF-5C2 tiriamieji pratimus atliko vidutiniškai visa minute ilgiau nei FIX-HF-5C kontrolinės grupės tiriamieji (11,6 + 2,9 prieš. 10,6 + 3,1 min.). Šis skirtumas buvo statistiškai reikšmingas ($p<0,04$).

Atsižvelgiant į tyrimo tikslą ir planą, gerokai daugiau FIX-HF-5C2 tyrime dalyvavusių tiriamųjų pradžioje turėjo nuolatinį prieširdžių virpėjimą, kaip matyti iš prieširdžių virpėjimo buvimo pradinėje EKG kreivėje. Nors tai nebuvo statistiškai reikšminga, FIX-HF-5C2 tyrime buvo tik 1 IV NYHA klasės tiriamasis, o FIX-HF-5C tyrime – 8 tiriamieji buvo IV NYHA klasės. Šis skirtumas atspindi klinikinę praktiką. Tai nėra reguliavimo apribojimas, nes protokolas buvo sudarytas prieš tai, kai naudojimo indikacijos buvo susiaurintos iki NYHA III klasės tiriamųjų, o tyrime FIX-HF-5C2 galėjo dalyvauti NYHA IV klasės tiriamieji. Aiški klinikinės praktikos atranka, kai FIX-HF-5C2 tyrime buvo pasirinkti NYHA III klasės tiriamieji, patvirtina, kad NYHA III funkcinės klasės grupė yra tinkama CCM terapijos tikslinė grupė. Visos kitos abiejų grupių charakteristikos buvo panašios.

Vaistų vartojimas tyrimo pradžioje pateikiamas ***5 lentelėje***.

4 lentelė. Pradinės charakteristikos: ITT populiacija

	FIX-HF-5C2	FIX-HF-5C			
Kintamasis	**OPTIMIZER**	**OPTIMIZER**	**P vertė[1]**	**Kontrolinė**	**P vertė[1]**
Amžius (metais)	66,3 ± 8,9 (60)	63,1 ± 10,9 (74)	0,071	62,8 ± 11,4 (86)	0,049
Vyrai	53 (88,3 %)	54 (73,0 %)	0,032	68 (79,1 %)	0,182
Etninė grupė (baltieji)	40 (66,7 %)	55 (74,3 %)	0,346	61 (70,9 %)	0,590
CHF etiologija (išeminė)	41 (68,3 %)	46 (62,2 %)	0,473	51 (59,3 %)	0,299
Prieš MI	36 (60,0 %)	36 (48,6 %)	0,224	51 (59,3 %)	1,000
Prieš CABG	13 (21,7 %)	18 (24,3 %)	0,837	23 (26,7 %)	0,560
Prieš ICD arba PM sistemą	55 (91,7 %)	67 (94,4 %)	0,731	73 (85,9 %)	0,432
Prieš ICD (ICD, CRT-D, S-ICD)	53 (88,3 %)	66 (93,0 %)	0,382	73 (85,9 %)	0,804
Prieš PM	2 (3,3 %)	1 (1,4 %)	0,593	0 (0,0 %)	0,170
Krūtinės angina	2 (3,3 %)	5 (6,8 %)	0,459	6 (7,0 %)	0,471
Diabetas	18 (30,0 %)	38 (51,4 %)	0,014	42 (48,8 %)	0,027
Tyrimo pradžioje nuolatinis prieširdžių virpėjimas	9 (15,0 %)	0 (0 %)	0,0005	0 (0 %)	0,0002
Buvusi prieširdžių aritmija	34 (56,7 %)	25 (33,8 %)	0,009	35 (40,7 %)	0,065
Prieširdžių plazdėjimas	5 (8,3 %)	8 (10,8 %)	0,772	6 (7,0 %)	0,761
Prieširdžių virpėjimas	28 (46,7 %)	20 (27,0 %)	0,029	27 (31,4 %)	0,082
Dažnas PAC	3 (5,0 %)	3 (4,1 %)	1,000	1 (1,2 %)	0,306
Kiti prieširdžių nukrypimai nuo normos	2 (3,3 %)	2 (2,7 %)	1,000	3 (3,5 %)	1,000
Buvusios skilvelių aritmijos	17 (28,3 %)	26 (35,1 %)	0,459	28 (32,6 %)	0,716
Skilvelių virpėjimas	5 (8,3 %)	5 (6,8 %)	0,752	8 (9,3 %)	1,000
Skilvelių tachikardija	13 (21,7 %)	19 (25,7 %)	0,685	19 (22,1 %)	1,000
Dažnas PVC	5 (8,3 %)	8 (10,8 %)	0,772	7 (8,1 %)	1,000

	FIX-HF-5C2	FIX-HF-5C			
Kintamasis	**OPTIMIZER**	**OPTIMIZER**	**P vertė[1]**	**Kontrolinė**	**P vertė[1]**
NYHA					
III klasė	59 (98,3 %)	64 (86,5 %)	0,023	78 (90,7 %)	0,082
IV klasė	1 (1,7 %)	10 (13,5 %)	0,023	8 (9,3 %)	0,082

[1]Palyginti su FIX-HF-5C2 OPTIMIZER grupe, naudojant Fišerio tikslųjį testą dvejetainiams kintamiesiems ir dviejų imčių t testą tolydiesiems kintamiesiems.

