



Hope is Here

**OPTIMIZER[®] Smart
Implantable Pulse Generator**

INSTRUKCJA UŻYWANIA



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



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

OPTIMIZER® jest zastrzeżonym w USA znakiem towarowym stanowiącym własność firmy Impulse Dynamics.
CCM™ jest znakiem towarowym firmy Impulse Dynamics.

Informacje zamieszczone w niniejszym dokumencie mogą być zmieniane bez uprzedniego powiadomienia.

Żadna część niniejszego podręcznika nie może być powielana ani przekazywana w jakikolwiek sposób, przy użyciu jakichkolwiek środków, czy to elektronicznych, czy mechanicznych, bez uprzedniej wyraźnej pisemnej zgody firmy Impulse Dynamics.

System OPTIMIZER® Smart System i technologia CCM™ są chronione kilkoma patentami w USA. Aktualną listę patentów i wniosków patentowych dotyczących wyrobu można znaleźć na naszej stronie z informacjami patentowymi: <http://www.impulse-dynamics.com/us/patents>.

Przed użyciem wyrobu należy zapoznać się z całą dokumentacją.



[2016]

SPIS TREŚCI







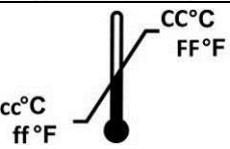





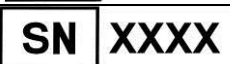



OBJAŚNIENIE SYMBOLI NA ETYKIETACH.....	1
1. SYSTEM OPTIMIZER SMART SYSTEM: INFORMACJE OGÓLNE.....	4
1.1 Opis generatora OPTIMIZER Smart IPG.....	4
1.2 Złącza elektrod generatora OPTIMIZER Smart IPG	5
1.3 Charakterystyka fizyczna generatora OPTIMIZER Smart IPG.....	6
1.4 Akumulator generatora OPTIMIZER Smart IPG.....	7
1.5 Zachowanie akumulatora generatora OPTIMIZER Smart IPG.....	7
1.6 Ekstrapolacja trwałości użytkowej akumulatora	8
1.7 Ekstrapolacja czasu pracy po naładowaniu akumulatora.....	8
1.8 Profil i szkolenie użytkownika	10
2. WSKAZANIA	10
3. PRZECIWSKAZANIA I ŚRODKI OSTROŻNOŚCI	11
4. OSTRZEŻENIA.....	11
4.1 Potencjalne powikłania implantacji wyrobu.....	11
4.1.1 Arytmie przedsionkowe i komorowe potencjalnie wywoływane przez implantację elektrod	12
4.1.2 Arytmie komorowe potencjalnie wywoływane przez sygnały CCM™.....	12
4.1.3 Arytmie przedsionkowe potencjalnie wywoływane przez sygnały CCM™.....	13
4.2 Obchodzenie się z wyrobem.....	13
4.3 Przechowywanie wyrobu i obchodzenie się z wyrobem	13
4.4 Informacje o opakowaniu	14
4.5 Ponowna sterylizacja i ponowne użycie	14
4.6 Kremacja	14
5. PRZESTROGI	14
5.1 Warunki środowiskowe	14
5.2 Elektroauteryzacja	15
5.3 Ablacja energią o częstotliwości radiowej (RF).....	16
5.4 Diatermia medyczna (indukcyjna mikrofalowa)	16
5.5 Defibrylacja i kardiowersja	17
5.6 Radioterapia.....	17
5.7 Magnetyczny rezonans jądrowy (NMR), obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego (MRI)	18
5.8 Litotrypsja	18
5.9 Ultradźwięki terapeutyczne	19
5.10 Przeskórna elektrostymulacja nerwów (TENS).....	19
5.11 Urządzenia AGD	19
5.12 Bramki antykradzieżowe w sklepach/skanery bezpieczeństwa na lotniskach.....	20



5.13	Maszyny przemysłowe	20
5.14	Urządzenia nadawcze	20
5.15	Telefony komórkowe i mobilne.....	20
6.	MOŻLIWE SKUTKI NIEPOŻĄDANE.....	21
7.	IMPLANTACJA URZĄDZENIA.....	21
7.1	Zagadnienia ogólne.....	21
7.2	Otwieranie sterylnych opakowań z elektrodami	22
7.3	Otwieranie sterylnego opakowania z urządzeniem OPTIMIZER Smart	23
7.4	Weryfikowanie umiejscowienia elektrod.....	23
7.4.1	Weryfikacja za pomocą przedłużacza elektrod i testera OPTIMIZER.....	24
7.4.2	Weryfikacja bez użycia przedłużacza elektrod.....	26
7.5	Podłączanie implantowanych elektrod do generatora OPTIMIZER Smart IPG.....	27
7.6	Preparowanie łoża na generator IPG	28
7.7	Wkładanie generatora OPTIMIZER Smart IPG i zamykanie łoża	28
8.	EKSPLANTACJA / WYMIANA URZĄDZENIA	28
9.	OPTIMIZER SMART IPG: FUNKCJE I OPCJE PROGRAMOWANIA	30
9.1	Tryby działania	30
9.2	Wyłączenie terapii CCM	30
9.3	Wykrywanie przedsionkowe/komorowe	31
9.3.1	Elektrody wykrywające zdarzenia przedsionkowe/komorowe.....	31
9.3.2	Parametry wykrywania przedsionkowego/komorowego.....	31
9.3.3	Okres refrakcji.....	32
9.4	Opcje podawania sygnału CCM™	32
9.5	Podawanie sygnałów CCM™.....	32
9.5.1	Kanały	32
9.5.2	Parametry sygnału CCM™	33
9.5.3	Faza równoważąca	33
9.5.4	Interakcje między parametrami	34
9.6	Parametry blokowania sygnałów CCM™	35
9.6.1	Okres blokowania CCM™ jako liczba pobudzeń	35
9.6.2	Warunki powodujące blokowanie	35
9.7	Wykrywanie lokalne	37
9.8	Wyzwalanie CCM™ na podstawie zdarzeń aktywności lokalnej.....	37
9.8.1	Okno czujności wykrywania lokalnego.....	37
9.8.2	Okresy refrakcji aktywności lokalnej.....	38
9.8.3	Uwagi	39
9.8.4	Interakcje między parametrami	40

10. SERWIS I GWARANCJA	40
10.1 Informacje o ograniczonej gwarancji	40
10.2 Obowiązek ładowania akumulatora.....	40
DODATEK I	41
Charakterystyka fizyczna	41
Akumulator.....	41
Pobór prądu	42
Tryb bezpieczny	42
Parametry programowalne.....	42
Ustawienia fabryczne	45
Ustawienia w trybie awaryjnym.....	48
DODATEK II.....	50
Komunikacja/telemetria	50
DODATEK III	50
Procedura testowania interakcji między urządzeniami.....	50
DODATEK IV	51
A. Aktualne podsumowanie kliniczne: FIX-HF-5C	51
B. Aktualne podsumowanie kliniczne: FIX-HF-5C2	59
C. Badanie rejestrowe terapii CCM.....	83

TEJ STRONIE CELOWO POZOSTAWIONO PUSTA

OBJAŚNIENIE SYMBOLI NA ETYKIETACH

SYMBOL	OPIS
	Producent
 YYYYY-MM	Data produkcji
	Conformité Européenne 0344 = numer jednostki notyfikowanej w odniesieniu do aktywnego wyrobu implantowalnego (AIMDD)
	Zapoznać się z instrukcją używania
	Przeostroga — zapoznać się z załączoną dokumentacją
	Przedstawiciel w Europie
	Ograniczenia temperatury transportu
	Sterylizowano tlenkiem etylenu
 YYYYY-MM-DD	Termin przydatności do użycia
	Nie używać powtórnie
	Numer części
	Numer partii
	Numer seryjny
	Otwierać w tym miejscu
	Klucz dynamometryczny
	Zaślepka otworu

SYMBOL	OPIS
	Nie używać, jeśli opakowanie jest uszkodzone
	Wyrób warunkowo bezpieczny w badaniach MR

TEJ STRONĘ CELOWO POZOSTAWIONO PUSTĄ

1. SYSTEM OPTIMIZER SMART SYSTEM: INFORMACJE OGÓLNE

System OPTIMIZER Smart System jest przeznaczony do leczenia umiarkowanej i ciężkiej niewydolności serca. W skład systemu wchodzi następujące elementy:

- Programowalny generator OPTIMIZER Smart Implantable Pulse Generator (IPG), model CCM X10; zaślepka otworu, klucz dynamometryczny o rozmiarze nr 2 do mocowania implantowanych elektrod.
- Programator OMNI Smart Programmer, model OMNI™ II Programmer (z oprogramowaniem OMNI Smart Software).
- Ładowarka OPTIMIZER Smart Charger, model Mini Charger.

Generator Optimizer SMART IPG został zaprojektowany do działania z dwoma dostępnymi na rynku elektrodami komorowymi, ale może być także używany z opcjonalną elektrodą przedsionkową.

1.1 Opis generatora OPTIMIZER Smart IPG

Generator OPTIMIZER Smart Implantable Pulse Generator (IPG) jest wyrobem programowalnym wyposażonym w wewnętrzny akumulator i funkcje telemetryczne. System jest przeznaczony do leczenia niewydolności serca — stanu, w którym mięsień sercowy nie pompuje krwi tak skutecznie, jak powinien, co prowadzi do obniżenia pojemności minutowej serca. Generator OPTIMIZER Smart IPG monitoruje aktywność własną serca i podaje sygnały CCM™ do tkanki serca podczas okresu bezwzględnej refrakcji komór, w którym tkanka serca nie jest zdolna do aktywacji. W rezultacie sygnał CCM™ nie powoduje wzbudzenia. Podawanie sygnału CCM™ jest zsynchronizowane z wykrytą miejscową aktywnością elektryczną i może wywierać pożądany wpływ na tkankę, tj. leczyć niewydolność serca poprzez zwiększenie pojemności minutowej serca lub zwiększenie kurczliwości mięśnia sercowego.

Wspomniana wyżej programowalność generatora OPTIMIZER Smart IPG powoduje, że personel medyczny może dostosować parametry działania urządzenia do indywidualnych wymagań każdego pacjenta, używając aplikacji OMNI Smart Programmer. Generator OPTIMIZER Smart IPG jest zasilany z akumulatora przeznaczonego do wielokrotnego ładowania (patrz punkt 1.4) metodą indukcyjną przez skórę, za pomocą ładowarki OPTIMIZER Mini Charger.

Generator OPTIMIZER Smart IPG i programator OMNI II Programmer (z oprogramowaniem OMNI Smart Software) komunikują się ze sobą telemetrycznie (szczegółowe informacje zawiera Dodatek II). Telemetria wykorzystywana jest do programowania generatora IPG oraz do pobierania danych diagnostycznych z urządzenia. Programator rejestruje dane z urządzenia, prowadzi dziennik systemowy, przechowuje programy standardowe do późniejszego wykorzystania, udostępnia opcję zaprogramowania „bezpiecznych” parametrów na wypadek nagłej sytuacji itd.

Generator OPTIMIZER Smart IPG jest podłączony do dwóch (2) lub trzech (3) elektrod implantowalnych: dwie (2) elektrody są implantowane w prawej komorze, a jedna (1) opcjonalna elektroda jest implantowana w prawym przedsionku. Generator OPTIMIZER Smart IPG jest kompatybilny ze standardowymi elektrodami do stymulatorów serca, wyposażonymi w złącza IS-1.

Lekarz implantujący może wybrać dowolne standardowe komorowe elektrody stymulacyjne o następujących cechach:

- Elektroda dwubiegunowa zatwierdzona do przezżyłnej wewnątrzsercowej stymulacji komorowej.
- Standardowe złącze IS-1.
- Mocowanie aktywne z aktywną elektrycznie korkociągowym biegunem dystalnym o polu powierzchni aktywnym elektrycznie nie mniejszym niż 3,6 mm².
- Biegun dystalny pokryty powłoką o niskiej polaryzacji (np. azotkiem tytanu lub tlenkiem irydu).

Uwaga: Elektrody zakwalifikowane do podawania sygnałów CCM™ z generatorów OPTIMIZER IPG muszą być wyrobami dopuszczonymi do obrotu przez właściwe organy w regionie geograficznym, w którym mają być stosowane.

Lekarz implantujący może wybrać opcjonalną elektrodę przedsionkową zgodnie z własnymi preferencjami.

1.2 Złącza elektrod generatora OPTIMIZER Smart IPG

Blok złączy jest przystosowany do podłączenia trzech (3) dwubiegunowych złączy IS-1-BI. Zaciski są oznaczone w następujący sposób:

- „A”: Przedsionek
- „V”: Komora
- „LS”: Wykrywanie lokalne

1.3 Charakterystyka fizyczna generatora OPTIMIZER Smart IPG

Wysokość (mm)	69,4 ±2,0
Szerokość (mm)	47,5 ±0,5
Grubość (mm)	11,5 ±0,5
Objętość (cm ³)	30,5 ±0,5
Masa (g)	46 ±3,0
Odsłonięta powierzchnia metalowa ^a (cm ²)	58,1
Identyfikator widoczny na RTG W skład identyfikatora wchodzi następujące 3 elementy:	ID. OS. r Pozycja „r” jest zastępowana kodem literowym roku produkcji (patrz Dodatek I).
<ul style="list-style-type: none"> • Identyfikator producenta, firmy Impulse Dynamics: „ID” • Kod numeru modelu: „OS” oznacza OPTIMIZER Smart • Kod roku: A oznacza 2015, B oznacza 2016, C oznacza 2017 itd. 	
Materiały wchodzące w kontakt z tkanką ludzką ^b	Tytan, żywica epoksydowa, kauczuk silikonowy
Złącza elektrod	3,2 mm; IS-1/VS-1
^a Gdy stosowane jest jednobiegunowe wykrywanie komorowe lub przedsiódkowe obudowa urządzenia OPTIMIZER Smart pełni rolę biegunu obojętnego. Wykrywanie lokalne (LS) jest zawsze dwubiegunowe. ^b Testy wykazały, że te materiały są biokompatybilne. Generator OPTIMIZER Smart IPG nie wywołuje wzrostu temperatury mogącego uszkodzić tkankę otaczającą.	



Rysunek 1: Generator OPTIMIZER Smart IPG (widok z przodu)



Rysunek 2: Generator OPTIMIZER Smart IPG (widok z tyłu)

1.4 Akumulator generatora OPTIMIZER Smart IPG

Generator OPTIMIZER Smart IPG jest zasilany z akumulatora litowo-jonowego (Li-Ion), model QL0200I-A, którego producentem jest firma Quallion, i którego użyteczna pojemność wynosi 0,2 Ah. Pobór prądu przez generator OPTIMIZER Smart IPG w dużym stopniu zależy od energii sygnałów CCM™ podawanych do pacjenta.

1.5 Zachowanie akumulatora generatora OPTIMIZER Smart IPG

Napięcie całkowicie naładowanego akumulatora generatora OPTIMIZER Smart IPG wynosi około 4,1 V. Gdy napięcie akumulatora spadnie do 3,3 V, urządzenie przełącza się w tryb Standby (Oczekiwanie) (OOO) i zaprzestaje wykonywania jakichkolwiek funkcji z wyjątkiem komunikacji telemetrycznej z programatorem i ładowarką OPTIMIZER Mini Charger. Urządzenie wraca do normalnego działania, gdy napięcie wzrośnie powyżej 3,4 V. Jeśli napięcie akumulatora spadnie poniżej 3,0 V, urządzenie odłącza swoje obwody od akumulatora i zaprzestaje wykonywania jakichkolwiek funkcji, w tym komunikacji telemetrycznej z programatorem i ładowarką OPTIMIZER Mini Charger. Urządzenie wraca do trybu Standby (Oczekiwanie) (OOO), gdy napięcie wzrośnie powyżej 3,0 V.

Dlatego zalecane jest ładowanie ładowarki OPTIMIZER Mini Charger co najmniej raz w tygodniu. Ładowanie jest także zalecane, jeśli po odczytaniu danych z urządzenia okazuje się, że napięcie akumulatora wynosi 3,5 V lub mniej.

1.6 Ekstrapolacja trwałości użytkowej akumulatora

Oczekiwana trwałość generatora OPTIMIZER Smart IPG jest ograniczona oczekiwaną trwałością jego akumulatora. Oczekiwana trwałość akumulatora wbudowanego w generator Optimizer Smart IPG wynosi co najmniej piętnaście lat. Z czasem, wskutek wielokrotnego ładowania, akumulator w generatorze Optimizer IPG straci część swojej pojemności.

Z chwilą rozpoczęcia piętnastego roku eksploatacji implant wchodzi w okres planowej wymiany. Wymiana generatora Optimizer Smart IPG jest konieczna, gdy mimo regularnego cotygodniowego ładowania nie jest możliwe prowadzenie stymulacji przez cały tydzień. Dlatego w piętnastym roku eksploatacji ważne jest poinstruowanie pacjenta o konieczności całkowitego naładowania generatora Optimizer Smart IPG na siedem dni przed każdą wizytą kontrolną, tak aby lekarz mógł sprawdzić, czy generator Optimizer Smart IPG ładowany raz na tydzień nadal jest w stanie przez cały tydzień prowadzić modulację kurczliwości serca.

Wymiana generatora Optimizer Smart IPG jest wskazana, gdy mimo regularnego cotygodniowego ładowania nie jest możliwe prowadzenie terapii CCM przez cały tydzień.

1.7 Ekstrapolacja czasu pracy po naładowaniu akumulatora

Czas pracy po naładowaniu akumulatora można oszacować na podstawie poniższych tabel. Jest to ostrożne oszacowanie czasu pracy generatora OPTIMIZER Smart IPG przy amplitudzie 5 V i 7 V.

W przypadku podawania sygnałów CCM™ przez 7 godzin na dobę, w funkcji impedancji elektrod w układzie równoległym:

Impedancja kanałów (omy)	Amplituda stymulacji (V)	Czas pracy po naładowaniu (dni)
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

Analogiczne oszacowanie przy założeniu stymulacji przez 5 godzin na dobę:

Impedancja kanałów (omy)	Amplituda stymulacji (V)	Czas pracy po naładowaniu (dni)
220	5	28
220	7	15
300	5	36
300	7	21
600	5	65
600	7	39
900	5	84
900	7	53
1200	5	90
1200	7	62

Oszacowania opracowano przy następujących dodatkowych założeniach:

- Liczba impulsów CCM™ w jednej serii: 2
- Czas trwania faz: 5,14 ms
- Częstość akcji serca: 85 pobudzeń/min

W tych warunkach średni pobór prądu z akumulatora podczas stymulacji CCM™ wynosi w przybliżeniu:

V akumulatora (V)	Impedancja (OHM)	Amplituda stymulacji (V)	Średni zmierzony pobór prądu (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

Nienaładowanie generatora OPTIMIZER Smart IPG na czas może spowodować, że urządzenie przejdzie w tryb Standby (Oczekiwanie) (OOO) i zawiesi podawanie sygnałów CCM™. W tym trybie urządzenie wznowi terapię dopiero po naładowaniu.