5 lentelė. Vaistai tyrimo pradžioje: ITT populiacija

	FIX-HF-5C2	FIX-HF-5C			
Kintamasis	**OPTIMIZER**	**OPTIMIZER**	**P vertė[1]**	**Kontrolinė**	**P vertė[1]**
AKFi/ARB/ARNi	45 (75,0 %)	61 (82,4 %)	0,393	72 (83,7 %)	0,212
AKF inhibitoriai	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
Betablokatoriai	57 (95,0 %)	72 (97,3 %)	0,656	82 (95,3 %)	1,000
Diuretikai	44 (73,3 %)	57 (77,0 %)	0,689	67 (77,9 %)	0,558
Antriniai diuretikai	5 (8,3 %)	6 (8,1 %)	1,000	8 (9,3 %)	1,000
Ivabradinas	3 (5,0 %)	2 (2,7 %)	0,656	4 (4,7 %)	1,000
Digoksinas	4 (6,7 %)	10 (13,5 %)	0,260	8 (9,3 %)	0,762
Aldosterono inhibitorius	25 (41,7 %)	26 (35,1 %)	0,477	33 (38,4 %)	0,733
Hidralazinas	3 (5,0 %)	5 (6,8 %)	0,731	10 (11,6 %)	0,240
Nitratai	11 (18,3 %)	18 (24,3 %)	0,527	26 (30,2 %)	0,124
Kalcio kanalų blokatoriai	6 (10,0 %)	9 (12,2 %)	0,787	8 (9,3 %)	1,000

	FIX-HF-5C2	FIX-HF-5C			
Kintamasis	**OPTIMIZER**	**OPTIMIZER**	**P vertė[1]**	**Kontrolinė**	**P vertė[1]**
Vaistai nuo aritmijos	19 (31,7 %)	14 (18,9 %)	0,108	12 (14,0 %)	0,013
Antitrombocitiniai preparatai	41 (68,3 %)	54 (73,0 %)	0,572	59 (68,6 %)	1,000
Antikoaguliantai	27 (45,0 %)	19 (25,7 %)	0,028	18 (20,9 %)	0,003

[1]Palyginti su FIX-HF-5C2 OPTIMIZER grupe, naudojant Fišerio tikslųjį testą.

Tyrimo pradžioje vartoti vaistai nuo širdies nepakankamumo yra apibendrinti ***5 lentelė***. Vieninteliai reikšmingi skirtumai buvo didesnis ARNi, antiaritminių vaistų ir antikoaguliantų vartojimas FIX-HF-5C2 tiriamųjų grupėje. Didesnis ARNi vartojimas atspindi tai, kad jie buvo pradėti vartoti FIX-HF-5C tyrimo pabaigoje. Didesnis vaistų nuo aritmijos ir antikoaguliantų vartojimas greičiausiai susijęs su tuo, kad į tyrimą buvo įtraukti prieširdžių virpėjimu sergantys pacientai; šie pacientai į FIX-HF-5C tyrimą nebuvo įtraukti. Palyginimui ***6 lentelėje*** pateikiamas vaistų nuo aritmijos vartojimas FIX-HF-5C2 ir FIX-HF-5C tyrimuose.

6 lentelė. Vaistų nuo aritmijos vartojimas tyrimo pradžioje

	FIX-HF-5C2	**FIX-HF-5C**	
Kintamasis	**OPTIMIZER**	**OPTIMIZER**	**Kontrolinė**
Vaistai nuo aritmijos	19 (31,7 %)	14 (18,9 %)	12 (14,0 %)
Amiodaronas	12 (20,0 %)	11 (14,9 %)	6 (7,0 %)
Sotalolis	5 (8,3 %)	3 (4,1 %)	2 (2,3 %)
Meksiletinas	1 (1,7 %)	0	3 (3,5 %)
Dofetilidas	1 (1,7 %)	0	1 (1,2 %)

3.5 Pirminė veiksmingumo vertinamoji baigtis

a. Bajeso analizė

Siekiant įvertinti FIX-HF-5C2 prietaisą turinčių pacientų, palyginti su kontroliniais FIX-HF-5C pacientais, vidutinio maksimalaus VO_2 praėjus 24 savaitėms nuo pradinio lygio grupinius skirtumus, naudotas Bajeso kartotinių matavimų modelis, pasiskolinant 30 % informacijos (70 % sumažinant svertinį rodiklį) iš atitinkamo grupinio skirtumo, pastebėto FIX-HF-5 pogrupio duomenyse.

FIX-HF-5C2 prietaiso grupėje 55 iš 60 pacientų pateikė bent vieną po pradinio laikotarpio atliktą didžiausio VO_2 matavimą, o 52 pacientai pateikė didžiausio VO_2 matavimus po 24 savaičių. Per 24 savaičių vertinimo laikotarpį FIX-HF-5C2 tiriamieji nemirė, taip pat nebuvo praleistų stebėjimų patekus į ligoninę dėl širdies nepakankamumo. Tačiau FIX-HF-5C kontrolinės grupės pacientams, kuriems dėl mirties trūksta maksimalaus VO_2 stebėjimų, pagal FIX-HF-5C protokolą yra priskiriami nuliai. Šioje analizėje iš viso yra 146 pacientai ir 397 nepraleisti didžiausio VO_2 stebėjimai bendrose FIX-HF-5C2 prietaiso ir FIX-HF-5C kontrolinėje grupėse.