1.8 Profil i szkolenie użytkownika

Operatorami systemu OPTIMIZER Smart System są pacjenci, lekarze (i przeszkolony personel medyczny asystujący lekarzom) oraz przedstawiciele firmy Impulse Dynamics. Lekarze, członkowie personelu medycznego i przedstawiciele Firmy powinni być zaznajomieni z zasadami obsługi i działania elektronicznych urządzeń medycznych, a w szczególności implantowalnych generatorów impulsów i programatorów.

Lekarze i członkowie personelu medycznego powinni wziąć udział w sponsorowanym przez Firmę programie szkoleniowym, który obejmuje zarówno teorię, jak i ćwiczenia praktyczne dotyczące rozwiązań technicznych, cech urządzenia oraz szczegółowych zasad obsługi generatora IPG, programatora i ładowarki przeznaczonej dla pacjenta. O potrzebie ponownego przeszkolenia dotyczącego systemu OPTIMIZER Smart System decyduje personel Firmy na podstawie historii i częstotliwości wykonywania implantacji przez użytkownika.

Szkolenie pacjentów będzie dotyczyć wyłącznie używania ładowarki OPTIMIZER Mini Charger i będzie prowadzone przez przedstawicieli firmy Impulse Dynamics po implantacjach.

2. WSKAZANIA¹

Stosowanie systemu OPTIMIZER Smart jest wskazane u pacjentów, którzy ukończyli 18. rok życia, z objawową niewydolnością serca spowodowaną dysfunkcją skurczową lewej komory, utrzymującą się mimo stosowania odpowiedniej terapii farmakologicznej. Wykazano, że terapia CCM realizowana przez system OPTIMIZER poprawia stan kliniczny, pojemność czynnościową i jakość życia oraz zapobiega hospitalizacjom pacjentów z objawową niewydolnością lewego serca, pod warunkiem starannej kwalifikacji pacjentów i zapewnienia pacjentom opieki wyspecjalizowanych kardiologów.

Czytelnika odsyłamy do piśmiennictwa — Abraham W et al., 2018 (JACC HF) oraz Anker S et al., 2019 (EJHF) — które zawierają dane na poparcie powyższej deklaracji wskazań do stosowania. W trzech publikacjach (Kuschyk et al., 2015; Liu et al., 2016; Kloppe et al., 2016) udokumentowano łącznie 109 lat obserwacji ponad 200 pacjentów. Ponadto dostępne są dane z długookresowej obserwacji w ramach 2 badań rejestrowych (Mueller et al., 2017 i Anker S et al., 2019) z udziałem 283 pacjentów obserwowanych przez maksymalnie 3 lata. W ramach trwających badań po wprowadzeniu wyrobu do obrotu prowadzona jest ocena długookresowego bezpieczeństwa i długookresowej skuteczności.

¹ Informacje o bezpieczeństwie i skuteczności systemu OPTIMIZER Smart System są oparte na wynikach badań klinicznych przeprowadzonych na wyrobach poprzedniej generacji, systemach OPTIMIZER IVs i III, ponieważ systemy są podobne pod względem działania, przewidzianego używania, charakterystyki konstrukcyjnej i sygnałów CCM. Podsumowania informacji o tych badaniach są dostępne w serwisie internetowym firmy Impulse Dynamics.

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

3. PRZECIWWSKAZANIA I ŚRODKI OSTROŻNOŚCI

Stosowanie systemu OPTIMIZER Smart jest **przeciwwskazane** u:

1. pacjentów z mechaniczną zastawką trójdzielną;
2. pacjentów, u których nie można uzyskać dostępu naczyniowego potrzebnego do implantacji elektrod.

4. OSTRZEŻENIA

4.1 Potencjalne powikłania implantacji wyrobu

Podobnie jak każdy zabieg chirurgiczny, implantacja generatora OPTIMIZER Smart IPG wiąże się z określonym ryzykiem. Do opisywanych w piśmiennictwie fachowym powikłań związanych z implantacją generatora IPG należą między innymi: arytmie indukowane przez generator IPG, w tym arytmie zagrażające życiu (np. migotanie komór), zakażenie, martwica skóry, migracja urządzenia, powstawanie krwiaka, nagromadzenie płynu surowiczego i reakcje histotoksyczne (patrz także: Możliwe zdarzenia niepożądane, Rozdział 6).

Zaprogramowanie wysokiej czułości (tj. ustawienia czułości mniejszego niż 2 mV) może zwiększyć podatność systemu na zakłócenia elektromagnetyczne potencjalnie blokujące lub indukujące podawanie sygnałów.

Do ostrych i przewlekłych powikłań opisywanych w piśmiennictwie fachowym należą między innymi: złamanie elektrody, przemieszczenie elektrody, perforacja przedsionka lub komory oraz, w rzadkich przypadkach, tamponada serca. Perforacja ściany komory może indukować bezpośrednią stymulację nerwu przeponowego lub przepony. Zmiana impedancji wykryta podczas kontroli może świadczyć o złamaniu elektrody, przemieszczeniu elektrody lub perforacji (patrz także: Możliwe zdarzenia niepożądane, Rozdział 6).

W bardzo rzadkich przypadkach (<1%) przezżyłne umieszczenie elektrody może także prowadzić do zakrzepicy żył i następnie do zespołu żyły głównej górnej.

Utrata zdolności do wykrywania w krótkim czasie po implantacji może być wynikiem przemieszczenia elektrody. Ponadto utrata zdolności do podawania sygnałów CCM™ może być spowodowana złamaniem elektrody.

4.1.1 Arytmie przedsionkowe i komorowe potencjalnie wywoływane przez implantację elektrod

Jak już wyżej wspomniano, stosowanie elektrod przezroczystych może prowadzić do arytmii, w tym do arytmii zagrażających życiu, takich jak migotanie komór i częstoskurcz komorowy. Stosowanie elektrod wkręcanych, takich jak stosowane do podawania sygnałów CCM™, może potencjalnie powodować zaburzenia przewodzenia, takie jak blok odnogi pęczka Hisa. Ryzyko to można zminimalizować, przeprowadzając implantację pod kontrolą fluoroskopową, zapewniając odpowiednie umiejscowienie elektrod przed zamocowaniem i ograniczając manipulacje elektrodami. Należy przeczytać wszystkie instrukcje zawarte w podręczniku dla lekarzy właściwym dla stosowanych elektrod i przestrzegać tych instrukcji, aby zminimalizować ryzyko występowania zdarzeń niepożądanych w związku z implantacją elektrod.

4.1.2 Arytmie komorowe potencjalnie wywoływane przez sygnały CCM™

Sygnały CCM™ są silniejsze niż typowe impulsy stymulacyjne, dlatego mają zdolność aktywacji tkanki serca w przypadku podawania ich poza okresem bezwzględnej refrakcji. Sygnały CCM™ podane poza okresem bezwzględnej refrakcji komór mają zdolność wywoływania arytmii indukowanych sygnałem (w tym arytmii zagrażających życiu, takich jak migotanie komór lub częstoskurcz komorowy). Dlatego wymagane jest staranne dobranie parametrów podawania sygnałów CCM™. Co szczególnie ważne, różne ustawienia określające warunki blokowania podawania sygnałów CCM™ (na przykład Long AV Delay (Długi odstęp przedsionkowo-komorowy), Short AV Delay (Krótki odstęp przedsionkowo-komorowy), LS Alert Window (Okno czułości wykrywania lokalnego), okresy refrakcji i czułości IEGM) należy wybrać w taki sposób, aby podawanie sygnałów CCM™ było możliwe tylko w trakcie pobudzeń z prawidłowym przewodzeniem, a blokowane w przypadku potencjalnych pobudzeń ektopowych lub przedwcześnie.

Ponadto sygnały CCM™ mogą wywoływać zmiany w przewodności elektrycznej tkanki. Dlatego podawanie sygnałów CCM™ do przegrody komorowej może wywołać blok odnogi pęczka Hisa prowadzący potencjalnie do bradykardii. Za pośrednictwem podobnych mechanizmów zmiany przewodzenia w mięśniu sercowym indukowane przez sygnały CCM mogą wywoływać refrakcję tkanki sprzyjającą indukcji częstoskurczów nawrotnych. Zaleca się ściśle monitorowanie rytmu pacjenta pod kątem ewentualnych zmian podczas podawania sygnałów CCM™ w trakcie implantacji elektrod, w czasie pierwszej aktywacji generatora OPTIMIZER Smart IPG oraz na kolejnych wizytach kontrolnych. W związku ze zmianami rytmu komorowego spowodowanymi podawaniem sygnałów CCM™ może być konieczna relokacja elektrod oraz przeprogramowania opóźnienia i amplitudy sygnałów CCM™ na wartości niepowodujące zmian rytmu komorowego pacjenta.

4.1.3 Arytmie przedsionkowe potencjalnie wywoływane przez sygnały CCM™

Przewodzenie wsteczne aktywności komorowej indukowanej przez sygnał CCM do przedsionków, prowadzące do przedwczesnej depolaryzacji przedsionków, teoretycznie może inicjować arytmie przedsionkowe i nadkomorowe. Generator OPTIMIZER Smart IPG może wykryć aktywację komorową będącą skutkiem zdarzenia przedsionkowego przewodzonego wstecznie i podać zaprogramowany sygnał CCM™. Ponadto silne sygnały CCM™ podawane przez elektrody implantowane w pozycji podstawnej blisko przedsionka mogą bezpośrednio stymulować przedsionki. Jeśli podawanie sygnałów CCM™ powoduje aktywację przedsionków za pośrednictwem któregośkolwiek z tych mechanizmów, a sygnał przedsionkowy jest następnie przewodzony do komór, cykl pracy serca może przekształcić się w stan podobny do częstoskurczu stymulatorowego (PMT, pacemaker-mediated tachycardia).

Główne zmienne, które mogą wpływać na zdarzenia CCM™ prowadzące to aktywacji przedsionkowej, to: umiejscowienie elektrody na przegrodzie prawej komory, amplituda sygnałów CCM™ i opóźnienie sygnałów CCM™. Zaleca się, aby w celu zapobieżenia występowaniu arytmii przedsionkowych spowodowanych podawaniem sygnałów CCM™ unikać implantacji elektrod w położeniu podstawnym. Ryzyko bezpośredniej aktywacji przedsionków przez sygnały CCM™ można zbadać w trakcie implantacji, podając najsilniejszy możliwy sygnał CCM™ o 20 do 30 ms dłużej niż wynosi opóźnienie LS-CCM, które ostatecznie zostanie zaprogramowane w generatorze IPG, o ile tylko to opóźnienie spowoduje, że sygnał CCM™, w tym jego faza równoważenia trwająca 40 ms, będzie znajdować się w całości w okresie bezwzględnej refrakcji komór, a następnie sprawdzając, czy dochodzi do aktywacji przedsionków. Jeśli dochodzi do aktywacji, należy zaprogramować dłuższe opóźnienie i upewnić się, że po tej zmianie nie dochodzi do aktywacji przedsionków. Oprócz prawidłowego umiejscowienia elektrod i zaprogramowania właściwych wartości parametrów CCM™ należy dopilnować, aby parametr „Atrial Tachycardia Rate” (Częstość przy tachykardii przedsionkowej) był zaprogramowany na wartość wystarczająco niską, by chronił przed arytmiami przedsionkowymi indukowanymi przez podawanie sygnałów CCM™.

4.2 Obchodzenie się z wyrobem

Nie należy implantować generatora OPTIMIZER Smart IPG, jeśli opakowanie jest uszkodzone lub jeśli urządzenie, będące nadal w pudełku transportowym, zostało upuszczone na twardą powierzchnię z wysokości 30 cm lub większej. Nie należy implantować urządzenia, jeśli po rozpakowaniu zostało upuszczone na twardą powierzchnię. Uszkodzone opakowania lub upuszczone urządzenia należy zwracać do firmy Impulse Dynamics.

4.3 Przechowywanie wyrobu i obchodzenie się z wyrobem

Zalecany zakres temperatur przechowywania generatora OPTIMIZER Smart IPG wynosi od 0°C do 40°C. Ciśnienie atmosferyczne i wilgotność względna nie mają wpływu na generator OPTIMIZER Smart IPG.

4.4 Informacje o opakowaniu

Generator OPTIMIZER Smart IPG jest dostarczany w pudełku do składowania zawierającym zestaw dokumentacji i sterylne opakowanie. Sterylne opakowanie zostało wysterylizowane gazowo tlenkiem etylenu i składa się z zewnętrznego opakowania blistrowego z materiału TYVEK/PET zawierającego wewnętrzny blister z materiału TYVEK/PET.

Pudełko do składowania zawiera następujące elementy:

- oddzielane etykiety do stosowania na dokumentacji implantacji;
- sterylne opakowanie.

Wewnętrzne opakowanie blistrowe zawiera:

- jeden (1) generator OPTIMIZER Smart IPG;
- jeden (1) imbusowy klucz dynamometryczny o rozmiarze 2 (77,68 mNm = 11 uncja-cal);
- jedną (1) zaślepkę otworu.

Przed otwarciem sterylnego opakowania należy sprawdzić, czy nie ma oznak uszkodzeń mogących świadczyć o naruszeniu sterylności opakowania lub jego zawartości. Uszkodzone opakowania należy zwracać do firmy Impulse Dynamics. Nie należy podejmować prób ponownej sterylizacji opakowania, które zostało uszkodzone lub w inny sposób naruszone.

4.5 Ponowna sterylizacja i ponowne użycie

Nie należy ponownie sterylizować generatora OPTIMIZER Smart IPG, zaślepki otworu ani klucza imbusowego dostarczonych z urządzeniem. Generatora OPTIMIZER Smart IPG, który został z jakiegokolwiek powodu eksplantowany, nie wolno ponownie implantować u innego pacjenta.

4.6 Kremacja

Generator OPTIMIZER Smart IPG zawiera szczelnie zamknięty akumulator chemiczny, dlatego niedozwolone jest spopielanie go. Przed kremacją ciała zmarłego pacjenta należy bezwzględnie eksplantować urządzenie.

5. PRZESTROGI

5.1 Warunki środowiskowe

Poniższe omówienie potencjalnych zagrożeń wywoływanych przez czynniki środowiskowe ukierunkowane jest na zapewnienie pacjentowi maksymalnego poziomu bezpieczeństwa. Mimo że generator OPTIMIZER Smart IPG został zaprojektowany w taki sposób, by w najwyższym możliwym stopniu chronić pacjenta przed tymi zagrożeniami, nie można zagwarantować pełnej odporności na opisane tutaj czynniki.

Uwaga: Generators OPTIMIZER Smart IPG nie należy używać w sąsiedztwie innych urządzeń elektrycznych. Jeśli utrzymanie właściwej odległości nie jest możliwe, należy monitorować generator OPTIMIZER Smart IPG, aby mieć pewność, że działa prawidłowo.

Na generator OPTIMIZER Smart IPG — podobnie jak na każdy inny implantowalny generator impulsów — mogą mieć wpływ zakłócenia pochodzące od sygnałów magnetycznych, elektrycznych i elektromagnetycznych, które mają wystarczająco duże natężenie lub swoją charakterystyką przypominają aktywność serca. Większość zakłóceń będzie prowadzić do zablokowania podawania sygnałów CCM™. W rzadkich przypadkach sygnał zakłócający może zainicjować niewłaściwe podanie sygnału CCM™. Ponadto sygnały zakłócające, które przekraczają określony próg, mogą poprzez sprzężenie przenieść do generatora IPG energię na tyle dużą, by spowodować uszkodzenie obwodów generatora IPG i/lub tkanki mięśnia sercowego w sąsiedztwie elektrod. Czynniki te omówiono również w podręczniku dla pacjenta, a odpowiadające im zagrożenia należy przedstawić pacjentowi podczas rozmowy.

Wrażliwość konkretnego egzemplarza urządzenia zależy od umiejscowienia łoża z detektorem IPG, rodzaju sygnału zakłócającego oraz zaprogramowanych parametrów działania.

Z uwagi na różnorodność możliwych przyczyn zakłóceń elektromagnetycznych firma Impulse Dynamics nie może w niniejszym podręczniku scharakteryzować i opisać wszystkich źródeł zakłóceń i ich wpływów.

Ostrzeżenie: Należy instruować pacjentów o konieczności zachowania ostrożności w sąsiedztwie urządzeń generujących pola elektryczne lub elektromagnetyczne oraz zwrócenia się o poradę medyczną przed wejściem do obszaru oznaczonego jako niebezpieczny dla pacjentów ze stymulatorami serca (lub pacjentów z innymi rodzajami implantowalnych urządzeń medycznych).

5.2 Elektroauteryzacja

Użycie urządzeń chirurgicznych do elektroauteryzacji może powodować blokadę sygnałów CCM™ lub przełączenie generatora OPTIMIZER Smart IPG w tryb „DOWN” (DEZAKTYWACJA) (tj. tryb Standby (Oczekiwanie) (OOO), w którym nie są podawane sygnały CCM™) oraz potencjalnie utratę danych statystycznych. Przekazanie do układu, poprzez sprzężenie, dużej energii może spowodować uszkodzenie urządzenia.

Stosowanie elektroauteryzacji w bezpośrednim sąsiedztwie implantowanego generatora OPTIMIZER Smart IPG może także spowodować, poprzez sprzężenie, indukowanie energii o częstotliwości radiowej, która zostanie bezpośrednio przez elektrody i ich końcówki przekazana do tkanki mięśnia sercowego, powodując poparzenia lub arytmie. W przypadku stosowania elektroauteryzacji dozwolone jest podawanie wyłącznie krótkich serii sygnałów, a biegun obojętny musi być umiejscowiony w taki sposób, aby prąd wpływający na generator OPTIMIZER Smart IPG i przyłączone do niego elektrody był jak najmniejszy. Ryzyko wystąpienia skutków niepożądanych można zmniejszyć, przeprogramowując generator OPTIMIZER Smart IPG w tryb Standby (Oczekiwanie) (OOO). W trakcie całego zabiegu należy monitorować tętno obwodowe

pacjenta, a bezpośrednio po zabiegu należy sprawdzić, czy generator OPTIMIZER Smart IPG działa prawidłowo. Jeśli urządzenie przeszło w tryb „DOWN” (DEZAKTYWACJA), konieczne jest zresetowanie go.

5.3 Ablacja energią o częstotliwości radiowej (RF)

Ablacja energią o częstotliwości radiowej (RF) może powodować blokowanie sygnałów CCM™ lub przełączenie generatora OPTIMIZER Smart IPG w tryb „DOWN” (DEZAKTYWACJA) (tj. tryb Standby (Oczekiwanie) (OOO), w którym nie są podawane sygnały CCM™) oraz potencjalnie utratę danych statystycznych. Ponadto jeśli w układzie dojdzie do wyindukowania, poprzez sprzężenie, odpowiednio dużej energii, urządzenie może ulec uszkodzeniu. Jeśli zabieg ablacji RF będzie wykonywany w bezpośrednim sąsiedztwie elektrod, elektrody mogą przenieść wyindukowaną poprzez sprzężenie energię o częstotliwości radiowej, przez swoje końcówki, do mięśnia sercowego, wywołując poparzenia lub arytmie.