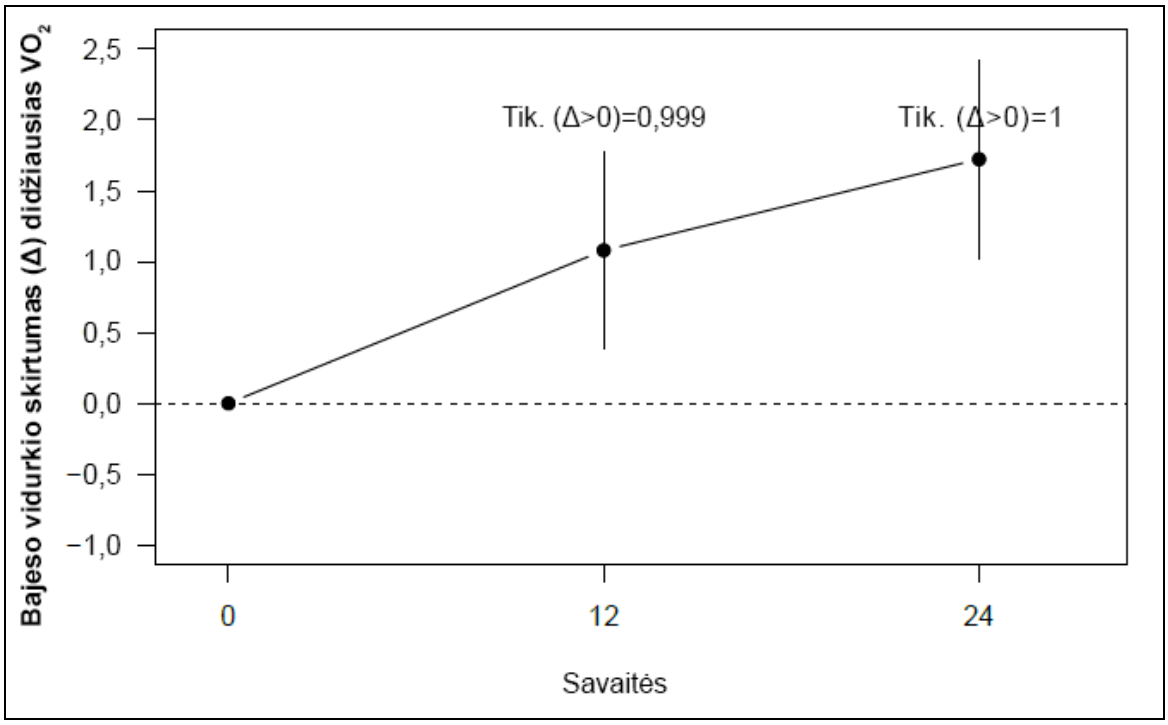
7 ir 8 lentelėse pateikiami Bajeso analizės rezultatai, o 1 ir 2 paveiksluose didžiausio VO2 rezultatai yra pavaizduoti grafiškai.

7 lentelė. Stebėjimų skaičius, vidurkis, didžiausio VO2 SN pagal grupes ir laiką

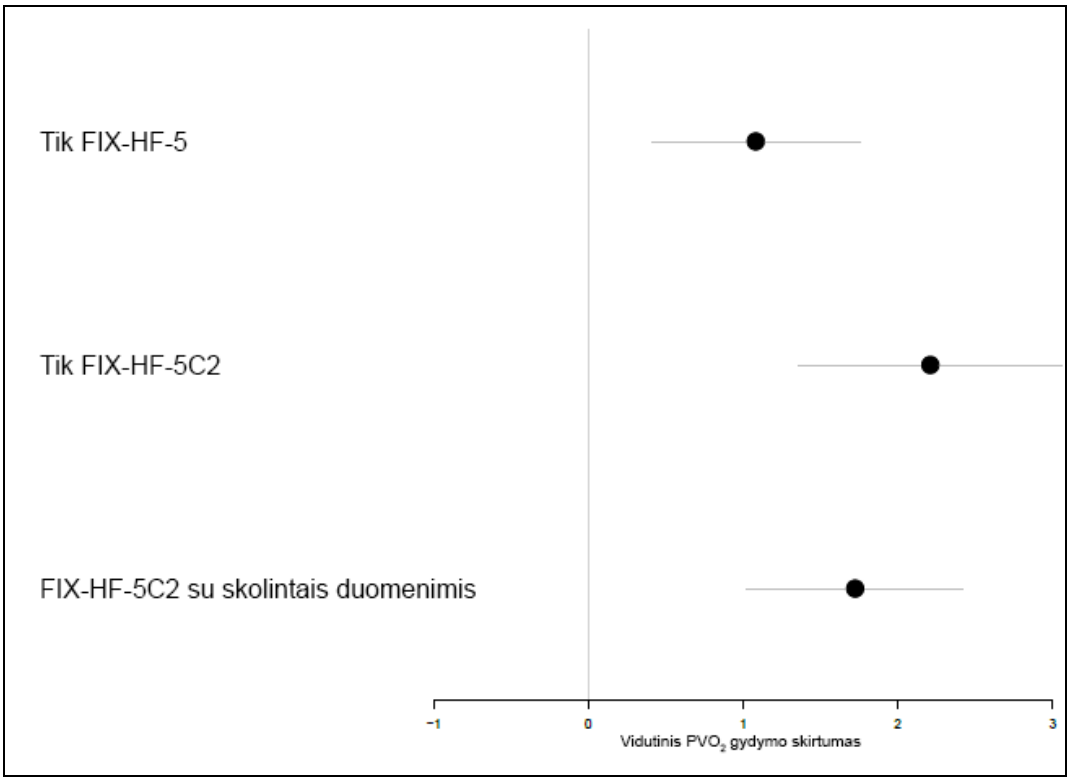
	Stebėjimų skaičius (stebėtų)		Stebėjimų skaičius (trūkstamų)		Vidurkis		Standartinis nuokrypis	
	Kon-trolinė	Prietaisas	Kon-trolinė	Prietaisas	Kon-trolinė	Prietaisas	Kon-trolinė	Prietaisas
Tyrimo pradžioje	86	60	0	0	15,36	15,01	2,81	2,94
12 savaičių	73	52	13	8	14,59	16,01	4,29	3,34
24 savaitės	74	52	12	8	14,34	16,22	4,69	3,09

8 lentelė. Bajeso pirminės analizės rezultatai (su skolinimusi)

		Skolinimasis (Bajeso)			
Laikas	**Laiko skirtumas**	**AR**	**VR**	**SE**	**P (didžiausia)**
12 savaičių	1,079	0,381	1,776	0,356	0,999
24 savaitės	1,722	1,021	2,417	0,356	1,000



1 pav. Gydymo didžiausio VO2 vidutinis skirtumas (Δ) pagal laiką nustatytas naudojant Bajeso modelį



2 pav. Gydymo modeliuotas vidutinis PVO2 skirtumas pagal tyrimą po 24 savaičių

Bajeso posteriorinė tikimybė, kad Δ_3 yra didesnė už 0 (tai rodo FIX-HF-5C2 prietaiso pranašumą prieš FIX-HF-5C kontrolinę grupę), yra 1. Kadangi ji didesnė už 0,975, nulinė hipotezė atmetama ir teigiama, kad pirminė vertinamoji baigtis yra pranašesnė.

b. Dažninė analizė

Bajeso analizė rodo, kad FIX-HF-5C2 OPTIMIZER grupės didžiausio VO2 padidėjimas, palyginti su FIX-HF-5C kontroline grupe, yra didesnis už statistiniam reikšmingumui reikalingą 0,975 posteriorinę tikimybę.

Palaikomoji, ne Bajeso metodu atlikta didžiausio VO2 analizė pateikta ***9 lentelėje*** (bendros suvestinės).

Vienuolikai (11) tiriamųjų 12-ą arba 24-ą savaites trūko įvertinamų didžiausio VO2 rezultatų. Penkiems (5) tiriamiesiems trūko abiejų vizitų rezultatų.

Mirčių ar duomenų trūkumo patekus į ligoninę dėl širdies nepakankamumo nebuvo, todėl FIX-HF-5C2 duomenyse nulinės ar mažiausios vertės priskyrimo nebuvo. Ankstesnių tyrimų rezultatai pateikiami palyginimo tikslais, įskaitant skirtumus tarp dabartinių OPTIMIZER rezultatų ir FIX-HF-5C tyrimo rezultatų. Didžiausias

VO2 reikšmingai padidėjo tiek 12-ą, tiek 24-ą savaites FIX-HF-5C2 OPTIMIZER grupėje, o pokytis nuo pradinio lygio reikšmingai skyrėsi nuo kontrolinės FIX-HF-5C tyrimo grupės. Tai patvirtino dažninio mišraus modelio rezultatai, palyginti su FIX-HF-5C tyrimo kontroline grupe.

Iš viso FIX-HF-5C2 tyrime pastebėjome tiriamųjų, kuriems buvo implantuotas prietaisas, didžiausio VO_2 pagerėjimą, kuris nepriklausė nuo kontrolinės grupės VO2 sumažėjimo.

9 lentelė. Veiksmingumo suvestinė: ITT populiacija

		FIX-HF-5C2	FIX-HF-5C			
Kintamasis		**OPTIMIZER**	**OPTIMIZER**	**Skirtumas[1]**	**Kontrolinė**	**Skirtumas[1]**
Didžiausias VO_2 (ml/kg/min.)						
Tyrimo pradžioje	Vidurkis±SN (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 % PI]	[14,2, 15,8]	[14,9, 16,1]	[–1,44, 0,47]	[14,8, 16,0]	[–1,31, 0,60]
	P vertė[2]			0,317		0,462
12 savaičių	Vidurkis±SN (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 % PI]	[15,1, 16,9]	[14,8, 16,4]	[–0,76, 1,62]	[14,5, 15,9]	[–0,36, 1,96]
	P vertė[2]			0,478		0,174
Pokytis nuo tyrimo pradžios iki 12 savaitės	Vidurkis±SN (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 % PI]	[0,32, 1,23]	[–0,47, 0,67]	[–0,09, 1,42]	[–0,86, 0,15]	[0,43, 1,82]
	P vertė[2]	0,001	0,716	0,082	0,164	0,002
24 savaitės	Vidurkis±SN (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 % PI]	[15,4, 17,1]	[14,6, 16,3]	[–0,49, 1,95]	[14,4, 15,9]	[–0,10, 2,21]
	P vertė[2]			0,239		0,074

		FIX-HF-5C2	FIX-HF-5C			
Kintamasis		**OPTIMIZER**	**OPTIMIZER**	**Skirtumas[1]**	**Kontrolinė**	**Skirtumas[1]**
Pokytis nuo tyrimo pradžios iki 24 savaitės	Vidurkis±SN (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 % PI]	[0,71, 1,54]	[–0,701, 0,648]	[0,32, 1,99]	[–1,07, 0,06]	[0,89, 2,37]
	P vertė[2]	<0,001	0,938	0,007	0,078	<0,001

[1]Palyginti su FIX-HF-5C2 OPTIMIZER grupe.
[2]Vertės yra lyginamos su pradiniu lygiu naudojant porinį t testą, o skirtumai lyginami naudojant dviejų imčių t testą, neatsižvelgiant į kitus laiko taškus.

3.6 Antrinės veiksmingumo vertinamųjų baigčių analizės

Kadangi pirminė vertinamoji baigtis buvo pasiekta, galėjo būti oficialiai patikrinta bendro CCM tiekimo antrinė vertinamoji baigtis. Bendras CCM tiekimas IP populiacijoms yra pateiktas ***10 lentelė***. Rezultatai pateikiami atsižvelgiant į visus turimus duomenis ir taikant daugkartinio priskyrimo metodą, kaip aprašyta anksčiau. Nors visiems FIX-HF-5C2 tyrimo dalyviams buvo implantuotas prietaisas, 1 FIX-HF-5C OPTIMIZER grupės dalyvis mirė prieš pradedant tyrimą, o dar 5 dalyviams prietaisas nebuvo implantuotas, todėl palyginimui naudota FIX-HF-5C tyrimo IP populiacija skiriasi. Kaip matyti iš ***10 lentelė***, visų turimų duomenų ir priskirtų duomenų, bendras CCM tiekimas 24 savaitę tarp FIX-HF-5C2 ir FIX-HF-5C tyrimų OPTIMIZER grupių yra lygiavertis, nes abiejų grupių skirtumo 95 % pasikliautinasis intervalas visiškai patenka į (Θ_A,Θ_V) apibrėžtą intervalą.