Jeśli konieczne jest wykonanie ablacji RF, biegun obojętny powinien być umiejscowiony w taki sposób, aby prąd przepływający przez generator OPTIMIZER Smart IPG i jego elektrody był jak najmniejszy. Należy unikać bezpośredniego kontaktu między cewnikiem do ablacji a generatorem OPTIMIZER Smart IPG lub jego elektrodami. Ryzyko wystąpienia skutków niepożądanych można zmniejszyć, przeprogramowując generator OPTIMIZER Smart IPG w tryb Standby (Oczekiwanie) (OOO). W trakcie całego zabiegu należy monitorować tętno obwodowe pacjenta, a bezpośrednio po zabiegu należy sprawdzić, czy generator OPTIMIZER Smart IPG działa prawidłowo. Jeśli urządzenie przeszło w tryb „DOWN” (DEZAKTYWACJA), konieczne jest zresetowanie go.

5.4 Diatermia medyczna (indukcyjna mikrofalowa)

Diatermia medyczna jest zasadniczo przeciwwskazana u pacjentów z implantowanymi urządzeniami. Skutki działania tak dużych energii na generator OPTIMIZER Smart IPG są niemożliwe do przewidzenia. Mimo że uszkodzenie obwodów generatora IPG i/lub mięśnia sercowego wydaje się być mało prawdopodobne, nie można go wykluczyć.

Stosując diatermię mimo tych przeciwwskazań, nie wolno aplikować jej blisko generatora OPTIMIZER Smart IPG i jego elektrod. Ryzyko wystąpienia skutków niepożądanych można zmniejszyć, przeprogramowując generator OPTIMIZER Smart IPG w tryb Standby (Oczekiwanie) (OOO). W trakcie całego zabiegu należy monitorować tętno obwodowe pacjenta, a bezpośrednio po zabiegu należy sprawdzić, czy generator OPTIMIZER Smart IPG działa prawidłowo. Jeśli urządzenie przeszło w tryb „DOWN” (DEZAKTYWACJA), konieczne jest zresetowanie go.

5.5 Defibrylacja i kardiowersja

Zewnętrzna kardiowersja lub defibrylacja może uszkodzić każde urządzenie implantowane. Ponadto może dojść do uszkodzenia mięśnia sercowego w sąsiedztwie końcówek elektrod i/lub tkanki w obszarze implantacji urządzenia. Jedną z konsekwencji może być także zmiana progów sygnałów. Prąd defibrylacji może także spowodować przełączenie generatora OPTIMIZER Smart IPG w tryb „DOWN” (DEZAKTYWACJA) (tj. tryb Standby (Oczekiwanie) (OOO), w którym nie są podawane sygnały CCM™) oraz potencjalnie utratę danych statystycznych. Ekspozycja systemu na duże energie może spowodować jego uszkodzenie.

Żadne umiejscowienie łyżek nie zapobiegnie takiemu uszkodzeniu. Zaleca się, aby w celu zmniejszenia ryzyka umieszczać łyżki jak najdalej od generatora OPTIMIZER Smart IPG. Ponadto należy unikać przykładania łyżek w miejscach, które powodowałyby, że generator OPTIMIZER Smart IPG znajdzie się bezpośrednio na drodze przepływu prądu defibrylacji.

Po defibrylacji należy ściśle monitorować działanie generatora OPTIMIZER Smart IPG. Jeśli, co mało prawdopodobne, urządzenie będzie działać nieprawidłowo, może być konieczna zmiana położenia (lub wymiana) elektrod i ponowne zaprogramowanie generatora IPG. W przypadku stwierdzenia, że urządzenie przeszło w tryb „DOWN” (DEZAKTYWACJA), konieczne jest zresetowanie go.

Wewnętrzna defibrylacja nie spowoduje uszkodzenia urządzenia.

5.6 Radioterapia

Ostrzeżenie: Urządzenia terapeutyczne wytwarzające promieniowanie jonizujące, takie jak przyspieszacz liniowy i bomby kobaltowe stosowane do leczenia nowotworów złośliwych, mogą uszkodzić obwody większości aktywnych urządzeń implantowalnych. Ponieważ efekty działania promieniowania kumulują się, wystąpienie uszkodzenia i jego ewentualny zakres zależą będzie zarówno od mocy dawki, jak i od dawki całkowitej. Należy pamiętać, że niektóre rodzaje uszkodzeń nie są od razu wykrywalne. Ponadto pola elektromagnetyczne generowane przez niektóre urządzenia radiologiczne do „kierowania” wiązki mogą wpływać na działanie generatora OPTIMIZER Smart IPG.

Radioterapia może wywoływać szerokie spektrum skutków, od przejściowych zakłóceń po trwałe uszkodzenia. Dlatego zaleca się miejscowe ekranowanie generatora OPTIMIZER Smart IPG przed promieniowaniem na czas radioterapii. W trakcie i po radioterapii należy monitorować działanie generatora IPG. Jeśli napromieniana ma być tkanka w sąsiedztwie implantu, wskazane może być przeniesienie generatora IPG w inne miejsce.

5.7 Magnetyczny rezonans jądrowy (NMR), obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego (MRI)

Generator OPTIMIZER Smart IPG jest warunkowo bezpieczny w badaniach metodą rezonansu magnetycznego (MR) i pacjenci z tym urządzeniem mogą być bezpiecznie skanowani w aparatach do obrazowania metodą rezonansu magnetycznego (MRI), **jeśli spełnione są wszystkie wymagania dotyczące implantowanych elementów i przebiegu skanowania.**

System OPTIMIZER Smart CCM jest warunkowo bezpieczny w badaniach MR składa się z generatora OPTIMIZER Smart IPG i warunkowo bezpiecznych w badaniach MR elektrod **odpowiednich do podawania sygnałów CCM, dla których to elektrod określono warunki bezpiecznego używania** w środowisku MRI z polem o natężeniu 1,5 T.

OSTRZEŻENIE: Skanowanie w innych warunkach może spowodować ciężkie obrażenia ciała lub zgon pacjenta bądź nieprawidłowe działanie urządzenia.

Szczegółowe informacje o bezpieczeństwie badań MRI i wymaganych warunkach używania zawiera ulotka na temat bezpieczeństwa badań MRI dostarczana w opakowaniu z generatorem IPG oraz dostępna w serwisie WWW firmy w sekcji Technical Documentation (Dokumentacja techniczna).

5.8 Litotrypsja

Ostrzeżenie: Bezpośrednia ekspozycja generatora OPTIMIZER Smart IPG na fale uderzeniowe może spowodować uszkodzenie urządzenia. Obecność implantowanego urządzenia poza drogą fali uderzeniowej nie stanowi jednoznacznego przeciwwskazania do litotrypsji. Wcześniejsze zaprogramowanie generatora OPTIMIZER Smart IPG do pracy w trybie Standby (Oczekiwanie) (OOO) zmniejsza ryzyko wystąpienia niepożądanych skutków. W trakcie zabiegu należy monitorować tętno obwodowe pacjenta. Bezpośrednio po zabiegu należy sprawdzić, czy generator OPTIMIZER Smart IPG działa prawidłowo. W przypadku stwierdzenia, że urządzenie przeszło w tryb „DOWN” (DEZAKTYWACJA), konieczne jest zresetowanie go.

5.9 Ultradźwięki terapeutyczne

Ostrzeżenie: Bezpośrednia ekspozycja generatora OPTIMIZER Smart IPG na ultradźwięki terapeutyczne może spowodować uszkodzenie urządzenia. Ponadto nieoczekiwane zogniskowanie wiązki ultradźwięków może wyrządzić szkodę pacjentowi.

Ultradźwięki terapeutyczne mogą być stosowane, pod warunkiem że implant będzie znajdował się z dala od pola poddawanego działaniu ultradźwięków i nie będzie żadnych wątpliwości, że znajduje się poza tym polem. Wcześniejsze zaprogramowanie generatora OPTIMIZER Smart IPG do pracy w trybie Standby (Oczekiwanie) (OOO) zmniejsza ryzyko wystąpienia niepożądanych skutków. W trakcie zabiegu należy monitorować tętno obwodowe pacjenta. Bezpośrednio po zabiegu należy sprawdzić, czy generator OPTIMIZER Smart IPG działa prawidłowo. W przypadku stwierdzenia, że urządzenie przeszło w tryb „DOWN” (DEZAKTYWACJA), konieczne jest zresetowanie go.

5.10 Przekrónna elektrostymulacja nerwów (TENS)

Stymulacja TENS jest zasadniczo przeciwwskazana u pacjentów z implantowanymi urządzeniami elektrycznymi. Wysokonapięciowe impulsy podawane do ciała przez aparat TENS mogą zakłócać działanie generatora OPTIMIZER Smart IPG.

Jeśli aparat TENS mimo to będzie używany, bieguny TENS muszą być przyłączone jak najdalej od generatora OPTIMIZER Smart IPG i jego elektrod. Ponadto bieguny TENS powinny być umieszczone jak najbliżej siebie, aby droga przepływu prądu była jak najkrótsza. W trakcie stymulacji TENS należy ściśle monitorować tętno obwodowe pacjenta. Wcześniejsze zaprogramowanie generatora OPTIMIZER Smart IPG do pracy w trybie Standby (Oczekiwanie) (OOO) zmniejsza ryzyko wystąpienia niepożądanych skutków.

5.11 Urządzenia AGD

Domowe i profesjonalne kuchenki mikrofalowe nie wpływają na działanie generatora OPTIMIZER Smart IPG, pod warunkiem że są sprawne technicznie i używane zgodnie z przeznaczeniem. Nawet energia mikrofalowa z poważnie uszkodzonej kuchenki mikrofalowej kierowana bezpośrednio na generator IPG nie uszkodzi urządzenia, choć może wpłynąć na funkcję wykrywania, a w konsekwencji na podawanie sygnałów CCM™.

Mimo to pacjentów z implantowanym generatorem OPTIMIZER Smart IPG należy poinstruować, aby nie używali ani nie zbliżali się do pieców indukcyjnych, ponieważ mogłyby to spowodować zakłócenia.

Pacjentów z implantowanym generatorem OPTIMIZER Smart IPG należy poinformować, że niektóre golarki elektryczne, elektronarzędzia i elektryczne układy zapłonowe, w tym układy zapłonowe benzynowych silników spalinowych, mogą powodować zakłócenia. Zasadniczo pacjenci z implantowanym generatorem OPTIMIZER Smart IPG mogą używać benzynowych silników spalinowych, pod warunkiem że pokrywy, osłony i inne elementy ekranujące silnik nie zostały zdemontowane.

5.12 Bramki antykradzieżowe w sklepach/skanery bezpieczeństwa na lotniskach

Niektóre rodzaje systemów antykradzieżowych, takich jak bramki instalowane przy wejściach/wyjściach sklepów, bibliotek i innych obiektów, a także lotniskowe systemy bezpieczeństwa mogą zakłócać działanie generatora OPTIMIZER Smart IPG. Takie zakłócenia najczęściej powodują blokowanie podawania sygnałów CCM™. Pacjentów należy instruować, aby przechodzili przez takie systemy w zwykłym tempie, tj. nie zwalniali podczas przechodzenia. Przed przejściem przez lotniskową kontrolę bezpieczeństwa pacjent powinien poinformować ochronę, że ma implantowane urządzenie, i okazać swoją kartę identyfikacyjną implantu.

5.13 Maszyny przemysłowe

Linie energetyczne wysokiego napięcia, spawarki elektryczne i łukowe, elektryczne piece do wytapiania i generatory energii elektrycznej mogą zakłócać działanie generatora OPTIMIZER Smart IPG. Dlatego należy brać pod uwagę natężenia i charakterystyki modulacji wszelkich pól elektromagnetycznych, na które pacjent jest narażony w miejscu pracy lub ze względu na swój tryb życia. Pacjentów należy wprost ostrzec o tych zagrożeniach lub przeprogramować generator OPTIMIZER Smart IPG w taki sposób, aby był na nie jak najmniej podatny.

5.14 Urządzenia nadawcze

Urządzenia komunikacyjne (w tym krótkofalówki amatorskie, nadajniki mikrofalowe i CB radio ze wzmacniaczami mocy) oraz nadajniki radarów mogą zakłócać działanie generatora OPTIMIZER Smart IPG. Dlatego należy brać pod uwagę natężenia i charakterystyki modulacji wszelkich pól elektromagnetycznych, na które pacjent jest narażony w miejscu pracy lub ze względu na swój tryb życia. Pacjentów należy wprost ostrzec o tych zagrożeniach lub przeprogramować generator OPTIMIZER Smart IPG w taki sposób, aby był na nie jak najmniej podatny.

5.15 Telefony komórkowe i mobilne

Telefony komórkowe i inne telefony mobilne mogą wpływać na działanie generatora OPTIMIZER Smart IPG. Wpływ ten może wynikać z emisji przez telefon fal o częstotliwościach radiowych lub z obecności magnesu w głośniku telefonu. Do potencjalnych skutków należy blokowanie lub nieprawidłowości w podawaniu sygnałów CCM™, jeśli telefon będzie znajdował się bardzo blisko (w odległości mniejszej niż 25 cm / 10 cali) od generatora OPTIMIZER Smart IPG i odpowiednich elektrod. Z uwagi na różnorodność konstrukcji telefonów mobilnych i znaczące różnice fizjologiczne między pacjentami nie jest możliwe sformułowanie powszechnie obowiązujących zaleceń.

Ogólną wytyczną dla pacjentów z implantowanym generatorem OPTIMIZER Smart IPG, którzy chcieliby korzystać z telefonu mobilnego, jest trzymanie telefonu przy uchu po stronie ciała przeciwnej do miejsca implantacji. Pacjent nie powinien nosić telefonu w kieszeni na piersi ani na pasku w odległości mniejszej niż 25 cm (10 cali) od implantowanego generatora IPG, ponieważ niektóre telefony emitują sygnały zawsze, gdy są włączone (także wtedy, gdy nie są używane).

W porównaniu z mniejszymi telefonami komórkowymi telefony przenośne (w torbie) i mobilne (montowane na stałe w samochodzie lub na łodzi) z reguły charakteryzują się wyższą mocą nadawania. W przypadku telefonów o wyższej mocy nadawania zaleca się utrzymywanie odległości co najmniej 50 cm (20 cali) między anteną a implantowanym generatorem IPG.

6. MOŻLIWE SKUTKI NIEPOŻĄDANE

Poniżej wymieniono przykładowe skutki niepożądane, które mogą wystąpić w wyniku zabiegu chirurgicznego. Lista jest uszeregowana według istotności klinicznej:

1. Zgon
2. Arytmie (bradyarytmie lub tachyarytmie, w tym migotanie)
3. Udar lub przejściowy atak niedokrwienny
4. Niewydolność oddechowa/wentylacyjna
5. Perforacja prawego przedsionka/prawej komory
6. Krwotok
7. Zakażenie
8. Wysiłek opłucnowy lub osierdziowy
9. Odma opłucnowa

Poniżej wymieniono przykłady dodatkowych skutków niepożądanych, które mogą wystąpić jako wtórne efekty podania sygnału CCM™. Lista jest uszeregowana według istotności klinicznej:

1. Nieprawidłowa czynność serca
2. Tachyarytmie przedsionkowe i komorowe
3. Bradyarytmie przedsionkowe i komorowe
4. Pogłębienie niewydolności serca
5. Uszkodzenie tkanki mięśnia sercowego
6. Ból w klatce piersiowej

7. IMPLANTACJA URZĄDZENIA

7.1 Zagadnienia ogólne

Z reguły generator OPTIMIZER Smart IPG jest implantowany po prawej stronie klatki piersiowej. Dostęp przez żyłę podobojczykową jest bardziej korzystny niż dostęp przez żyłę pachową lub głowową, ponieważ konieczne jest wprowadzenie łącznie dwóch elektrod wewnątrzsercowych. Opcjonalną elektrodę przedsionkową można umieścić w uszku prawego przedsionka (RAA). Dwie implantowane elektrody komorowe służą do podawania sygnałów CCM™. Preferowanym umiejscowieniem jednej z nich jest przód, a drugiej — tył przegrody, na wysokości odpowiadającej mniej więcej połowie odległości między podstawą a koniuszkiem. Umieszczenie obu elektrod z przodu lub obu z tyłu przegrody jest akceptowalną alternatywą, pod warunkiem że odległość między

elektrodami będzie wynosić co najmniej 2 cm. U pacjentów z implantowanym kardiowerterem-defibrylatorem (ICD) należy zapewnić odpowiednią odległość między elektrodami CCM™ a elektrodą urządzenia ICD.

Ostrzeżenie: Należy prawidłowo umieścić elektrody, aby nie doszło do ich zmiążdżenia pod obojczykiem. Po zabiegu implantacji należy ściśle monitorować pacjenta.

Ostrzeżenie: Umieszczając elektrody, należy zachować ostrożność, aby nie doszło do napuchnięcia czopu steroidowego lub powstania skrzepu, co mogłoby uniemożliwić wycofanie części korkociągowej.

Ostrzeżenie: Ważne jest unikanie długotrwałego manipulowania elektrodami i cewnikami w układzie żylnym ze względu na ryzyko zakrzepicy żył.

Ostrzeżenie: Podczas implantacji należy zachować szczególną ostrożność przy manipulowaniu elektrodami i cewnikami, aby nie doszło do perforacji ściany prawej komory. Po implantacji należy wykonać zdjęcia rentgenowskie, badanie echokardiograficzne i odczytać dane z urządzenia, co pozwoli wykryć ewentualne perforacje bezobjawowe.

Ostrzeżenie: **Aby nie doszło do urazu naczynia i krwotoku, należy zachowywać szczególną ostrożność podczas wprowadzania cewników i elektrod do tętnic i żył.**

7.2 Otwieranie sterylnych opakowań z elektrodami

Przed otwarciem opakowań z elektrodami przeznaczonymi do implantacji należy dokładnie skontrolować wzrokowo te opakowania. Należy postępować zgodnie z instrukcjami producenta elektrod. O ile producent elektrod nie przedstawił innych wskazań, należy z każdym sterylnym opakowaniem postępować w następujący sposób:

- Otworzyć pudełko do składowania poza polem sterylnym i wyjąć uformowaną tacę z materiału TYVEK/PET.
- Ciągnąc za przeznaczony do tego języczek, oderwać materiał TYVEK od zewnątrznej uformowanej tacy z tworzywa PET, uważając, by nie dotknąć wewnętrznego sterylnego opakowania.
- Ściśle przestrzegając zasad zachowania sterylności, otworzyć wewnętrzne sterylne opakowanie blistrowe i udostępnić je instrumentariuszce. Wewnętrzny pojemnik z materiału TYVEK/PET można wyciągnąć z zewnętrznej tacy za pomocą kleszczyków, chwytając go we wgłębieniu obok uformowanego języczka.
- Oderwać wewnętrzną osłonę, zaczynając od strony przeznaczonego do tego języczka.
- Wyjąć elektrodę z wewnętrznego opakowania i umieścić na sterylnej powierzchni wolnej od włókien i kłaczek.

7.3 Otwieranie sterylnego opakowania z urządzeniem OPTIMIZER Smart

Generator OPTIMIZER Smart IPG jest dostarczany w pudełku do składowania zawierającym zestaw dokumentacji i sterylne opakowania sterylizowane gazowo, tlenkiem etylenu. Sterylne opakowanie składa się z zewnętrznego opakowania blistrowego z materiału TYVEK/PET zawierającego wewnętrzny blister z materiału TYVEK/PET. Wzrokowo sprawdzić opakowanie przed otwarciem go w celu wykonania implantacji. Jeśli opakowanie lub szczelne zamknięcie jest uszkodzone, należy skontaktować się z przedstawicielem firmy Impulse Dynamics. Wewnętrzne opakowanie blistrowe zawiera:

- jeden (1) generator OPTIMIZER Smart IPG;
- jeden (1) imbusowy klucz dynamometryczny o rozmiarze 2 (77,68 mNm = 11 uncja-cal);
- jedną (1) zaślepkę otworu.

Otworzyć pudełko do składowania poza polem sterylnym i wyjąć uformowaną wkładkę z materiału TYVEK/PET. Aby otworzyć sterylne opakowanie:

- Zaczynając od strony przeznaczonego do tego języczka, oderwać materiał TYVEK od zewnętrznej uformowanej wkładki z tworzywa PET, uważając, by nie dotknąć wewnętrznego sterylnego opakowania.
- Ścisłe przestrzegając zasad zachowania sterylności, udostępnić instrumentariuszce wewnętrzne sterylne opakowanie blistrowe. Wewnętrzny pojemnik z tworzywa TYVEK/PET można wyciągnąć z zewnętrznej tacy za pomocą kleszczyków wsuniętych do zagłębienia obok uformowanego języczka.
- Oderwać wewnętrzną osłonę, zaczynając od strony przeznaczonego do tego języczka.
- Wyjąć generator OPTIMIZER Smart IPG i akcesoria.

7.4 Weryfikowanie umiejscowienia elektrod

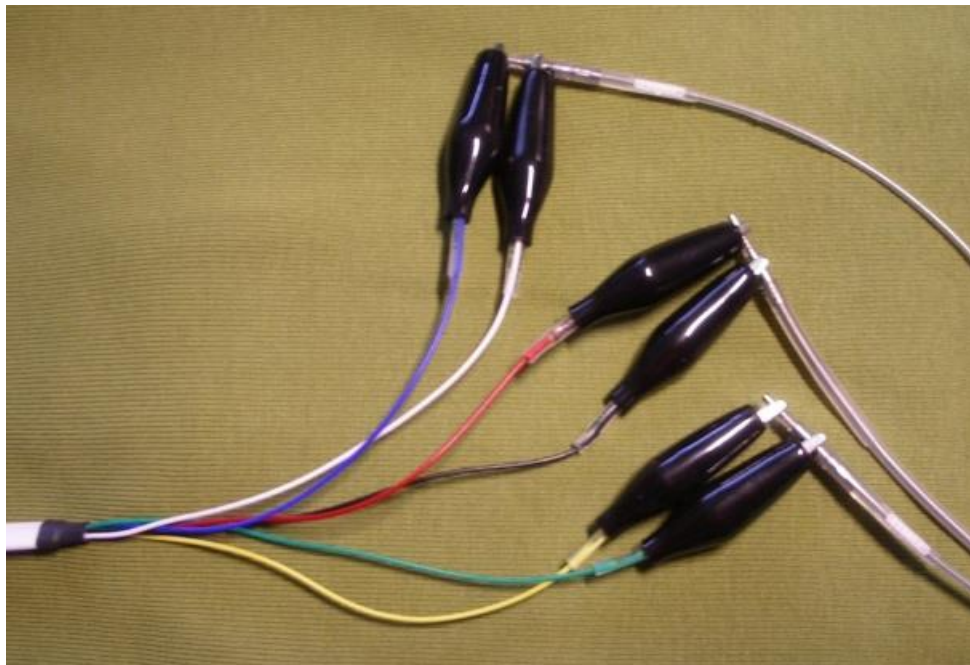
Uwaga: Łopatką systemu programatora OMNI II Programmer (z oprogramowaniem OMNI Smart Software) nie jest sterylna i nie można jej sterylizować. Łopatkę programatora przed umieszczeniem w polu sterylnym należy włożyć do sterylnej osłonki.

Przyłożyć łopatkę programatora nad generatorem IPG. Poprosić osobę obsługującą programator (poza polem sterylnym) o zmierzenie impedancji elektrod i upewnienie się, że są one prawidłowe.

Uwaga: Każda istotna zmiana impedancji elektrody wykryta na późniejszych wizytach kontrolnych może być oznaką przemieszczenia elektrody lub świadczyć o innym problemie, który wymaga dalszego zbadania.

7.4.1 Weryfikacja za pomocą przedłużacza elektrod i testera OPTIMIZER

- Ściśle przestrzegając zasad zachowania sterylności, otworzyć sterylne opakowanie przedłużacza elektrod i udostępnić je instrumentariuszce.
- Poprosić instrumentariuszkę / osobę w polu sterylnym o wręczenie szarej wtyczki LEMO technikowi asystującemu przy zabiegu poza polem sterylnym.
- Wtyczkę LEMO należy podłączyć do przewodu przejściowego IS-1 testera OPTIMIZER.
- Osoba w polu sterylnym powinna podłączyć krokodylki przedłużacza do implantowanych elektrod, zgodnie z następującą instrukcją:
 - Połączyć elektrodę implantowaną jako „prawokomorową” (RV) do krokodylków oznaczonych kolorem CZERWONYM (końcówka) i CZARNYM (pierścień).
 - Połączyć elektrodę implantowaną jako „wykrywanie lokalne” (LS) do krokodylków oznaczonych kolorem ŻÓŁTYM (końcówka) i ZIELONYM (pierścień).
 - Jeśli ma być używana elektroda przedsionkowa, połączyć elektrodę implantowaną jako „prawopredsionkowa” (RA) do krokodylków oznaczonych kolorem NIEBIESKIM (końcówka) i BIAŁYM (pierścień).



Rysunek 3: Krokodylki przedłużacza elektrod połączone z elektrodami

- Technik asystujący powinien teraz mieć możliwość pobrania danych z testera OPTIMIZER i widzieć markery wszystkich 2 (3) implantowanych elektrod.

Uwaga: Ostateczna decyzja o wyznaczeniu konkretnych elektrod jako elektrody RV i elektrody LS powinna zależeć od tego, która z elektrod wcześniej wykrywa sygnał z komory. Co do zasady elektroda RV powinna wykrywać sygnał z komory wcześniej niż elektroda LS.

- Poprosić osobę obsługującą programator (poza polem sterylnym) o przyłożenie łopatki programatora do testera OPTIMIZER i pobranie danych.
- Zmierzyć wartości wykrywania przez elektrody i upewnić się, że są odpowiednie.
- Regulować wartości wykrywania poszczególnych elektrod aż do uzyskania spójnej detekcji sygnałów elektrycznych serca, a następnie rozpocząć modulację kurczliwości serca przy obniżonej amplitudzie 5,0 V.
- Zmierzyć impedancje elektrod i upewnić się, że mieszczą się w oczekiwanych zakresach.

Uwaga: Każda istotna zmiana impedancji elektrod lub wartości wykrywania stwierdzona na późniejszych wizytach kontrolnych może być oznaką przemieszczenia elektrody lub świadczyć o innym problemie, który wymaga dalszego zbadania.

- Zapytać pacjenta, czy w jakikolwiek sposób odczuwa modulację kurczliwości przez tester OPTIMIZER. Jeśli pacjent nic nie czuje, zwiększyć amplitudę CCM™ do 7,5 V i powtórnie sprawdzić, czy pacjent czuje modulację.
- Jeśli pacjent zgłasza dyskomfort lub odczuwanie innych wrażeń, ustalić, która elektroda powoduje te wrażenia, wyłączając podawanie sygnałów CCM™ do kanału V. Jeśli to nie przyniesie skutku, z powrotem włączyć kanał V, a wyłączyć kanał LS. O ile to możliwe, należy zmienić położenie elektrody wywołującej odczuwalne wrażenia, tak aby możliwa była modulacja kurczliwości z maksymalną amplitudą.
- Po umieszczeniu elektrod można odłączyć od nich przedłużacz. Zamocować każdą elektrodę do odpowiedniej tulejki do przyszywania elektrody. Oczyszczyć przewód elektrody sterylnym roztworem soli przed zamocowaniem tulejki do przyszywania do elektrody. Zamocować tulejkę do przyszywania za pomocą dwóch niewchłaniających szwów i delikatnie zacisnąć — **nie zaciskać zbyt mocno**.

7.4.2 Weryfikacja bez użycia przedłużacza elektrod

Uwaga: Łopatka systemu programatora OMNI II Programmer (z oprogramowaniem OMNI Smart Software) nie jest sterylna i nie można jej sterylizować. Łopatkę programatora przed umieszczeniem w polu sterylnym należy włożyć do sterylnej osłonki.

- Podłączyć implantowane elektrody do generatora OPTIMIZER Smart IPG (szczegółowe informacje zawiera punkt 7.5).
- Przyłożyć łopatkę programatora nad generatorem IPG.
- Poprosić osobę obsługującą programator (poza polem sterylnym) o wykonanie czynności wymienionych poniżej.
 - Zmierzyć wartości wykrywania przez elektrody i upewnić się, że są odpowiednie.
 - Regulować wartości wykrywania poszczególnych elektrod aż do uzyskania spójnej detekcji sygnałów elektrycznych serca, a następnie rozpocząć modulację kurczliwości serca przy obniżonej amplitudzie 5,0 V.
 - Zmierzyć impedancje elektrod i upewnić się, że mieszczą się w oczekiwanych zakresach.

Uwaga: Każda istotna zmiana impedancji elektrod lub wartości wykrywania stwierdzona na późniejszych wizytach kontrolnych może być oznaką przemieszczenia elektrody lub świadczyć o innym problemie, który wymaga dalszego zbadania.

- Zapytać pacjenta, czy w jakikolwiek sposób odczuwa modulację kurczliwości przez tester OPTIMIZER. Jeśli pacjent nic nie czuje, zwiększyć amplitudę CCM™ do 7,5 V i powtórnie sprawdzić, czy pacjent czuje modulację.
- Jeśli pacjent zgłasza dyskomfort lub odczuwanie innych wrażeń, ustalić, która elektroda powoduje te wrażenia, wyłączając podawanie sygnałów CCM™ do kanału V. Jeśli to nie przyniesie skutku, z powrotem włączyć kanał V, a wyłączyć kanał LS. O ile to możliwe, należy zmienić położenie elektrody wywołującej odczuwalne wrażenia, tak aby możliwa była modulacja kurczliwości z maksymalną amplitudą.
- Po umieszczeniu elektrod przymocować każdą elektrodę do odpowiedniej tulejki do przyszywania elektrody. Oczyszczyć przewód elektrody sterylnym roztworem soli przed zamocowaniem tulejki do przyszywania do elektrody. Zamocować tulejkę do przyszywania za pomocą dwóch niewchłaniających szwów i delikatnie zacisnąć — **nie zaciskać zbyt mocno**.

7.5 Podłączanie implantowanych elektrod do generatora OPTIMIZER Smart IPG

Ważne zasady:

- Dokręcając lub luzując śruby dociskowe, należy zawsze wkładać końcówkę klucza dynamometrycznego do samego końca i równolegle do osi śruby. Nie wkładać klucza do śruby dociskowej pod kątem.
- Przed wsunięciem złącza elektrod IS-1-BI należy wzrokowo skontrolować, że żadna ze śrub dociskowych nie wystaje do wnęki w głowicy IPG (należy skorzystać ze schematu na generatorze IPG). Śruby, które wystają poza ścianę do wnęki głowicy należy wycofać, wykręcając je kluczem imbusowym w kierunku przeciwnym do ruchu wskazówek zegara. Wykręcić śrubę tylko na tyle, by jej końcówka nie znajdowała się już wewnątrz wnęki głowicy. Nie wykręcać śruby dociskowej całkowicie z bloku zacisków.
- W żadnych okolicznościach do otworu zacisku złącza generatora IPG nie wolno wprowadzać elementów innych niż złącza implantowalnych elektrod (lub zaślepki otworu).

Uwaga: Jeśli złącza są prawidłowo zamontowane, to maksymalna siła ciągnięcia, przy jakiej wtyki nie wysuną się z zacisków, wynosi co najmniej 10 N.

Wtyki elektrod należy oczyścić sterylną wodą destylowaną (jeśli używany był roztwór soli, wytrzeć wtyki do sucha gąbką chirurgiczną) i wsunąć każdy wtyk do samego końca do odpowiedniego zacisku złącza generatora IPG. Należy wziąć pod uwagę fakt, że końce męskie wtyków elektrody wsuwa się poza zaciski na końcówkach elektrod.

Uwaga: Przed dokręceniem śrub dociskowych należy upewnić się, że wtyk złącza każdej elektrody jest wsunięty do końca do odpowiedniego zacisku złącza generatora OPTIMIZER Smart IPG.

Dokręcić śruby dociskowe, używając sterylnego imbusowego klucza dynamometrycznego o rozmiarze 2 dostarczonego w opakowaniu razem z generatorem IPG. Obracać klucz dynamometryczny zgodnie z ruchem wskazówek zegara, dopóki nie będzie słyszalne/wyczuwalne wyraźne kliknięcie. Ten mechanizm zapobiega zbyt mocnemu dokręcaniu śrub dociskowych. Ostrożnie pociągnąć za odciaźnik każdej elektrody, aby upewnić się, że elektrody są pewnie zamocowane w zaciskach. Na koniec dokręcić śruby dociskowe zapewniające kontakt między pierścieniami wtyków a odpowiednimi częściami bloku zacisków.

Uwaga: Jeśli elektroda przedsionkowa nie będzie używana z generatorem OPTIMIZER Smart IPG, wsunąć zaślepkę otworu dostarczoną w opakowaniu razem z generatorem OPTIMIZER Smart IPG do otworu „A” generatora IPG i delikatnie dokręcić tylko śrubę dociskową pierścienia. Wystający odcinek zaślepki otworu można skrócić, ale zaleca się pozostawienie co najmniej 1 cm wystającego z generatora IPG, aby w przyszłości możliwe było wyjęcie zaślepki, jeśli pojawi się potrzeba podłączenia elektrody do wykrywania przedsionkowego.

Ostrzeżenie: NIE NALEŻY dokręcać śruby dociskowej końcówki, ponieważ mogłoby to spowodować uszkodzenie zaślepki otworu!

Uwaga: Do zaślepienia otworu na odprowadzenie przedsiionkowe w generatorze OPTIMIZER Smart IPG można użyć dowolnej dopuszczonej do obrotu zaślepki otworu złącza dwubiegunowego IS-1.

7.6 Preparowanie łoży na generator IPG

Preferowaną metodą wytworzenia łoży jest preparowanie na tępo bezpośrednio na powierzchni powięzi. Łoża powinna być na tyle duża, by pomieścić generator IPG i ewentualne pętle naddatków elektrod.

Uwaga: Podczas preparowania tkanek w celu wytworzenia łoży należy pamiętać, że ładowanie jest możliwe tylko wtedy, gdy odległość między łopatką ładującą a generatorem OPTIMIZER Smart IPG nie przekracza 4 cm (1,5 cala).

7.7 Wkładanie generatora OPTIMIZER Smart IPG i zamykanie łoży

Wsunąć generator OPTIMIZER Smart IPG do łoży podskórnej. Mimo że ładowanie i pobieranie danych z generatora OPTIMIZER Smart IPG jest możliwe niezależnie od jego orientacji, preferowana jest orientacja z literami zwróconymi do przodu; zapewnia ona najlepsze połączenie między uzwojeniem ładującym w głowicy a ładowarką OPTIMIZER Mini Charger.

Zalecana maksymalna głębokość implantacji, przy której pobieranie danych i ładowanie będzie przebiegać prawidłowo, nie przekracza 2,5 cm. Zwinąć nadmiar elektrody i umieścić te zwoje wokół generatora IPG lub w łoży za urządzeniem. W miejscu wyjścia elektrod z zacisków złącza generatora IPG elektrody powinny tworzyć najwyżej łagodny łuk, nie powinny być naciągnięte ani naprężone. Przymocować generator IPG do powięzi za pomocą szwu niewchłanialnego i zamknąć łożę.

Po implantacji urządzenia należy wykonać zdjęcia rentgenowskie, aby wykluczyć odmě opłucnową, nawet przy braku objawów. Ponadto należy zweryfikować poprawność działania urządzenia, pobierając z niego dane; w ten sposób można również wykryć przemieszczenie elektrod. Następnie pacjent powinien mieć zapewnioną standardową opiekę pooperacyjną przez co najmniej 24 godziny przed wypisem. Należy do minimum ograniczać stosowanie znieczulających środków narkotycznych.

Uwaga: Jeśli pacjent ma również implantowany kardiowerter-defibrylator (ICD), należy przetestować interakcje między współistniejącymi urządzeniami (patrz Dodatek III).

8. EKSPLANTACJA / WYMIANA URZĄDZENIA

Podczas otwierania łoży z generatorem IPG należy zachować szczególną ostrożność, aby nie uszkodzić elektrod implantowanych razem z generatorem OPTIMIZER Smart IPG. Po wyjęciu generatora IPG z łoży można poluzować śruby dociskowe za pomocą sterylnej klucza imbusowego o rozmiarze 2. Trzymając generator IPG w jednej dłoni, chwytać silikonowe złącza poszczególnych elektrod między kciuk a palec wskazujący. Wyciągnąć złącza elektrod z zacisków, ostrożnie przykładając stałą siłę ciągnącą. Niekiedy wyciąganie wtyków jest łatwiejsze, jeśli chwyta się je przez sterylny tampon. Nigdy nie wolno ciągnąć za przewód elektrody, ponieważ mogłoby to spowodować uszkodzenie mechaniczne i nieprawidłowe działanie elektrody.

Uwaga:

- Dokręcając lub luzując śrubę dociskową, należy zawsze wkładać końcówkę klucza dynamometrycznego do samego końca i równolegle do osi śruby. Nie wkładać klucza do śruby dociskowej pod kątem.
- Przed wsunięciem złącza elektrod IS-1-BI należy wzrokowo skontrolować, że żadna ze śrub dociskowych nie wystaje do wnętrza w głowicy IPG. Śruby, które wystają poza ścianę do wnętrza głowicy należy wycofać, wykręcając je kluczem imbusowym w kierunku przeciwnym do ruchu wskazówek zegara. Wykręcić śrubę tylko na tyle, by jej końcówka nie znajdowała się już wewnątrz wnętrza głowicy. Nie wykręcać śruby dociskowej całkowicie z bloku zacisków.