10 lentelė. Antrinės veiksmingumo vertinamosios baigtys. OPTIMIZER užklausų pateikimas: IP populiacija

		FIX-HF-5C2	FIX-HF-5C		FIX-HF-5C2 pradinis nuolatinis AFIB
Kintamasis		**OPTIMIZER (N=60)**	**OPTIMIZER (N=60)**	**Skirtumas[1]**	**OPTIMIZER (N=9)**
Bendras CCM tiekimas					
24 savaitės	Vidurkis±SN (n)	19 892 ± 3472 (59)	19 583 ± 4998 (67)	310 ± 4352	19 734 ± 4187 (9)
	(min., maks.)	(11 618, 28 284)	(3645, 31 009)		(12 787, 24 578)
	[95 % PI]	[18 988, 20 797]	[18 364, 20 802]	[–1228, 1847]	[16 515, 22 952]
	P vertė[2]			0,691	
	(TetaA, TetaV)			(–2448, 2448)	
Bendras CCM tiekimas (PRISKIRTAS)					
24 savaitės	Vidurkis±SE	19 897 ± 463	19 618 ± 610	279 ± 783	
	(min., maks.)	(19 811, 20 037)	(19 553, 19 722)		
	[95 % PI]	[18 988, 20 805]	[18 421, 20 814]	[–1256, 1813]	
	P vertė[2]			0,722	
	(TetaA, TetaV)			(–2452, 2452)	

[1]Bioekvivalentiškumas pripažįstamas, jei skirtumo dvipusis 95 % pasikliautinasis intervalas visiškai telpa į intervalą (TetaA, TetaV).
[2]P vidutinė reikšmė, gauta atlikus dviejų imčių t testą skirtumui tarp grupių nustatyti.

3.7 Pirminė saugumo vertinamoji baigtis

Pirminė saugumo sudėtinė vertinamoji baigtis – tai OPTIMIZER grupės tiriamųjų, kuriems per 24 savaičių stebėjimo laikotarpį pasireiškė su OPTIMIZER prietaisu ar OPTIMIZER procedūra susijusi komplikacija, procentinė dalis, kaip nustatė nepriklausomas įvykių vertinimo komitetas (angl. EAC). EAC peržiūrėjo visus pranešimus apie sunkius nepageidaujamus įvykius (SAE), patvirtino, kad įvykis priskiriamas prie „sunkių“, ir nusprendė, ar įvykis susijęs su OPTIMIZER sistemos prietaisu arba procedūra. SAE, kuriuos EAC pripažino neabejotinai susijusiais su OPTIMIZER sistema arba OPTIMIZER procedūra, buvo laikomi komplikacija.

FIX-HF-5C2 tiriamiesiems buvo pastebėta tik 1 komplikacija. Tai įvyko tiriamajam, kuriam OPTIMIZER IPG implantacijos vietoje atsirado nedidelė hematoma ir kuris po prietaiso implantacijos buvo paliktas ligoninėje per naktį stebėti. Hematoma išnyko be gydymo, daugiau komplikacijų šiuo atveju nebuvo. EAC įvykį įvertino kaip su procedūra susijusią komplikaciją, kad ligoninėje būtų galima pratęsti stebėjimą dar vieną dieną. Su OPTIMIZER prietaisu susijusių SAE, apie kuriuos praneštų tiriamieji, turintys 2 laidų su elektrodais prietaisą, nebuvo užregistruota.

Taigi komplikacijų dažnis FIX-HF-5C2 tyrimo ITT grupėje buvo 1,7 % (1/60) su tiksliu 95 % PI (0,0 %, 8,9 %). Kaip matyti iš ***11 lentelė***, komplikacijų dažnis FIX-HF-5C2 tyrime buvo nominaliai mažesnis nei ankstesniame tyrime, nors ir nebuvo statistiškai reikšmingas. Dėl mažos FIX-HF-5C2 tyrimo imties sunku parodyti statistinį skirtumą procentiniais punktais. Tačiau absoliutusis skirtumas tarp komplikacijų dažnio FIX-HF-5C2 tyrime (1,7 %) ir FIX-HF-5C tyrime (10,3 %) yra kliniškai svarbus.

Todėl galime daryti išvadą, kad FIX-HF-5C2 tyrimo pirminė saugumo vertinamoji baigtis buvo pasiekta ir kad CCM tiekimas naudojant 2 laidų su elektrodais prietaisą yra toks pat saugus, kaip ir CCM terapija naudojant 3 laidų su elektrodais prietaisą. Šiuos rezultatus iš dalies gali lemti tai, kad sumažėjo implantuojamų laidų su 2 elektrodais skaičius, taip pat sumažėjo bendras į veninę kraujagyslę įvestų laidų su elektrodais tūris.

11 lentelė. Saugumas: ITT populiacija

		FIX-HF-5C2	FIX-HF-5C	
Kintamasis		**OPTIMIZER 2 laidų su elektrodais**	**OPTIMIZER 3 laidų su elektrodais**	**P vertė[1]**
Pirminis saugumas				
Su OPTIMIZER prietaisu ar procedūra susijusios komplikacijos per 24 savaites	n (%)	1 (1,7 %)	7 (10,3 %)	0,0660
	[95 % PI]	(0,0 %, 8,9 %)	(4,2 %, 20,1 %)	
Antrinis saugumas				
PVC ar VT sunkūs nepageidaujami reiškiniai	n (%)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	
PVC	n (%)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	
VT	n (%)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	

[1]Palyginti su FIX-HF-5C2 OPTIMIZER grupe, naudojant Fišerio tikslųjį testą.
* Vertės yra tiriamųjų skaičius ir procentas. Kiekvienoje kategorijoje tiriamieji skaičiuojami tik vieną kartą.