Wtyki elektrod należy oczyścić sterylną wodą destylowaną (jeśli używany był roztwór soli, wytrzeć wtyki do sucha gąbką chirurgiczną) i wsunąć wtyk do samego końca do odpowiedniego zacisku złącza generatora OPTIMIZER Smart IPG. Należy wziąć pod uwagę fakt, że końcówki wtyków elektrody wsuwa się poza odpowiednie zaciski na końcówkach elektrod. Dokręcić śruby dociskowe, używając sterylnego klucza dynamometrycznego o rozmiarze 2 dostarczonego w opakowaniu systemu OPTIMIZER Smart. Obracać klucz imbusowy w kierunku zgodnym z ruchem wskazówek zegara, dopóki nie będzie wyraźnie słyszalne i wyczuwalne kliknięcie ogranicznika momentu obrotowego na śrubie dociskowej. Ostrożnie pociągnąć za odciążnik każdej elektrody, aby upewnić się, że elektrody są pewnie zamocowane w zaciskach. Na koniec dokręcić śruby dociskowe zapewniające kontakt między pierścieniami wtyków a odpowiednimi częściami bloku zacisków.

Wymieniając generator OPTIMIZER Smart IPG, należy koniecznie wzrokowo sprawdzić, czy izolacje elektrod są nienaruszone. Podczas wymiany należy także za pomocą analizatora systemu stymulacyjnego (PSA) sprawdzić impedancje i progi wykrywania.

Jeśli generator OPTIMIZER Smart IPG jest eksplantowany bez zamiaru wymiany, pozostawione implantowane elektrody należy zaślepić po ich odłączeniu od generatora IPG.

Wszystkie eksplantowane generatory OPTIMIZER Smart IPG należy zwracać do firmy Impulse Dynamics, gdzie zostaną poddane testom i analizom mogącym dostarczyć cennych informacji przydatnych w doskonaleniu jakości i niezawodności urządzenia.

Ostrzeżenie: Nigdy nie wolno spopielać generatora OPTIMIZER Smart IPG. Generator IPG musi zostać eksplantowany przed kremacją ciała zmarłego pacjenta.

Ostrzeżenie: Części implantowalnych nie wolno używać powtórnie, jeśli wcześniej były implantowane innemu pacjentowi.

9. OPTIMIZER SMART IPG: FUNKCJE I OPCJE PROGRAMOWANIA

9.1 Tryby działania

Implantowalny generator OPTIMIZER Smart IPG może działać w jednym z trzech trybów:

- Standby (Oczekiwanie) (OOO): urządzenie jest w stanie oczekiwania; nie wykrywa żadnych zdarzeń i nie podaje żadnych serii sygnałów CCM™.
- Active (Aktywność) ODO-LS-CCM: urządzenie wykrywa zdarzenia przedsionkowe, komorowe i lokalne oraz może podawać sygnały CCM™.
- Active (Aktywność) OVO-LS-CCM: urządzenie wykrywa zdarzenia komorowe i lokalne oraz może podawać sygnały CCM™ bez konieczności detekcji zdarzeń przedsionkowych.

9.2 Wyłączenie terapii CCM

W pewnych warunkach, które opisano poniżej, generator OPTIMIZER Smart IPG przechodzi w specjalny stan „Off” (Wyłączenie):

- **Permanent Off** (Wyłączenie na stałe): w tym stanie generator OPTIMIZER Smart IPG nie podaje sygnałów CCM™, ale wykrywa i klasyfikuje zdarzenia sercowe. Wyjście z tego stanu możliwe jest tylko poprzez przeprogramowanie generatora OPTIMIZER Smart IPG za pomocą aplikacji programatora OMNI Smart Programmer pod nadzorem lekarza. Pacjent lub lekarz może wymusić przejście generatora OPTIMIZER Smart IPG w stan **Permanent Off** (Wyłączenie na stałe) poprzez umieszczenie magnesu nad miejscem implantacji generatora OPTIMIZER Smart IPG i utrzymywanie go blisko urządzenia przez co najmniej dwa cykle pracy serca (2–3 sekundy).

Uwaga: Po oddaleniu magnesu od miejsca implantacji urządzenie pozostaje w stanie **Permanent Off** (Wyłączenie na stałe).

- **DOWN** (DEZAKTYWACJA): w tym stanie generator OPTIMIZER Smart IPG nie podaje sygnałów CCM™ i może nie wykrywać zdarzeń sercowych. Wyjście z tego stanu jest możliwe wyłącznie przez zresetowanie generatora OPTIMIZER Smart IPG za pomocą aplikacji programatora OMNI Smart Programmer pod nadzorem lekarza. W mało prawdopodobnym przypadku nieprawidłowego działania obwodów logicznych systemu generator OPTIMIZER Smart IPG automatycznie przejdzie w stan „**DOWN**” (DEZAKTYWACJA).

9.3 Wykrywanie przedsionkowe/komorowe

Za pośrednictwem elektrod implantowanych w sercu generator OPTIMIZER Smart IPG może wykrywać i analizować aktywność serca przejawiającą się wytwarzaniem przez nie sygnałów elektrycznych, na przykład zdarzenia depolaryzacji, które zachodzą w trakcie cyklu pracy serca. Obwód sterujący i obwód generujący sygnał w generatorze OPTIMIZER Smart IPG są zaprogramowane w taki sposób, że odbierają sygnały wykrywane przez bieguny, a obwód wykrywający na podstawie wykrytego sygnału analizuje jego charakterystykę (w tym, na przykład, amplitudę i przebieg w czasie). Obwody określają także, czy powinien zostać podany sygnał CCM™, a jeśli tak, to w którym momencie.

Uwaga: Ustawienia parametrów dotyczących przedsionka (A) są aktywne tylko wtedy, gdy generator OPTIMIZER Smart IPG działa w trybie Active (Aktywność) ODO-LS-CCM.

9.3.1 Elektrody wykrywające zdarzenia przedsionkowe/komorowe

Zdarzenia w prawym sercu są wykrywane przez dwie elektrody wykrywające:

- **A lead** (Elektroda A): znajduje się w prawym przedsionku (A)
- **V lead** (Elektroda V): znajduje się w prawej komorze (V)

9.3.2 Parametry wykrywania przedsionkowego/komorowego

Biegunowość i czułość przedsionkowa i komorowa to parametry określające sposób wykrywania zdarzeń w prawym sercu.

- **Sensitivity** (Czułość): Za pomocą aplikacji programatora OMNI Smart Programmer czułość przedsionkową można ustawić na dowolną z 13 wartości z przedziału od 0,1 mV do 5,0 mV, a czułość komorową na dowolną z 18 wartości z przedziału od 0,1 mV do 10,0 mV.

Uwaga: Gdy generator OPTIMIZER Smart IPG działa w trybie Active (Aktywność) OVO-LS-CCM, minimalna dozwolona czułość komorowa wynosi 1,0 mV.

- **Polarity** (Biegunowość): Generator OPTIMIZER Smart IPG oferuje następujące opcje konfigurowania wykrywania przedsionkowego i komorowego:
 - **Bipolar** (Dwubiegunowe): Wykrywany jest sygnał między „końcówką” (biegunem dystalnym) a „pierścieniem” (biegunem proksymalnym) elektrody dwubiegunowej.
 - **Unipolar** (Jednobiegunowe): Wykrywany jest sygnał między końcówką elektrody (biegunem dystalnym) a obudową generatora OPTIMIZER Smart IPG.

9.3.3 Okres refrakcji

Okres refrakcji to przedział czasu, w którym generator OPTIMIZER Smart IPG nie wykrywa zdarzeń wejściowych. Okres refrakcji ma zastosowanie w odniesieniu do wykrywania zdarzeń w prawym sercu:

- **Refractory** (Refrakcja): Sygnały wykrywane przez ten czas po zdarzeniu przedsionkowym lub komorowym nie są rejestrowane jako zdarzenia przedsionkowe ani komorowe. Za pomocą aplikacji programatora OMNI Smart Programmer okres refrakcji przedsionkowo-komorowej można ustawić na wartość z przedziału od 148 ms do 453 ms z krokiem co 8 ms.

9.4 Opcje podawania sygnału CCM™

Implantowalny generator OPTIMIZER Smart IPG oferuje trzy opcje sterujące czasem podawania sygnałów CCM™:

- **CCM OFF** (Wyłączenie terapii CCM): Sygnał CCM™ nie jest podawany.
- **Timed** (W zadanych godzinach): Urządzenie jest zaprogramowane w taki sposób, że prowadzi modulację kurczliwości serca od godziny rozpoczęcia (domyślnie: 0:00) do godziny zakończenia (domyślnie: 23:59) przez okresy włączenia (domyślnie: 1 godzina), po których następują okresy wyłączenia (domyślnie: 2 godziny 25 min). Przy ustawieniach domyślnych modulacja kurczliwości serca jest prowadzona przez 7 godzin na dobę.

Uwaga: Po każdym ładowaniu rozpoczyna się faza włączenia. Następnie o północy wznawiany jest zwykły program czasowy.

- **Continuous** (Ciągłe): Ciągłe podawanie sygnału CCM™ (stosowane wyłącznie do testowania)

9.5 Podawanie sygnałów CCM™

W tym punkcie wyjaśniono, w jaki sposób implantowalny generator OPTIMIZER Smart IPG podaje sygnały CCM™ do serca.

9.5.1 Kanały

Sygnały CCM™ mogą być podawane przez jeden z następujących kanałów lub przez ich kombinację:

- **V lead** (Elektroda V)
- **LS lead** (Elektroda LS)

9.5.2 Parametry sygnału CCM™

Sygnał CCM™ jest serią złożoną z zaprogramowanej liczby następujących po sobie impulsów, z których każdy ma dwie fazy o przeciwnej polaryzacji i zaprogramowanym czasie trwania.

- **Number of Pulses** (Liczba impulsów): Za pomocą aplikacji programatora OMNI Smart Programmer można ustawić liczbę impulsów równą 1, 2 albo 3.
- **Delay** (Opóźnienie): Podawanie sygnału CCM™ jest wyzwalane przez zdarzenie aktywności lokalnej. Opóźnienie (interwał sprzężenia) jest czasem, jaki upływa między zboczem narastającym wyzwalającego wykrycia lokalnego a rozpoczęciem podawania serii impulsów CCM™. Za pomocą aplikacji programatora OMNI Smart Programmer opóźnienie można ustawić na wartość z przedziału od 3 ms do 140 ms z krokiem co 1 ms.

Uwaga: Gdy generator OPTIMIZER Smart IPG działa w trybie Active (Aktywność) OVO-LS-CCM, maksymalna dozwolona wartość tego parametru wynosi 45 ms.

- **Amplitude** (Amplituda): Jest to początkowe napięcie sygnału CCM™. Za pomocą aplikacji programatora OMNI Smart Programmer amplitudę można ustawić na wartość z przedziału od 4,0 V do 7,5 V z krokiem co 0,5 V.
- **Phase Duration** (Czas trwania faz): Czas trwania faz impulsów składających się na sygnał CCM™ można za pomocą aplikacji programatora OMNI Smart Programmer ustawić na jedną z 4 wartości z przedziału od 5,14 ms do 6,60 ms. Czas trwania obu faz jest automatycznie ustawiany na identyczny.
- **Phase Polarity** (Polaryzacja faz): Polaryzacja faz impulsów składających się na sygnał CCM™ można za pomocą aplikacji programatora OMNI Smart Programmer ustawić na „Positive” (Dodatnia) albo „Negative” (Ujemna). Ustawienie polaryzacji FAZY 1 na określoną wartość powoduje automatyczne ustawienie polaryzacji FAZY 2 na wartość przeciwną.

9.5.3 Faza równoważąca

Podawanie każdej serii impulsów CCM™ kończy się fazą równoważącą, która służy do ostatecznej depolaryzacji styku bieguna z tkanką. Równoważenie odbywa się poprzez zwarcie kanałów używanych do podawania sygnału CCM™ na okres 40 ms.

9.5.4 Interakcje między parametrami

Aby nie dochodziło do fałszywej detekcji zdarzeń, sygnał CCM™ musi być podany w całości w okresie refrakcji prawego przedsionka i prawej komory. Przed końcem tych okresów refrakcji aktywowane jest trwające 86 ms okno detekcji zakłóceń zewnętrznych. Dlatego podawanie sygnału CCM™ musi zakończyć się przed otwarciem okna detekcji zakłóceń. Warunek ten jest spełniony dzięki zastosowaniu następującego ograniczenia:

- *Suma wartości Alert Start (Początek czujności), Alert Width (Szerokość okna czujności), CCM Delay (Opóźnienie CCM) i CCM Train Total Duration (Łączny czas trwania serii CCM) musi być mniejsza od niższej z następujących wartości: okres refrakcji prawego przedsionka, okres refrakcji lewego przedsionka minus 86 ms.*

Jeśli sygnał CCM™ jest podawany przez kanał V, faza równoważąca również musi zakończyć się przed rozpoczęciem okna detekcji zakłóceń. Gwarantuje to zastosowanie następującego ograniczenia:

- *Jeśli sygnał CCM™ jest podawany przez kanał V, suma wartości Alert Start (Początek czujności), Alert Width (Szerokość okna czujności), CCM Delay (Opóźnienie CCM), CCM™ Train Total Duration (Łączny czas trwania serii CCM™) i czasu trwania fazy równoważącej (40 ms) musi być mniejsza od niższej z następujących wartości: okres refrakcji prawego przedsionka, okres refrakcji lewego przedsionka minus 86 ms.*

Czas Alert Start (Początek czujności) jest wyznaczany względem zdarzenia prawokomorowego. Jeśli zatem wartość Alert Start (Początek czujności) jest ujemna, a w okresie odstępu przedsionkowo-komorowego zostanie wykryte zdarzenie lokalne, zdarzenie prawokomorowe musi wystąpić i zostać wykryte zanim urządzenie będzie mogło ustalić, czy zdarzenie wystąpiło w oknie alertu. Oznacza to, że generator OPTIMIZER Smart IPG nie może podać sygnału CCM™ zanim nie wystąpi zdarzenie prawokomorowe. To założenie jest odzwierciedlone przez następujące ograniczenie:

- *Suma wartości Alert Start (Początek czujności) i CCM Delay (Opóźnienie CCM) nie może być mniejsza niż 3 ms.*

9.6 Parametry blokowania sygnałów CCM™

Analizując serię wykrytych zdarzeń sercowych na podstawie ich następowania w czasie, generator OPTIMIZER Smart IPG w każdym cyklu pracy serca „decyduje”, czy podać sygnały CCM™, czy nie.

9.6.1 Okres blokowania CCM™ jako liczba pobudzeń

Możliwe jest zaprogramowanie liczby pobudzeń definiującej czas, przez jaki blokowanie sygnałów CCM™ będzie blokowane po wystąpieniu zdarzenia blokującego. Za pomocą aplikacji programatora OMNI Smart Programmer można ustawić łączną liczbę pobudzeń z blokowaniem na wartość od 1 do 16. Oznacza to, że podawanie sygnałów CCM™ może być zablokowane jeszcze przez maksymalnie od zera do 15 dodatkowych pobudzeń, nie licząc pobudzenia, które doprowadziło do zdarzenia blokującego.

Należy zauważyć, że liczba blokowanych cykli ma zastosowanie do ostatniego zdarzenia prowadzącego do blokowania sygnałów, tzn. jeśli w okresie blokowania sygnałów CCM™ wystąpi nowe zdarzenie blokujące, to odliczanie okresu blokowania rozpocznie się od nowa.

9.6.2 Warunki powodujące blokowanie

Generator OPTIMIZER Smart IPG w stanie **Active** (Aktywność) wykrywa następujące zdarzenia. Są one również wprowadzane do zbioru danych statystycznych i powiązane z przesyłanymi markerami zdarzeń. Gdy podawanie serii impulsów CCM™ jest włączone, takie zdarzenia blokują podawanie sygnału CCM™.

- **Short AV** (Krótki odstęp przedsionkowo-komorowy): Odstęp między zdarzeniem przedsionkowym a zdarzeniem komorowym jest uznawany za „krótki”, jeśli jest krótszy od zaprogramowanego progu. Za pomocą aplikacji programatora OMNI Smart Programmer można ustawić krótki odstęp przedsionkowo-komorowy na jedną z 49 wartości z przedziału od 23 ms do 398 ms. Podawanie sygnałów CCM™ jest *zawsze blokowane* w przypadku wykrycia krótkiego odstępu przedsionkowo-komorowego.

Uwaga: Ten parametr jest aktywny tylko wtedy, gdy generator OPTIMIZER Smart IPG działa w trybie Active (Aktywność) ODO-LS-CCM.

- **Long AV** (Długi odstęp przedsionkowo-komorowy): Odstęp między zdarzeniem przedsionkowym a zdarzeniem komorowym jest uznawany za „długi”, jeśli jest dłuższy od zaprogramowanego progu. Za pomocą aplikacji programatora OMNI Smart Programmer można ustawić długi odstęp przedsionkowo-komorowy na jedną z 49 wartości z przedziału od 23 ms do 398 ms. Podawanie sygnałów CCM™ jest *zawsze blokowane* w przypadku wykrycia długiego odstępu przedsionkowo-komorowego.

Uwaga: Ten parametr jest aktywny tylko wtedy, gdy generator OPTIMIZER Smart IPG działa w trybie Active (Aktywność) ODO-LS-CCM.

- **Atrial Tachycardia** (Częstoskurcz przedsionkowy): Każda częstość przedsionkowa przekraczająca określony próg jest uznawana za częstoskurcz przedsionkowy. Za pomocą aplikacji programatora OMNI Smart Programmer można ustawić próg częstoskurczu przedsionkowego na jedną z 51 wartości z przedziału od 62 pobudzeń/min do 179 pobudzeń/min. Podawanie sygnałów CCM™ jest *zawsze blokowane* w przypadku wykrycia częstoskurczu przedsionkowego.

Uwaga: Ten parametr jest aktywny tylko wtedy, gdy generator OPTIMIZER Smart IPG działa w trybie Active (Aktywność) ODO-LS-CCM.

- **Premature Ventricular Contractions (PVC)** (Przedwczesne skurcze komorowe): Wykryte zdarzenie prawokomorowe jest uznawane za przedwczesny skurcz (PVC), jeśli poprzedzało je inne wykryte zdarzenie prawokomorowe, a między tymi zdarzeniami nie było wykrytego zdarzenia przedsionkowego. Podawanie sygnałów CCM™ jest *blokowane za każdym razem*, gdy zostanie wykryte zdarzenie PVC.

Uwaga: Ten parametr jest aktywny tylko wtedy, gdy generator OPTIMIZER Smart IPG działa w trybie Active (Aktywność) ODO-LS-CCM.

- **LS Out of Alert** (Aktywność lokalna poza oknem czujności): Aktywność lokalna wykryta po końcu okna czujności wykrywania lokalnego powoduje wystąpienie stanu LS Out of Alert (Aktywność lokalna poza oknem czujności). Okno czujności wykrywania lokalnego jest czasem, w którym zbrocze narastające poprawnego zdarzenia LS wyzwala podawanie sygnału CCM™. Sposób programowania tego okna jest opisany w punkcie 9.8.1.