3.8 Nepageidaujami reiškiniai

Visi tyrimo centruose užregistruoti ITT populiacijos nesunkūs nepageidaujami reiškiniai ir nustatyti sunkūs nepageidaujami reiškiniai nuo tyrimo pradžios dienos iki 24 savaitės pateikiami ***12 lentelė*** ir ***13 lentelė***. Pateikiamas bendras reiškinių skaičius ir tiriamųjų, kuriems pasireiškė bent vienas iš išvardytų tipų reiškinys, skaičius ir procentinė dalis. Reiškinių dažnis buvo panašus kaip ir FIX-HF-5C OPTIMIZER bei kontrolinėje grupėse. Esant vardiniam 0,05 reikšmingumo lygiui, FIX-HF-5C2 tyrime rimtų OPTIMIZER sistemos sutrikimų patyrusių tiriamųjų procentas buvo mažesnis nei ankstesniame tyrime (p=0,03).

12 lentelė. Nustatyti sunkūs nepageidaujami reiškiniai, 0–168 dienomis: ITT populiacija

	FIX-HF-5C2 OPTIMIZER		FIX-HF-5C OPTIMIZER			FIX-HF-5C kontrolinė grupė		
Kintamasis	**Reiškinių skaičius**	**Tiriamieji[2]**	**Reiškinių skaičius**	**Tiriamieji**	**P vertė[1]**	**Reiškinių skaičius**	**Tiriamieji**	**P vertė[1]**
Visi	26	19 (31,7 %)	29	20 (27,0 %)	0,572	27	19 (22,1 %)	0,250
		(20,3 %, 45,0 %)		(17,4 %, 38,6 %)			(13,9 %, 32,3 %)	
Bendri medicininiai	8	7 (11,7 %)	7	7 (9,5 %)	0,779	8	7 (8,1 %)	0,571
		(4,8 %, 22,6 %)		(3,9 %, 18,5 %)			(3,3 %, 16,1 %)	
Aritmija	3	2 (3,3 %)	3	3 (4,1 %)	1,000	2	2 (2,3 %)	1,000
		(0,4 %, 11,5 %)		(0,8 %, 11,4 %)			(0,3 %, 8,1 %)	
Pablogėję širdies nepakankamumo simptomai	7	5 (8,3 %)	4	3 (4,1 %)	0,466	8	7 (8,1 %)	1,000
		(2,8 %, 18,4 %)		(0,8 %, 11,4 %)			(3,3 %, 16,1 %)	
Bendri širdies ir plaučių reiškiniai	2	2 (3,3 %)	4	3 (4,1 %)	1,000	2	2 (2,3 %)	1,000
		(0,4 %, 11,5 %)		(0,8 %, 11,4 %)			(0,3 %, 8,1 %)	
Kraujavimas	1	1 (1,7 %)	0	0 (0,0 %)	0,448	1	1 (1,2 %)	1,000
		(0,0 %, 8,9 %)		(0,0 %, 4,9 %)			(0,0 %, 6,3 %)	
Neurologiniai	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 %)	
Tromboembolija	1	1 (1,7 %)	1	1 (1,4 %)	1,000	1	1 (1,2 %)	1,000
		(0,0 %, 8,9 %)		(0,0 %, 7,3 %)			(0,0 %, 6,3 %)	
Vietinė infekcija	1	1 (1,7 %)	1	1 (1,4 %)	1,000	4	4 (4,7 %)	0,649
		(0,0 %, 8,9 %)		(0,0 %, 7,3 %)			(1,3 %, 11,5 %)	
Sepsis	1	1 (1,7 %)	1	1 (1,4 %)	1,000	1	1 (1,2 %)	1,000
		(0,0 %, 8,9 %)		(0,0 %, 7,3 %)			(0,0 %, 6,3 %)	

	FIX-HF-5C2 OPTIMIZER		FIX-HF-5C OPTIMIZER			FIX-HF-5C kontrolinė grupė		
Kintamasis	**Reiškinių skaičius**	**Tiriamieji[2]**	**Reiškinių skaičius**	**Tiriamieji**	**P vertė[1]**	**Reiškinių skaičius**	**Tiriamieji**	**P vertė[1]**
ICD ar stimuliatoriaus sistemos triktis	1	1 (1,7 %)	2	2 (2,7 %)	1,000	0	0 (0,0 %)	0,411
		(0,0 %, 8,9 %)		(0,3 %, 9,4 %)			(0,0 %, 4,2 %)	
OPTIMIZER sistemos triktis	0	0 (0,0 %)	6	6 (8,1 %)	0,033		–	
		(0,0 %, 6,0 %)		(3,0 %, 16,8 %)				

Programos pavadinimas: AE.sas

[1]Palyginti su FIX-HF-5C2 OPTIMIZER grupe, naudojant Fišerio tikslųjį testą.

[2]Tiriamųjų skaičius ir procentinė dalis. Kiekvienoje kategorijoje tiriamieji skaičiuojami tik vieną kartą.