- **Ventricular Tachycardia (VT)** (Częstoskurcz komorowy): Każda częstość komorowa przekraczająca określony próg jest uznawana za częstoskurcz komorowy. Za pomocą aplikacji programatora OMNI Smart Programmer można ustawić próg częstoskurczu komorowego na jedną z 19 wartości z przedziału od 62 pobudzeń/min do 110 pobudzeń/min. Podawanie sygnałów CCM™ jest *zawsze blokowane* w przypadku wykrycia częstoskurczu komorowego.

Uwaga: Ten parametr jest aktywny tylko wtedy, gdy generator OPTIMIZER Smart IPG działa w trybie Active (Aktywność) OVO-LS-CCM.

- **Atrial and ventricular noise** (Zakłócenia przedsionkowe i komorowe): Mimo że w generatorze OPTIMIZER Smart IPG stosowane są różne metody wykrywania i filtrowania sygnałów zaszumionych, zakłócenia z silnych źródeł promieniowania elektromagnetycznego (np. telefonów przenośnych, nadajników radiowych) oraz wywoływane zdarzeniami fizjologicznymi (np. miopotencjały itp.) mogą zaburzać wykrywanie zdarzeń sercowych.

Zawsze, gdy w kanale przedsionkowym lub komorowym zostaną wykryte sygnały o wyższej częstotliwości (większej niż 11,6 Hz), układ sterujący generatorem OPTIMIZER Smart IPG uznaje, że występują zakłócenia i przechodzi w stan zakłóceń przedsionkowo-komorowych. Podawanie sygnałów CCM™ jest *zawsze blokowane* w przypadku wykrycia zakłóceń w kanale przedsionkowym lub komorowym.

9.7 Wykrywanie lokalne

Lokalna aktywność elektryczna mięśnia sercowego komory jest wykrywana przez elektrodę wykrywania lokalnego (LS, Local Sense). Czulość kanału LS można ustawić za pomocą aplikacji programatora OMNI Smart Programmer na jedną z 18 wartości z przedziału od 0,1 mV do 10,0 mV.

Uwaga: Gdy generator OPTIMIZER Smart IPG działa w trybie Active (Aktywność) OVO-LS-CCM, minimalna dozwolona wartość tego parametru wynosi 1,0 mV.

9.8 Wyzwalanie CCM™ na podstawie zdarzeń aktywności lokalnej

Podawanie serii sygnałów CCM™ jest zsynchronizowane z własną aktywnością elektryczną mięśnia sercowego w sąsiedztwie bieguna wykrywania lokalnego (LS). Kanał LS jest skonfigurowany do wykrywania aktywności elektrycznej małego obszaru serca w pobliżu miejsca mocowania bieguna LS. W reakcji na taką wykrytą aktywność generator OPTIMIZER Smart IPG ocenia sygnał elektryczny z mięśnia sercowego, aby ustalić, czy spełnia on kryteria zdefiniowane przez zestaw parametrów LS zaprogramowanych w urządzeniu. Jeśli kryteria są spełnione, urządzenie podaje sygnał stymulacyjny CCM™. Moment pojawienia się sygnału wykrytego przez kanał LS względem całego cyklu serca, zwłaszcza względem załamka R, jest głównym kryterium, według którego generator OPTIMIZER Smart IPG klasyfikuje cykl jako prawidłowy albo nieprawidłowy. Sygnały CCM™ *nie są podawane* w trakcie cykli sklasyfikowanych jako nieprawidłowe.

O ile tylko podawanie sygnałów CCM™ nie jest zablokowane w wyniku wykrycia zdarzenia aktywności lokalnej poza oknem czujności, generator OPTIMIZER Smart IPG może podawać impulsy CCM™ podczas tysięcy pobudzeń serca w ciągu doby. Na przykład może podać sygnały CCM™ do kilku tysięcy pobudzeń spośród 50 000 wszystkich pobudzeń następujących po sobie.

9.8.1 Okno czujności wykrywania lokalnego

Gdy wewnętrzny układ logiczny urządzenia wykryje zdarzenie komorowe odpowiadające cyklowi pracy serca niesklasyfikowanemu jako nieprawidłowy z powodu zakłóceń, częstoskurczu przedsionkowego lub podejrzenia przedwczesnego skurczu komorowego, otwiera okno czujności wykrywania lokalnego. Okno czujności może wypadać wewnątrz odstępu przedsionkowo-komorowego, wewnątrz odstępu komorowego-predsionkowo lub częściowo wewnątrz odstępu przedsionkowo-komorowego, a częściowo wewnątrz odstępu komorowo-predsionkowego.

Pierwsze zdarzenie wykryte w tym oknie czasowym wyzwala podawanie sygnału CCM™.

Poprawne zdarzenia aktywności lokalnej wykryte poza oknem czujności są uznawane za przedwczesne skurcze komorowe i blokują podawanie sygnałów CCM™ przez zaprogramowaną liczbę cykli. Blokujące zdarzenie aktywności lokalnej może zostać wykryte nawet między wyzwalającym zdarzeniem aktywności lokalnej a początkiem odpowiedniego sygnału CCM™ — w takim przypadku sygnał nie zostanie podany.

Okno czujności wykrywania lokalnego jest czasem, w którym zbocze narastające poprawnego zdarzenia LS wyzwala podawanie sygnału CCM™.

Położenie tego okna w czasie wyznaczają dwa parametry programowalne:

- **Alert Start** (Początek czujności): Czas liczony od zdarzenia prawokomorowego. Za pomocą aplikacji programatora OMNI Smart Programmer początek czujności można ustawić na wartość z przedziału od -100 ms do 100 ms z krokiem co 2 ms. Należy zwrócić uwagę, że jeśli ta wartość jest ujemna, to okno czujności rozpoczyna się wewnątrz odstępu przedsionkowo-komorowego.
- **Alert Width** (Szerokość okna czujności): Czas trwania okna czujności. Za pomocą aplikacji programatora OMNI Smart Programmer szerokość okna czujności można ustawić na wartość z przedziału od 1 ms do 40 ms z krokiem co 1 ms. Jeśli suma wartości **Alert Start** (Początek czujności) i **Alert Width** (Szerokość okna czujności) jest ujemna, okno czujności kończy się wewnątrz odstępu przedsionkowo-komorowego.

Uwaga: Gdy generator OPTIMIZER Smart IPG działa w trybie Active (Aktywność) OVO-LS-CCM, maksymalna dozwolona wartość tego parametru wynosi 30 ms.

Zbocze narastające pierwszego zdarzenia wykrytego w tym oknie wyzwala podawanie sygnału CCM™. Okno czujności wykrywania lokalnego jest zamykane natychmiast po wykryciu zdarzenia. Wszystkie zdarzenia wykryte po zamknięciu okna są uważane za wypadające poza oknem czujności i powodują przejście w stan **LS Out of Alert Status** (Aktywność lokalna poza oknem czujności).

Wykrycie aktywności lokalnej poza oknem czujności *zawsze blokuje podawanie* sygnałów CCM™.

9.8.2 Okresy refrakcji aktywności lokalnej

Każde zdarzenie wykryte przez kanał LS jest uznawane za poprawne zdarzenie aktywności lokalnej — z wyjątkiem zdarzeń występujących w okresach refrakcji aktywności lokalnej.

Wyróżnia się następujące okresy refrakcji aktywności lokalnej:

- **Pre A Refractory Period** (Refrakcja przed zdarzeniem przedsionkowym): Kończy się zdarzeniem przedsionkowym. Za pomocą aplikacji programatora OMNI Smart Programmer można ustawić czas trwania tego okresu na wartość z przedziału od 0 ms do 55 ms z krokiem co 5 ms.

Uwaga: Ten parametr jest aktywny tylko wtedy, gdy generator OPTIMIZER Smart IPG działa w trybie Active (Aktywność) ODO-LS-CCM.

- **Post A Refractory Period** (Refrakcja po zdarzeniu przedsionkowym): Rozpoczyna się od zdarzenia przedsionkowego. Za pomocą aplikacji programatora OMNI Smart Programmer można ustawić czas trwania tego okresu na wartość z przedziału od 0 ms do 55 ms z krokiem co 5 ms.

Uwaga: Ten parametr jest aktywny tylko wtedy, gdy generator OPTIMIZER Smart IPG działa w trybie Active (Aktywność) ODO-LS-CCM.

- **Pre V Refractory Period** (Refrakcja przed zdarzeniem komorowym): Kończy się zdarzeniem komorowym. Za pomocą aplikacji programatora OMNI Smart Programmer można ustawić czas trwania tego okresu na wartość z przedziału od 0 ms do 55 ms z krokiem co 5 ms.
- **Post V Refractory Period** (Refrakcja po zdarzeniu komorowym): Rozpoczyna się od zdarzenia komorowego. Za pomocą aplikacji programatora OMNI Smart Programmer można ustawić czas trwania tego okresu na wartość z przedziału od 0 ms do 39 ms z krokiem co 1 ms.
- **Post LS Refractory Period** (Refrakcja po aktywności lokalnej): Rozpoczyna się od poprawnego zdarzenia aktywności lokalnej. Za pomocą aplikacji programatora OMNI Smart Programmer można ustawić czas trwania tego okresu na jedną z 56 wartości z przedziału od 15 ms do 250 ms.
- **Post CCM™ Refractory Period** (Refrakcja po CCM™): Rozpoczyna się wraz z początkiem serii impulsów CCM™ i kończy się wraz z końcem okresu **Right V Refractory Period** (Refrakcja prawej komory).

9.8.3 Uwagi

Jeśli okresy refrakcji aktywności lokalnej przed i po zdarzeniu komorowym wypadają wewnątrz okna czujności wykrywania lokalnego (tj. jeśli parametr Alert Start (Początek okna czujności) jest ujemny, a suma parametrów Alert Start (Początek czujności) i Alert Width (Szerokość okna czujności) jest większa niż okres refrakcji po zdarzeniu przedsionkowym), sygnały CCM™ są wyzwalane tylko przez zdarzenia aktywności lokalnej wypadające wewnątrz okna czujności i poza okresami komorowej refrakcji aktywności lokalnej.

Jeśli zdarzenie aktywności lokalnej zostanie wykryte po zamknięciu okna i przed rozpoczęciem podawania serii impulsów CCM™, nowe zdarzenie uznaje się za wypadające poza oknem czujności i podawanie sygnału CCM™ jest blokowane.

W trybie Active (Aktywność) ODO-LS-CCM okno czujności wykrywania lokalnego nie może rozpoczynać się przed zdarzeniem przedsionkowym. Dlatego, jeśli początek czujności wypada przed końcem okresu refrakcji po zdarzeniu przedsionkowym (parametr Alert Start (Początek czujności) jest ujemny, a odstęp przedsionkowo-komorowy minus okres refrakcji po zdarzeniu przedsionkowym jest mniejszy od bezwzględnej wartości parametru Alert Start (Początek czujności)), okno czujności wykrywania lokalnego rozpocznie się wraz z końcem okresu refrakcji po zdarzeniu przedsionkowym.

9.8.4 Interakcje między parametrami

Sygnały wykrywania lokalnego są ignorowane w okresach refrakcji aktywności lokalnej. Dlatego aplikacja programatora OMNI Smart Programmer nie zezwoli na *rozpoczęcie ani na zakończenie okna czujności wewnątrz okresu refrakcji przed zdarzeniem komorowym lub po zdarzeniu komorowym.*

10. SERWIS I GWARANCJA

Fachowy personel techniczny firmy Impulse Dynamics pełni całodobowy dyżur, aby w sytuacji nagłej móc udzielić niezbędnej pomocy. Jeśli potrzebna jest pomoc, należy skontaktować się z lokalnym przedstawicielem firmy Impulse Dynamics.

10.1 Informacje o ograniczonej gwarancji

Firma Impulse Dynamics gwarantuje, że wszystkie generatory IPG (wraz z odpowiednim oprogramowaniem, w tym oprogramowaniem wbudowanym) będą wolne od wad wykonania i wad materiałowych przez 24 miesiące od pierwszej implantacji, chyba że mające zastosowanie przepisy prawa nakazują, by ten okres był dłuższy („Okres gwarancji”).

Jeśli generator IPG lub jego część okażą się wadliwe pod względem wykonania lub materiałów bądź niezgodne z mającymi zastosowanie specyfikacjami, firma Impulse Dynamics wymieni wadliwe lub niezgodne komponenty implantowalne albo naprawi bądź wymieni wadliwe lub niezgodne komponenty nieimplantowalne. Okres gwarancji na wymieniony lub naprawiony generator IPG będzie równy dłuższemu z następujących okresów: pozostałemu okresowi pierwotnej gwarancji albo okresowi dziewięciu miesięcy od dostawy naprawionego lub wymienionego generatora.

Firma Impulse Dynamics nie będzie ponosić odpowiedzialności z tytułu niniejszej gwarancji, jeśli testy i analizy wykażą, że domniemana wada lub niezgodność generatora IPG faktycznie nie występowała albo była spowodowana niewłaściwym użytkowaniem, niedbałością, niewłaściwą implantacją lub kontrolą, próbami napraw podejmowanymi bez upoważnienia przez użytkownika, wypadkiem, pożarem, wyładowaniem atmosferycznym lub innym czynnikiem zagrożenia.

10.2 Obowiązek ładowania akumulatora

Akumulator generatora OPTIMIZER Smart IPG działa optymalnie, jeśli jest co tydzień całkowicie ładowany. Dłuższe niż tydzień odstępy między cyklami całkowitego ładowania są dopuszczalne, jeśli mają miejsce rzadko, a dla zapobieżenia pogorszeniu stanu akumulatora i w konsekwencji trwałości użytkowej urządzenia wymagane jest regularne ładowanie co tydzień.

DODATEK I

Poniżej przedstawiono, jako udogodnienie dla użytkownika, krótkie podsumowanie charakterystyki generatora OPTIMIZER Smart IPG. Niektóre z tych danych są także przedstawione w podręczniku w postaci tekstu.

Charakterystyka fizyczna

Model	Generator OPTIMIZER Smart IPG
Wysokość (mm)	69,4 ±2,0
Szerokość (mm)	47,5 ±0,5
Grubość (mm)	11,5 ±0,5
Objętość (cm ³)	30,5 ±0,5
Masa (g)	46 ±3,0
Odsłonięte pole powierzchni metalowej obudowy (cm ²)	58,1
Radiocieniujący znacznik identyfikacyjny	ID OS r¹
Materiały wchodzące w kontakt z tkankami ludzkimi	Tytan Żywica epoksydowa Kauczuk silikonowy
Złącza elektrod	3,2 mm; IS-1/VS-1

¹Kod producenta oznacza Impulse Dynamics; kod identyfikacyjny modelu OPTIMIZER to „OS”; r jest kodem roku: A oznacza 2015, B oznacza 2016, C oznacza 2017, D oznacza 2018 itd...

Akumulator

Model i typ IEC	QL02001, z możliwością ładowania
Producent	Quallion
Rodzaj	Litowo-jonowy
Poziom sygnalizacji niskiego poziomu naładowania	3,3 V
Trwałość użytkowa akumulatora	>15 lat ¹
Przybliżona pojemność po naładowaniu, liczona do poziomu sygnalizacji niskiego poziomu naładowania	200 mAh

¹ Wymiana generatora IPG jest wskazana, gdy mimo regularnego cotygodniowego ładowania nie jest możliwe prowadzenie terapii CCM przez cały tydzień.

Pobór prądu

Tryb	Prąd
OOO	Poniżej 40 μA
ODO-LS — terapia CCM wyłączona	Poniżej 45 μA
ODO-LS — terapia CCM włączona	Poniżej 1200 μA ¹

¹Pobór prądu przez generator OPTIMIZER Smart IPG w dużym stopniu zależy od energii serii impulsów CCM™.

Tryb bezpieczny

Tryb	Opis
Tryb DOWN (DEZAKTYWACJA)	Gdy urządzenie wykryje stan uznawany za efekt nieprawidłowego działania układów elektronicznych lub oprogramowania urządzenia, przechodzi w tryb DOWN (DEZAKTYWACJA). W trybie DOWN (DEZAKTYWACJA) urządzenie jest całkowicie bierne; nie są podawane sygnały CCM™ ani wykrywane sygnały sercowe. Aby urządzenie wyszło z tego trybu, musi zostać zresetowane pod nadzorem lekarza.

Parametry programowalne

TRYBY DZIAŁANIA

Tryb	Cechy
OOO	Tryb Standby (Oczekiwanie): Urządzenie nie wykrywa żadnych zdarzeń ani nie podaje żadnych serii impulsów CCM™
ODO-LS-CCM	Tryb Active (Aktywność), w którym urządzenie wykrywa zdarzenia przedsionkowe, komorowe i lokalne oraz może podawać sygnały CCM™
OVO-LS-CCM	Tryb Active (Aktywność), w którym urządzenie wykrywa zdarzenia komorowe i lokalne oraz może podawać sygnały CCM™ bez konieczności detekcji zdarzeń przedsionkowych.

PARAMETRY WYKRYWANIA PRZEDSIONKOWEGO/KOMOROWEGO

Nazwa parametru	Wartości
Atrium sense amplifier sensitivity (Czułość wzmacniacza wykrywania przedsionkowego)	13 możliwych wartości z przedziału od 0,1 mV do 5,0 mV ¹
Ventricle sense amplifier sensitivity (Czułość wzmacniacza wykrywania komorowego)	18 możliwych wartości z przedziału od 0,1 mV do 10,0 mV
Atrium sensing polarity (Biegunowość wykrywania przedsionkowego) ¹	Unipolar (Jednobiegunowa), Bipolar (Dwubiegunowa)
Ventricle sensing polarity (Biegunowość wykrywania komorowego)	Unipolar (Jednobiegunowa), Bipolar (Dwubiegunowa)
Atrium refractory period (Okres refrakcji przedsionków) ¹	Od 148 ms do 453 ms z krokiem 8 ms
Ventricle refractory period (Okres refrakcji komór)	Od 148 ms do 453 ms z krokiem 8 ms

¹: Aktywny tylko wtedy, gdy generator OPTIMIZER Smart IPG działa w trybie Active (Aktywność) ODO-LS-CCM.

PARAMETRY SERII IMPULSÓW CCM™

Nazwy parametrów	Wartości	
CCM Mode (Tryb CCM)	CCM OFF (Wyłączenie terapii CCM)	Podawanie impulsów jest wyłączone
	Timed (W zadanych godzinach)	Zgodnie z parametrami zaprogramowanymi na karcie CCM Scheduling (Harmonogram CCM).
	Continuous (Ciągłe)	Podawanie serii impulsów jest wyłączone przez całą dobę.
Number of Pulses (Liczba impulsów)	1, 2 albo 3	
CCM™ Train Delay (Opóźnienie serii CCM™)	Od 3 ms do 140 ms z krokiem 1 ms	
CCM™ Pulse Amplitude (Amplituda impulsów CCM™)	Od 4,0 V do 7,5 V z krokiem 0,5 V	
CCM™ Delivery Channels (Kanały podawania CCM™)	LS i/lub V	
Phase 1 Duration (Czas trwania 1 fazy)	Możliwe 4 wartości z przedziału od 5,14 ms do 6,60 ms	
Phase 1 Polarity (Polaryzacja 1 fazy)	„Positive” (Dodatnia) albo „Negative” (Ujemna)	

PARAMETRY BLOKOWANIA SYGNAŁÓW CCM™

Nazwa parametru	Wartości
Count (Liczba)	Od 1 do 16 z krokiem 1
Short AV (Krótki odstęp przedsionkowo-komorowy) ¹	Możliwych 49 wartości z przedziału od 23 ms do 398 ms
Long AV (Długi odstęp przedsionkowo-komorowy) ¹	Możliwych 49 wartości z przedziału od 23 ms do 398 ms
Atrial Tachycardia Rate (Częstość częstoskurczu przedsionkowego) ¹	Możliwych 51 wartości z przedziału 62 pobudzeń/min do 179 pobudzeń/min
Ventricular Tachycardia Rate (Częstość częstoskurczu komorowego) ²	Możliwych 19 wartości z przedziału 62 pobudzeń/min do 110 pobudzeń/min

¹: Aktywny tylko wtedy, gdy generator OPTIMIZER Smart IPG działa w trybie Active (Aktywność) ODO-LS-CCM.