13 lentelė. Nesunkūs nepageidaujami reiškiniai, 0–168 dienomis: ITT populiacija

	FIX-HF-5C2 OPTIMIZER		FIX-HF-5C OPTIMIZER			FIX-HF-5C kontrolinė grupė		
Kintamasis	**Reiškinių skaičius**	**Tiriamieji[2]**	**Reiškinių skaičius**	**Tiriamieji**	**P vertė[1]**	**Reiškinių skaičius**	**Tiriamieji**	**P vertė[1]**
Visi	39	26 (43,3 %)	41	21 (28,4 %)	0,101	35	23 (26,7 %)	0,050
		(30,6 %, 56,8 %)		(18,5 %, 40,1 %)			(17,8 %, 37,4 %)	
Bendri medicininiai	23	19 (31,7 %)	22	14 (18,9 %)	0,108	23	13 (15,1 %)	0,025
		(20,3 %, 45,0 %)		(10,7 %, 29,7 %)			(8,3 %, 24,5 %)	
Aritmija	1	1 (1,7 %)	1	1 (1,4 %)	1,000	4	4 (4,7 %)	0,649
		(0,0 %, 8,9 %)		(0,0 %, 7,3 %)			(1,3 %, 11,5 %)	
Pablogėję širdies nepakankamumo simptomai	3	3 (5,0 %)	6	5 (6,8 %)	0,731	4	4 (4,7 %)	1,000
		(1,0 %, 13,9 %)		(2,2 %, 15,1 %)			(1,3 %, 11,5 %)	
Bendri širdies ir plaučių reiškiniai	4	4 (6,7 %)	3	3 (4,1 %)	0,700	3	3 (3,5 %)	0,446
		(1,8 %, 16,2 %)		(0,8 %, 11,4 %)			(0,7 %, 9,9 %)	
Kraujavimas	2	2 (3,3 %)	2	2 (2,7 %)	1,000	0	0 (0,0 %)	0,167
		(0,4 %, 11,5 %)		(0,3 %, 9,4 %)			(0,0 %, 4,2 %)	
Neurologiniai	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 %)	
Vietinė 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 %)	

	FIX-HF-5C2 OPTIMIZER		FIX-HF-5C OPTIMIZER			FIX-HF-5C kontrolinė grupė		
Kintamasis	**Reiškinių skaičius**	**Tiriamieji[2]**	**Reiškinių skaičius**	**Tiriamieji**	**P vertė[1]**	**Reiškinių skaičius**	**Tiriamieji**	**P vertė[1]**
Sepsis	0	0 (0,0 %)	0	0 (0,0 %)		0	0 (0,0 %)	
		(0,0 %, 6,0 %)		(0,0 %, 4,9 %)			(0,0 %, 4,2 %)	
ICD ar stimuliatoriaus sistemos triktis	0	0 (0,0 %)	0	0 (0,0 %)		0	0 (0,0 %)	
		(0,0 %, 6,0 %)		(0,0 %, 4,9 %)			(0,0 %, 4,2 %)	
OPTIMIZER sistemos triktis	0	0 (0,0 %)	3	2 (2,7 %)	0,502		–	
		(0,0 %, 6,0 %)		(0,3 %, 9,4 %)				

Programos pavadinimas: AE.sas
[1]Palyginti su FIX-HF-5C2 OPTIMIZER grupe, naudojant Fišerio tikslųjį testą.
[2]Tiriamųjų skaičius ir procentinė dalis. Kiekvienoje kategorijoje tiriamieji skaičiuojami tik vieną kartą.

Bendras nesunkių nepageidaujamų reiškinių dažnis OPTIMIZER tyrimo FIX-HF-5C2 tiriamųjų grupėje buvo gerokai didesnis nei FIX-HF-5C tyrimo kontrolinėje grupėje. Jis nebuvo reikšmingai didesnis nei nesunkių nepageidaujamų reiškinių dažnis OPTIMIZER tyrimo FIX-HF-5C grupėje. Didesnis dažnis tarp FIX-HF-5C2 OPTIMIZER tyrimo tiriamųjų ir FIX-HF-5C tyrimo kontrolinės grupės tiriamųjų gali būti siejamas su bendrųjų medicininių reiškinių ir lokalizuotos infekcijos skirtumais. Bendrieji medicininiai reiškiniai apima įvairius nepageidaujamus reiškinius, tokius kaip gerklės skausmas ir iki sunkesnių reiškinių, tokių kaip tulžies akmenligė. Kliniškai sunku interpretuoti bet kokių bendrųjų medicininių reiškinių skirtumų reikšmę. Tik 1 iš 5 nesunkių vietinių infekcijų buvo susijusi su prietaisu (IPG kišenė). Svarbu tai, kad vietinių infekcijų dažnis iš pradžių nebuvo didelis ir reikšmingai nesiskyrė tarp OPTIMIZER tiriamųjų FIX-HF-5C2 tyrime ir OPTIMIZER tiriamųjų FIX-HF-5C tyrime.

4.0 Diskusija

Remiantis pateikta Bajeso analize, kurią patvirtino dažninė analizė, tyrimas atitiko pirminę veiksmingumo vertinamąją baigtį. Kalbant apie saugumą, nebuvo su prietaisu susijusių komplikacijų ir tik 1 su procedūra susijusi komplikacija (<2 %). Šis rodiklis buvo gerokai mažesnis nei nustatytas atliekant FIX-HF-5C 3 laidų su elektrodais prietaiso tyrimą. Nėra duomenų apie nepageidaujamų reiškinių ar įvertintų sunkių nepageidaujamų reiškinių skirtumą tarp tyrimo grupių, nors OPTIMIZER FIX-HF-5C2 grupėje sunkių su OPTIMIZER sistema susijusių reiškinių buvo mažiau nei anksčiau.

Taigi galima daryti išvadą, kad FIX-HF-5C2 tyrimas atitiko iš anksto nustatytas vertinamąsias baigtis ir kad „OPTIMIZER Smart“ 2 laidų su elektrodais konfigūracija yra bent jau tokia pat saugi ir veiksminga kaip ir FDA patvirtinta „OPTIMIZER Smart“ 3 laidų su elektrodais konfigūracija P180036 tyrime.

Šio FIX-HF-5C2 tyrimo metu OPTIMIZER pacientams didžiausias VO2 pagerėjo labiau nei ankstesnio FIX-HF-5C tyrimo kontrolinėje grupėje tiek Bajeso, tiek dažninės statistinės analizės atveju.