²: Aktywny tylko wtedy, gdy generator OPTIMIZER Smart IPG działa w trybie Active (Aktywność) OVO-LS-CCM.

PARAMETRY WYKRYWANIA LOKALNEGO

Nazwa parametru	Wartości
Local Sense Sensitivity (Czułość wykrywania lokalnego)	18 możliwych wartości z przedziału od 0,1 mV do 10,0 mV
Local Sense Alert Start (Początek czujności wykrywania lokalnego)	Od -100 ms do 100 ms z krokiem 2 ms
Local Sense Alert Width (Szerokość okna czujności wykrywania lokalnego)	Od 1 ms do 40 ms z krokiem 1 ms
Local Sense Pre-Atrial refractory period (Refrakcja aktywności lokalnej przed zdarzeniem przedsionkowym) ¹	Od 0 ms do 55 ms z krokiem 5 ms
Local Sense Post-Atrial refractory period (Refrakcja aktywności lokalnej po zdarzeniu przedsionkowym) ¹	Od 0 ms do 55 ms z krokiem 5 ms
Local Sense Pre-Ventricular refractory period (Refrakcja aktywności lokalnej przed zdarzeniem komorowym)	Od 0 ms do 55 ms z krokiem 5 ms
Local Sense Post-Ventricular refractory period (Refrakcja aktywności lokalnej po zdarzeniu komorowym)	Od 0 ms do 39 ms z krokiem 1 ms
Local Sense Post-LS refractory period (Refrakcja aktywności lokalnej po wykryciu lokalnym)	Od 15 ms do 25 ms z krokiem 1 ms i od 25 ms do 250 ms z krokiem 5 ms

¹: Aktywny tylko wtedy, gdy generator OPTIMIZER Smart IPG działa w trybie Active (Aktywność) ODO-LS-CCM.

Ustawienia fabryczne

PARAMETRY STEROWANIA WYKRYWANIEM W PRAWYM SERCU

Tryb	OOO
Atrial Sense Amplifier Sensitivity (Czułość wzmacniacza wykrywania przedsionkowego)	1,3 mV
Ventricular Sense Amplifier Sensitivity (Czułość wzmacniacza wykrywania komorowego)	2,0 mV
Ventricle Sensing Polarity (Biegunowość wykrywania komorowego)	Dwubiegunowe
Atrial Sensing Polarity (Biegunowość wykrywania przedsionkowego)	Dwubiegunowe
Ventricular Refractory Period (Okres refrakcji komór)	250 ms
Post Ventricular Atrial Refractory Period (Refrakcja przedsionków po zdarzeniu komorowym)	250 ms

AKTYWACJA SERII IMPULSÓW CCM™

Włączenie serii impulsów CCM™	WYŁĄCZONA
-------------------------------	-----------

PARAMETRY CZASOWE SERII IMPULSÓW CCM™

Number of pulses (Liczba impulsów)	2
Train delay (Opóźnienie serii)	35 ms
Phase 1 duration (Czas trwania 1 fazy)	5,14 ms
Phase 2 duration (Czas trwania 2 fazy)	5,14 ms
Phase 1 polarity (Polaryzacja 1 fazy)	Dodatnia
Phase 2 polarity (Polaryzacja 2 fazy)	Ujemna
CCM™ Pulse Amplitude (Amplituda impulsów CCM™)	7,5 V
CCM™ signal delivery channel (Kanał podawania sygnałów CCM™)	LS, V
Interval (Odstęp)	0 ms

ALGORYTM BLOKOWANIA SYGNAŁÓW CCM™

Czas blokowania CCM™ jako liczba pobudzeń	2 pobudzenia
Short AV Delay (Krótki odstęp przedsionkowo-komorowy)	70 ms
Long AV Delay (Długi odstęp przedsionkowo-komorowy)	398 ms
Atrial tachycardia rate (Częstość częstoskurczu przedsionkowego)	154 pobudzenia/min

PARAMETRY PROGRAMOWALNE KANAŁU LS

LS Sensitivity (Czułość wykrywania lokalnego)	2,0 mV
LS Alert Window Start (Początek okna czujności wykrywania lokalnego)	-10 ms
LS Alert Window Width (Szerokość okna czujności wykrywania lokalnego)	30 ms
LS Pre-Atrial LS Refractory Period (Refrakcja aktywności lokalnej przed zdarzeniem przedsionkowym)	5 ms
LS Post-Atrial LS Refractory Period (Refrakcja aktywności lokalnej po zdarzeniu przedsionkowym)	5 ms
LS Pre-Ventricular LS Refractory Period (Refrakcja aktywności lokalnej przed zdarzeniem komorowym)	0 ms
LS Post-Ventricular LS Refractory Period (Refrakcja aktywności lokalnej po zdarzeniu komorowym)	0 ms
LS Post-LS Refractory Period (Refrakcja aktywności lokalnej po wykryciu lokalnym)	20 ms

PARAMETRY HARMONOGRAMU TERAPII CCM™

Start time (Godzina rozpoczęcia)	00:00
End time (Godzina zakończenia)	23:59
On Time (Czas włączenia)	01:00
Off Time (Czas wyłączenia)	02:25

PARAMETRY ALARMÓW ŁADOWARKI

Minimum Target % for CCM™ Delivery (Minimalny % docelowy wymagany do podawania sygnałów CCM™)	30%
Maximum Lead Displacement (Maksymalne przemieszczenie elektrody)	20%

Ustawienia w trybie awaryjnym

PARAMETRY STEROWANIA WYKRYWANIEM W PRAWYM SERCU

Tryb	000
Atrial Sense Amplifier Sensitivity (Czułość wzmacniacza wykrywania przedsionkowego)	1,3 mV
Ventricular Sense Amplifier Sensitivity (Czułość wzmacniacza wykrywania komorowego)	2,0 mV
Ventricle Sensing Polarity (Biegunowość wykrywania komorowego)	Dwubiegunowe
Atrial Sensing Polarity (Biegunowość wykrywania przedsionkowego)	Dwubiegunowe
Ventricular Refractory Period (Okres refrakcji komór)	250 ms
Post Ventricular Atrial Refractory Period (Refrakcja przedsionków po zdarzeniu komorowym)	250 ms

AKTYWACJA SERII IMPULSÓW CCM™

Włączenie serii impulsów CCM™	WYŁĄCZONA
-------------------------------	-----------

PARAMETRY CZASOWE SERII IMPULSÓW CCM™

Number of pulses (Liczba impulsów)	2
Train delay (Opóźnienie serii)	35 ms
Phase 1 duration (Czas trwania 1 fazy)	5,14 ms
Phase 2 duration (Czas trwania 2 fazy)	5,14 ms
Phase 1 polarity (Polaryzacja 1 fazy)	Dodatnia
Phase 2 polarity (Polaryzacja 2 fazy)	Ujemna
CCM™ Pulse Amplitude (Amplituda impulsów CCM™)	7,5 V
CCM™ signal delivery channel (Kanał podawania sygnałów CCM™)	LS, V
Interval (Odstęp)	0 ms

ALGORYTM BLOKOWANIA SYGNAŁÓW CCM™

Programowalne parametry blokowania sygnałów CCM™	
Czas blokowania CCM™ jako liczba pobudzeń	2 pobudzenia
Short AV Delay (Krótki odstęp przedsionkowo-komorowy)	70 ms
Long AV Delay (Długi odstęp przedsionkowo-komorowy)	398 ms
Atrial tachycardia rate (Częstość częstoskurczu przedsionkowego)	154 pobudzenia/min

PARAMETRY PROGRAMOWALNE KANAŁU LS

LS Sensitivity (Czułość wykrywania lokalnego)	2,0 mV
LS Alert Window Start (Początek okna czujności wykrywania lokalnego)	-10 ms
LS Alert Window Width (Szerokość okna czujności wykrywania lokalnego)	30 ms
LS Pre-Atrial LS Refractory Period (Refrakcja aktywności lokalnej przed zdarzeniem przedsionkowym)	5 ms
LS Post-Atrial LS Refractory Period (Refrakcja aktywności lokalnej po zdarzeniu przedsionkowym)	5 ms
LS Pre-Ventricular LS Refractory Period (Refrakcja aktywności lokalnej przed zdarzeniem komorowym)	0 ms
LS Post-Ventricular LS Refractory Period (Refrakcja aktywności lokalnej po zdarzeniu komorowym)	0 ms
LS Post-LS Refractory Period (Refrakcja aktywności lokalnej po wykryciu lokalnym)	20 ms

PARAMETRY HARMONOGRAMU TERAPII CCM™

Start time (Godzina rozpoczęcia)	00:00
End time (Godzina zakończenia)	23:59
On Time (Czas włączenia)	01:00
Off Time (Czas wyłączenia)	02:25

PARAMETRY ALARMÓW ŁADOWARKI

Minimum Target % for CCM™ Delivery (Minimalny % docelowy wymagany do podawania sygnałów CCM™)	30%
Maximum Lead Displacement (Maksymalne przemieszczenie elektrody)	20%

DODATEK II

Komunikacja/telemetria

Między generatorem OPTIMIZER Smart IPG a programatorem OMNI II Programmer (z oprogramowaniem OMNI Smart Software):

- **Z generatora OPTIMIZER Smart IPG do programatora OMNI II Programmer (z oprogramowaniem OMNI Smart Software):**
 - Impulsy na minutę: „0” = 180 μ s, „1” = 270 μ s
 - 14,5 kHz LC ze wzbudzeniem impulsem
 - 1 cykl na impuls aż do stłumienia do 10%
 - Energia wkładana w jeden impuls: 0,36 μ J \rightarrow 5,14 mW_{szczyt.} na impuls; 1,8 mW_{średn.}
- **Z programatora OMNI II Programmer (z oprogramowaniem OMNI Smart Software) do generatora OPTIMIZER Smart IPG:**
 - Modulacja amplitudy: „0” = brak nośnej, „1” = nośna przez 305 μ s
 - Częstotliwość nośna 23 kHz
 - Moc: 0,56 W_{szczyt.}; 0,27 W_{średn.}

DODATEK III

Procedura testowania interakcji między urządzeniami

Pacjenci z implantowanym urządzeniem współistniejącym (np. ICD, stymulatorem) muszą być na zakończenie zabiegu implantacji poddani dodatkowym testom, które potwierdzą prawidłowe działanie zarówno generatora OPTIMIZER Smart IPG, jak i urządzenia współistniejącego. Poniżej opisano kolejne kroki wymaganej procedury testowania:

1. Należy zaprogramować urządzenie ICD w taki sposób, aby podczas tego testu nie prowadziło terapii przeciwczęstoskurczowej.
2. Aktywować modulację kurczliwości serca i zaprogramować okna czułości generatora OPTIMIZER Smart IPG w taki sposób, aby prawidłowo prowadził modulację kurczliwości serca w obecności urządzenia współistniejącego.
3. Stopniowo wydłużać opóźnienie serii CCM™ i obserwować elektrogramy wewnątrzsercowe (ICD-EGM) uzyskiwane w czasie rzeczywistym, aby ustalić opóźnienie serii CCM™, po przekroczeniu którego ICD zaczyna nieprawidłowo wykrywać impulsy modulacji kurczliwości jako załamki R.
4. Zanotować maksymalne opóźnienie serii CCM™.
5. Z powrotem zaprogramować opóźnienie serii CCM™ sprzed testu.
6. Udokumentować przeprogramowanie opóźnienia serii CCM™, wykonując wydruk ustawień parametrów generatora IPG.

7. Z powrotem zaprogramować urządzenie ICD w taki sposób, by mogło prowadzić terapię przeciwczęstoskurczową.
8. Udokumentować ponowną aktywację terapii przeciwczęstoskurczowej, wykonując wydruk ustawień parametrów urządzenia ICD.

DODATEK IV

A. Aktualne podsumowanie kliniczne: FIX-HF-5C

1.0 Plan badania

FIX-HF-5C było prospektywnym, wielośrodkowym, zaślepionym dla stron trzecich badaniem z randomizacją, w którym udział brało 160 pacjentów. Główne kryteria włączenia do badania były następujące: frakcja wyrzutowa (EF) $\geq 25\%$ i $\leq 45\%$, prawidłowy rytm zatokowy, czas trwania zespołu QRS < 130 ms i niewydolność serca klasy III lub IV (pacjent ambulatoryjny) w skali NYHA mimo stosowania farmakoterapii zgodnej z wytycznymi (z implantowanym ICD, jeśli były do tego wskazania). Główne kryteria wykluczenia były następujące: pułap tlenowy VO_2 wynoszący wyjściowo < 9 lub > 20 ml/min/kg, hospitalizacja z powodu niewydolności serca w okresie 30 dni przed rozważanym włączeniem do badania, istotne własne pobudzenia ektopowe (> 8900 przedwczesnych skurczów komorowych [PVC] / 24 godziny), odstęp PR > 375 ms i przewlekłe migotanie lub trzepotanie przedsionków w okresie 30 dni przed rozważanym włączeniem do badania.

Dla wszystkich kwalifikujących się pacjentów ustalono datę planowanej implantacji wyrobu, która jednocześnie przyjęta została jako data rozpoczęcia badania (DRB). Następnie pacjentów poprzez randomizację przydzielono w stosunku 1:1 na dwie grupy: grupę poddawaną tylko optymalnej farmakoterapii (grupa kontrolna) i grupę poddawaną optymalnej farmakoterapii i terapii CCM (grupa CCM). Pacjentom przydzielonym do grupy CCM implantowano wyrób, a w przypadku pacjentów przydzielonych do grupy kontrolnej wizyty implantacyjne zostały anulowane. Pacjenci zgłaszali się do placówki medycznej na kontrole po 2 tygodniach, 12 tygodniach i 24 tygodniach. Podczas wizyt kontrolnych wykonywano 2 testy spiroergometryczne (CPX), zaślepioną ocenę NYHA i ocenę jakości życia MLWHFQ oraz ocenę zdarzeń niepożądanych.

Zaślepienie ocen NYHA i CPX

Oceny w skali NYHA dokonywał pracujący w placówce medycznej lekarz, nieznający grupy pacjenta, zgodnie ze swoją standardową praktyką postępowania.

Wyniki testów spiroergometrycznych były oceniane przez niezależne laboratorium centralne, które nie miało informacji o przydziałach poszczególnych pacjentów do grup badania.

Pierwszorzędowy punkt końcowy w dziedzinie skuteczności

Pierwszorzędowy punkt końcowy w dziedzinie skuteczności został zdefiniowany jako różnica zmiany pułapu VO_2 względem wartości wyjściowej po 24 tygodniach między grupą kontrolną a grupą CCM, według zaślepionej oceny laboratorium centralnego. Do analizy pierwszorzędowego punktu końcowego w dziedzinie skuteczności zastosowano bayesowski model liniowy z pomiarami powtarzanymi, w celu oszacowania różnic średniego pułapu VO_2 między grupami po upływie 24 tygodni od daty wyjściowej, przy poziomie zapożyczenia danych ustalonym na 30% (70% wazenie zaniżające) z różnicy zaobserwowanej między grupami w powiązonym leczeniu, w podgrupie badania FIX-HF-5 określanej jako $EF \geq 25\%$.

Drugorzędowe punkty końcowe w dziedzinie skuteczności

Ponieważ testowano wiele hipotez drugorzędowych, metoda kontrolująca poziom istotności alfa była jawną metodą hierarchiczną. W ramach tych analiz, jeśli jednostronna wartość p drugorzędowego punktu końcowego była $\leq 0,025$, hipoteza zerowa była odrzucana i testowano następny drugorzędowy punkt końcowy. Hierarchia testowania drugorzędowych punktów końcowych była następująca:

- Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire — kwestionariusz oceny jakości życia z niewydolnością serca
- Klasyfikacja w skali NYHA
- Pułap VO_2 ze szczytowym wskaźnikiem wymiany oddechowej (RER) $\geq 1,05$

Punkty końcowe w dziedzinie bezpieczeństwa

Pierwszorzędowym punktem końcowym w dziedzinie bezpieczeństwa był odsetek pacjentów, u których w 24-tygodniowym okresie obserwacji wystąpiły powikłania związane z wyrobem OPTIMIZER lub zabiegiem. Kwalifikacji powikłań dokonywała komisja ds. orzekania o zdarzeniach. Pierwszorzędowy punkt końcowy w dziedzinie bezpieczeństwa był porównywany z przyjętym z góry progiem 70%, który wywiedziono z kilku wcześniejszych badań obejmujących terapię resynchronizującą serca (CRT) — PMA P010012: Contak CD CRT D, P030005: Contak Renewal TR, P030035: St. Jude Frontier i P010012/S37: Contak Renewal 3AVT; Van Rees, 2011).

Pozostałymi punktami końcowymi w dziedzinie bezpieczeństwa były: zgon z dowolnej przyczyny; zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych; rozpatrywane łącznie: zgon z dowolnej przyczyny lub hospitalizacja z dowolnej przyczyny; rozpatrywane łącznie: zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacja związana z pogłębieniem niewydolności serca; oraz ogólna częstość występowania zdarzeń niepożądanych i poważnych zdarzeń niepożądanych.

2.0 Charakterystyka demograficzna i stan na początku badania

Spośród 160 kwalifikujących się pacjentów 74 przydzielono do grupy CCM, a 86 przydzielono do grupy kontrolnej. W grupie CCM 6 pacjentom nie implantowano wyrobu, a 2 pacjentów zmarło przed wizytą przypadającą po 24 tygodniach (w tym 1 pacjent zmarł jeszcze przed randomizacją). W grupie kontrolnej 4 pacjentów zmarło, a 3 wycofało się przed wizytą przypadającą po 24 tygodniach.

Grupy były dobrze zrównoważone pod względem cech demograficznych i stanu na początku badania (*Tabela 1*). Średni wiek wśród ogółu pacjentów wynosił 63 lata. Większość pacjentów stanowili mężczyźni rasy białej, a podłożem niewydolności była najczęściej kardiomiopatia niedokrwienna — takie cechy pacjentów są typowe dla ostatnich badań nad niewydolnością serca. Średni pułap VO₂ wynosił wyjściowo około 15 ml/kg/min, co jest wartością umiarkowanie obniżoną w stosunku do wartości osiąganych w zdrowej populacji. Charakterystyka pacjentów włączonych prospektywnie do badania FIX-HF-5C była podobna do charakterystyki podgrupy FIX-HF-5, na której prowadzono analizę bayesowską (*Tabela 1*).