5.0 Rizikos ir naudos santykis

„OPTIMIZER Smart“ 2 laidų su elektrodais konfigūracijos privalumai yra šie: pagerėja didžiausias VO2, pagerėja funkcinė būklė, kurią rodo pagerėjusi NYHA funkcinė klasė, ir sumažėja procedūrinių komplikacijų dažnis, palyginti su „OPTIMIZER Smart“ 3 laidų su elektrodais konfigūracija (FIX-HF-5C tyrimas). Su „OPTIMIZER Smart System“ susijusi rizika yra panaši į riziką, susijusią su ICD ir širdies stimuliatoriais; ši rizika gerai aprašyta literatūroje. FIX-HF-5C2 tyrime pagrindinė komplikacija, apie kurią pranešta, buvo laidų su elektrodais pasislinkimas. FIX-HF-5C2 tyrime nebuvo pranešta apie jokį laidų su elektrodais pasislinkimą. Taigi akivaizdu, kad galimi „OPTIMIZER Smart“ 2 laidų su elektrodais konfigūracijos privalumai yra didesni už galimą riziką.

6.0 Išvados

Remiantis čia aprašyto FIX-HF-5C2 tyrimo rezultatais, galima daryti šias išvadas:

1. „OPTIMIZER Smart System“ 2 laidų su elektrodais konfigūracija yra saugi ir veiksminga taikant CCM terapiją pacientams, turintiems III NYHA klasės širdies nepakankamumo simptomų;
2. fizinio krūvio toleravimas, kurį rodo pagerėjęs didžiausias VO2, pagerėja taikant CCM terapiją su „OPTIMIZER Smart System“ 2 laidų su elektrodais konfigūracija;
3. CCM terapija taikant 2 laidų su elektrodais sistemą yra kliniškai veiksminga ir tokia pati, kaip ir naudojant 3 laidų su elektrodais prietaisą;
4. komplikacijų dažnis, naudojant 2 laidų su elektrodais prietaisą, yra mažesnis galbūt dėl to, kad sumažėja implantuojamų laidų su elektrodais skaičius;
5. sunkūs nepageidaujami reiškiniai, susiję su 2 laidų su elektrodais prietaisu, reikšmingai nesiskiria nuo 3 laidų su elektrodais prietaiso.

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

C. CCM registrinis tyrimas

Santrauka

Pavadinimas: širdies susitraukiamumo moduliacija pagerina ilgalaikį išgyvenamumą ir hospitalizaciją sergant širdies nepakankamumu su sumažėjusia išstūmimo frakcija.

TIKSLAI
Širdies susitraukiamumo moduliacija (CCM) pacientams, turintiems pagal Niujorko širdies asociacijos (NYHA) klasifikaciją III arba IV klasės simptomus, QRS <130 ms ir 25 % ≤ kairiojo skilvelio išstūmimo frakciją (LVEF) ≤45 % palengvino simptomus ir fizinio krūvio toleravimą bei sumažino hospitalizacijų skaičių per 6 mėn. stebėjimo laikotarpį (FIX-HF-5C tyrimas). Šiuo prospektyviu registriniu tyrimu (CCM-REG) siekta įvertinti ilgalaikį CCM poveikį hospitalizacijai ir mirtingumui realioje praktikoje toje pačioje populiacijoje.

METODAI IR REZULTATAI
Iš viso buvo įtraukta 140 pacientų su 25 % ≤ LVEF ≤ 45 %, kuriems pagal klinikines indikacijas buvo taikoma CCM terapija (CCM-REG25-45). Per dvejus metus buvo įvertintos hospitalizacijos dėl širdies ir kraujagyslių ligų ir ŠN, Minesotos gyvenimo su širdies nepakankamumu klausimynas (MLHFQ) ir NYHA klasė. Mirtingumas buvo stebimas trejus metus ir lyginamas su Sietlo širdies nepakankamumo modelio (SHFM) prognozėmis. Atskira analizė atlikta pacientams, kurių LVEF ≤35 % ≤45 % (CCM-REG35-45) ir 25 % ≤ LVEF <35 % (CCM-REG25-34). Hospitalizacijų skaičius sumažėjo 75 % (nuo 1,2/paciento metų prieš metus iki 0,35/paciento metų per dvejus

metus po CCM, P <0,0001) CCM-REG25-45 ir panašiai tiek pat CCM-REG35-45 (P <0,0001) ir CCM-REG25-34. MLHFQ ir NYHA klasė pagerėjo visose trijose grupėse, o laikui bėgant jų rezultatai gerėjo (P <0,002). Trejų metų išgyvenamumas CCM-REG25-45 (82,8 %) ir CCM-REG24-34 (79,4 %) tyrimuose buvo panašus į prognozuojamą pagal SHFM (atitinkamai 76,7 %, P = 0,16; 78,0 %, P = 0,81) ir geresnis nei prognozuojamas CCM-REG35-45 tyrime (88,0 % prieš 74,7 %, P = 0,046).

IŠVADA

Realioje praktikoje CCM duoda panašius rezultatus kaip ir ankstesnių tyrimų rezultatai asmenims, kurių 25 % ≤ LVEF ≤45 % ir QRS <130 ms; sumažėja hospitalizacijų dėl širdies ir kraujagyslių ligų bei ŠN atvejų, pagerėja MLHFQ ir NYHA klasė. Bendras mirtingumas buvo panašus į prognozuojamą pagal SHFM, tačiau buvo mažesnis nei prognozuojamas pacientams, kurių 35 % ≤ LVEF ≤ 45 %.

REIKŠMINIAI ŽODŽIAI

Hospitalizacijos; kairiojo skilvelio išstūmimo frakcija; Minesotos gyvenimo sergant širdies nepakankamumu klausimynas; išgyvenamumas

Nuoroda:

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