Tabela 1: Charakterystyka demograficzna i stan na początku badania

	FIX-HF-5C		Podgrupa FIX-HF-5 (25% ≤ EF ≤ 35%)	
	CCM (N=74)	Kontrola (N=86)	CCM (N=117)	Kontrola (N=112)
Średni wiek (lata)	63	63	59	60
Mężczyźni	73%	79%	71%	74%
Rasa biała	74%	71%	75%	72%
Niewydolność serca o podłożu niedokrwiennym	62%	59%	72%	69%
Przebyty zawał mięśnia sercowego	49%	59%	67%	59%
Wcześniejsze stosowanie sytemu stymulatora/ICD	88%	85%	80%	79%
Cukrzyca	51%	49%	49%	52%
NYHA				
Klasa III	87%	91%	93%	87%
Klasa IV	14%	9%	7%	13%
Czas trwania QRS (ms)	103	104	99	101
LVEF (%)	33	33	31	32
LVEDD (mm)	58	60	57	56
Pułap VO ₂ (ml/kg/min)	15,5	15,4	14,6	14,8
Czas trwania wysiłku (minuty)	11,4	10,6	11,3	11,7
6-minutowy test marszowy (metry)	317	324	326	324
Kwestionariusz jakości życia MLWHFQ (wynik łączny)	56	57	60	56

Średnia lub % (n/N)

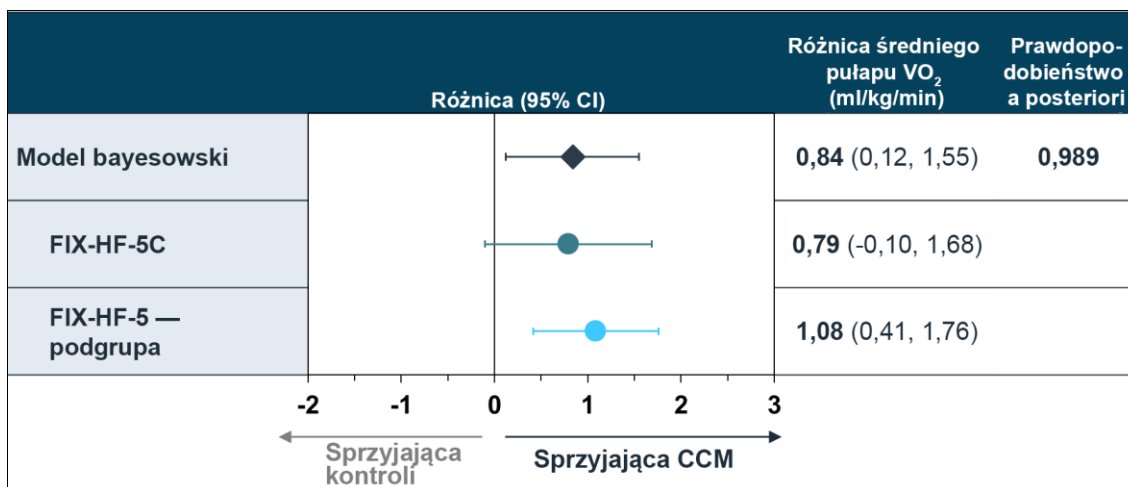
3.0 Wyniki w dziedzinie skuteczności

a. Pierwszorzędowy punkt końcowy w dziedzinie skuteczności

Pierwszorzędowy punkt końcowy w dziedzinie skuteczności został osiągnięty. Oszacowana na podstawie modelu średnia różnica w pułapie VO_2 po 24 tygodniach między grupą CCM a grupą kontrolną wynosiła 0,84 ml/kg/min z 95-procentowym bayesowskim przedziałem ufności wynoszącym (0,12, 1,55) ml/kg/min.

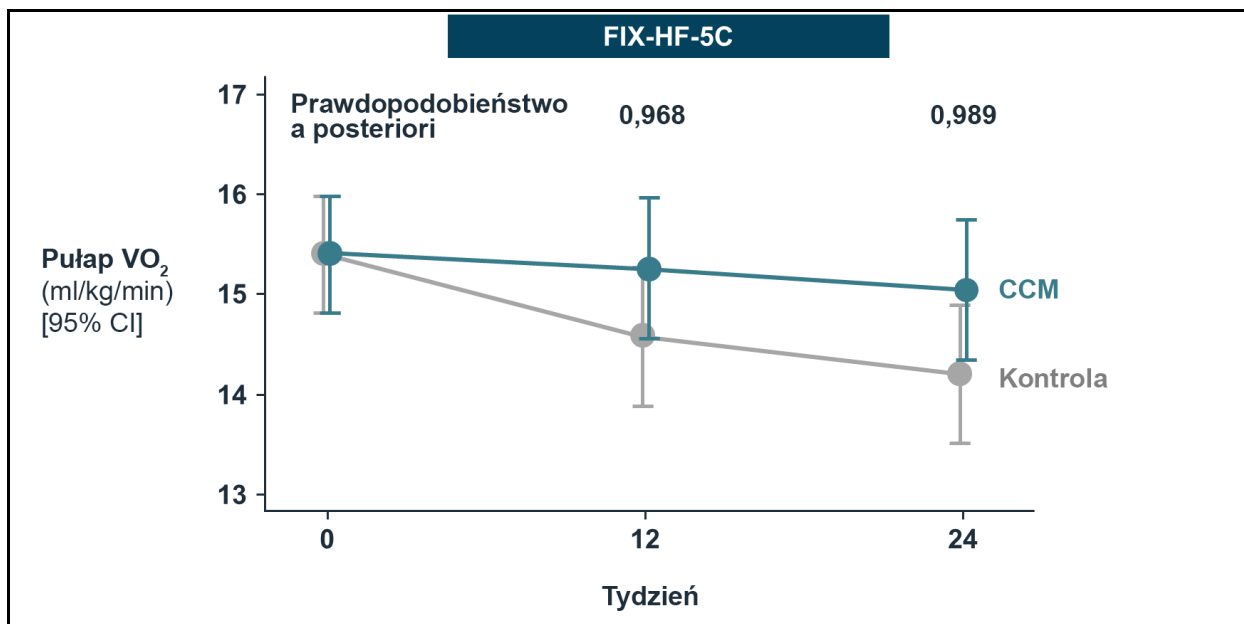
Prawdopodobieństwo, że skuteczność w grupie CCM jest wyższa niż w grupie kontrolnej, wynosiło 0,989, czyli przekraczało poziom 0,975 będący kryterium statystycznej istotności pierwszorzędowego punktu końcowego.

Na Rysunku 1 można zauważyć, że oszacowanie punktu końcowego przez model bayesowski jest bardzo podobne do oszacowania na podstawie samego tylko badania FIX-HF-5C. Jednak w modelu uwzględniono również wysokiej jakości dane z poprzedniego zaślepionego badania klinicznego z randomizacją, dzięki czemu precyzja oszacowania jest wyższa. Gdyby FIX-HF-5C było badaniem autonomicznym, odpowiedni byłby środkowy przedział ufności. Jednak model bayesowski umożliwia uwzględnienie całokształtu skutków klinicznych, co przynosi większą precyzję oszacowania wielkości efektu i znajduje swoje odzwierciedlenie w węższym 95-procentowym przedziale ufności oszacowania bayesowskiego.



Rysunek 1: Pułap VO_2 wg badania

Poprawa pułapu VO_2 następowała z czasem, w okresie od 3 do 6 miesięcy (Rysunek 2). Na wykresie tym można zauważyć, że efekt terapeutyczny wynika ze znaczącego zmniejszenia VO_2 w grupie kontrolnej przy stosunkowo małym wzroście VO_2 w grupie leczonej badanym wyrobem.



Rysunek 2: Wpływ terapii na pułap VO_2 w funkcji czasu (FIX-HF-5C)

Przeprowadzono analizę czułości uwzględniającą pierwszorzędowy punkt końcowy, w której stosowano różne mechanizmy postępowania z brakującymi danymi i modyfikacje dotyczące takich danych (*Tabela 2*). Metoda podstawiania wpływała na wyniki, a oszacowana wartość VO_2 wynosiła od 0,48 do 0,84, w zależności od metody. Wniosek o przewadze CCM pod względem średniego pułapu VO_2 był taki sam we wszystkich analizach czułości. W dodatku, analiza pierwszorzędowego punktu końcowego byłaby istotna statystycznie przy jakimkolwiek zapożyczeniu danych ważonym na 0,11 lub więcej (jak wspomniano powyżej, poziom 0,30 został określony wcześniej w planie analizy).

Tabela 2: Wpływ terapii na pułap VO_2 w poszczególnych badaniach

Badanie	Populacja	Bayesowskie oszacowanie VO_2	Bayesowskie prawdopodobieństwo a posteriori
Analiza pierwszorzędowego punktu końcowego z zapożyczeniem danych FIX-HF-5C i FIX-HF-5	Podstawianie (Zgon = 0)	0,836	0,989
	Podstawianie (Zgon = najniższy szczytowy VO_2)	0,693	0,988
	Kompletne obserwacje (bez podstawiania)	0,603	0,978
FIX-HF-5C i FIX-HF-5 połączone w jedną pułę	Kompletne obserwacje (bez podstawiania)	0,749	0,999
FIX-HF-5 osobno	Podstawianie (Zgon = 0)	0,799	0,960
	Podstawianie (Zgon = najniższy szczytowy VO_2)	0,611	0,957
	Kompletne obserwacje (bez podstawiania)	0,480	0,916

Badanie	Populacja	Bayesowskie oszacowanie VO ₂	Bayesowskie prawdopodobieństwo a posteriori
FIX-HF-5 osobno	Podstawianie (Zgon = 0)	1,074	1,00
	Kompletna obserwacja (bez podstawiania)	1,080	1,00

b. Drugorzędowe punkty końcowe w dziedzinie skuteczności

Wyniki z kwestionariuszy MLWHFQ po 24 tygodniach, przedstawione w Tabeli 3, wskazują na statystycznie istotną przewagę grupy CCM nad grupą kontrolną ($p < 0,001$) w każdym z badań.

Tabela 3: Zmiana wyniku MLWHFQ po 24 tygodniach w poszczególnych badaniach

	Różnica (95-procentowy przedział ufności) łącznego wyniku MLWHFQ między grupami	Wartość p (1-stronna)
Dane połączone w pulę	-10,9 (-14,6, -7,2)	<0,001
FIX-HF-5C	-11,7 (-17,6, -5,9)	<0,001
Podgrupa FIX-HF-5	-10,8 (-15,6, -6,1)	<0,001

W poszczególnych badaniach odsetek pacjentów, u których nastąpiła poprawa o co najmniej 1 klasę w skali NYHA, był wyższy w grupie CCM niż w grupie kontrolnej, a różnica ta była statystycznie znamienna ($p < 0,001$ w każdym z badań; Tabela 4).

Tabela 4: Pacjenci z poprawą o ≥ 1 klasę NYHA po 24 tygodniach w poszczególnych badaniach

Zmiana o ≥ 1 klasę w skali NYHA	CCM	Kontrola	Wartość p (1-stronna)
Dane połączone w pulę	104/173 (60,1%)	59/169 (34,9%)	<0,001
FIX-HF-5C	57/70 (81,4%)	32/75 (42,7%)	<0,001
Podgrupa FIX-HF-5	47/103 (45,6%)	27/94 (28,7%)	<0,001

W badaniu FIX-HF-5C wartość p dla porównania średniego pułapu VO₂ po 24 tygodniach między grupą CCM a grupą kontrolną wśród obserwacji z RER > 1,05 wynosiła 0,1100. Zatem na podstawie danych z samego tylko badania FIX-HF-5C ten drugorzędowy punkt końcowy w dziedzinie skuteczności nie został osiągnięty. Gdy dane z badań FIX-HF-5 i FIX-HF-5C połączone w jedną pulę, szacowany wpływ terapii wynosił 0,62 ml/kg/min z wartością p równą 0,009. Ponadto punkt końcowy został osiągnięty w podgrupie FIX-HF-5 (Tabela 5).

Tabela 5: Zmiana pulapu VO_2 w testach z $RER \geq 1,05$ po 24 tygodniach w poszczególnych badaniach

	Różnica (95-procentowy przedział ufności) pulapu VO_2 (ml/kg/min) między grupami	Wartość p (1-stronna)
Dane połączone w pulę	0,62 (0,11, 1,14)	0,009
FIX-HF-5C	0,43 (-0,25, 1,11)	0,1100
FIX-HF-5 — podgrupa	0,83 (0,06, 1,61)	0,017

W 6 wynikach odkrywczych zaobserwowano istotny wpływ terapii. Nie stwierdzono istotnego wpływu na zmianę VE/VCO_2 po 24 tygodniach.

4.0 Wyniki w dziedzinie bezpieczeństwa

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w tym badaniu była stosunkowo niska. Porównania między grupami nie wykazały żadnych różnic statystycznych między grupą CCM a grupą kontrolną pod względem którychkolwiek z rodzajów zdarzeń niepożądanych wymienionych w analizie.

a. Pierwszorzędowy punkt końcowy w dziedzinie bezpieczeństwa

Pierwszorzędowy punkt końcowy w dziedzinie bezpieczeństwa został osiągnięty (**Tabela 6**). Odsetek pacjentów bez powikłań w grupie CCM wynosił 89,7% (61/68) z dolną granicą ufności wynoszącą 79,9% (jednostronny poziom $\alpha=0,025$), czyli był większy od przyjętego progu 70%. Większość powikłań (5/7, 71,4%) stanowiły przemieszczenia elektrod.

Tabela 6: Pierwszorzędowy punkt końcowy w dziedzinie bezpieczeństwa (FIX-HF-5C, tylko grupa leczona CCM)

Odsetek bez powikłań n/N (%)	Dolna gr. 95-procentowy prz. ufności	Górna gr. 95-procentowy prz. ufności
61/68 (89,7%)	79,9%	95,8%

b. Drugorzędowe punkty końcowe w dziedzinie bezpieczeństwa (FIX-HF-5C)

Jak przedstawiono to w Tabeli 7, wskaźniki braku zgonów, braku zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych i braku zgonów z dowolnej przyczyny lub hospitalizacji z dowolnej przyczyny po 24 tygodniach były podobne w obu grupach.

Tabela 7. Drugorzędowe punkty końcowe w dziedzinie bezpieczeństwa po 24 tygodniach (FIX-HF-5C)

Brak	CCM	Kontrola	Wartość p
Zgonu z dowolnej przyczyny	98,3%	95,3%	0,2549
Zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych	100%	96,5%	0,1198
Zgonu z dowolnej przyczyny lub hospitalizacji z dowolnej przyczyny	78,1%	77,7%	0,9437

Piśmiennictwo:

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. Aktualne podsumowanie kliniczne: FIX-HF-5C2

Wprowadzenie

Poprzednie wersje wyrobu OPTIMIZER — używane na mocy aktualnego wyjątkowego dopuszczenia wyrobu eksperymentalnego (IDE) obowiązującego w USA — muszą za pośrednictwem elektrody przedsionkowej wykrywać depolaryzację przedsionka, aby podawać impulsy CCM we właściwych momentach. Dlatego obecność migotania lub trzepotania przedsionków ograniczała pod względem technicznym możliwość podawania sygnałów CCM. W obecnej wersji wyrobu OPTIMIZER, 2-elektrodowym modelu OPTIMIZER Smart, wyeliminowano konieczność wykrywania przedsionkowego, zachowując jednocześnie możliwość bezpiecznego i skutecznego podawania sygnałów CCM do komory. 2-elektrodowy generator OPTIMIZER Smart wymaga nie 3, a 2 elektrod, pozwalając na stosowanie terapii CCM w większej populacji pacjentów z objawową niewydolnością serca i ograniczając całkowite obciążenie pacjenta implantowanym sprzętem oraz ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z elektrodami u wszystkich pacjentów korzystających z terapii CCM.

Powikłaniem obserwowanym najczęściej w badaniach FIX-HF-5 i FIX-HF-5C były: przemieszczenie elektrody, naruszenie izolacji elektrody oraz złamanie elektrody wymagające dodatkowego zabiegu chirurgicznego w celu rewizji lub wymiany elektrody. Takie powikłania związane z elektrodami są również najczęściej przytaczanymi powikłaniami związanymi z urządzeniami CRT, ICD i stymulatorami. Dlatego możliwość ograniczenia łącznej liczby elektrod potrzebnych dla danego wyrobu, w tym przypadku OPTIMIZER Smart, może potencjalnie ograniczyć ogólną częstość występowania powikłań związanych z tym urządzeniem. Podniesienie poziomu bezpieczeństwa użytkownika generatora OPTIMIZER Smart pozwoli lekarzom stosować go w szerszym zakresie, a tym samym pomóc większej liczbie pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca.

1.0 Przegląd planu badania

Badanie FIX-HF-5C2 było wielośrodkowym, prospektywnym, prowadzonym tylko w jednej grupie pacjentów leczonych systemem OPTIMIZER Smart System w konfiguracji 2-elektrodowej. Do badania włączono sześćdziesięciu pacjentów i każdemu z nich implantowano system OPTIMIZER Smart System. Pierwszorzędnym punktem końcowym w dziedzinie skuteczności była poprawa tolerancji wysiłku fizycznego mierzona jako pułap VO_2 uzyskany w teście spiroergometrycznym (CPX). Wyniki testów spiroergometrycznych były oceniane przez niezależne laboratorium centralne. Wyniki uzyskane u pacjentów z implantowanym systemem OPTIMIZER Smart porównano z wartościami pułapu VO_2 uzyskanymi u pacjentów w grupie kontrolnej badania FIX-HF-5C, biorąc pod uwagę średnią zmianę pułapu VO_2 po 24 tygodniach od stanu wyjściowego.

Drugorzędowym punktem końcowym badania FIX-HF-5C2 w dziedzinie skuteczności była ocena średniej dobowej liczby podawanych sygnałów CCM w ciągu 24 tygodni badania. Dokonano porównania między pacjentami z 2-elektrodowym systemem OPTIMIZER z badania FIX-HF-5C2 a pacjentami z 3-elektrodowym systemem OPTIMIZER z badania FIX-HF-5C w celu określenia, czy występują różnice między terapiami realizowanymi przez te dwie konfiguracje.

Pierwszorzędowym punktem końcowym badania FIX-HF-5C2 w dziedzinie bezpieczeństwa był odsetek pacjentów z powikłaniami związanymi z wyrobem OPTIMIZER lub zabiegiem występującymi w 24-tygodniowym okresie obserwacji. Powikłania były oceniane przez niezależną komisję oceny zdarzeń.

2.0 Przegląd metodyki

Ośrodki wybierały potencjalnych uczestników ze swoich populacji pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca. Docelowa populacja składała się z pacjentów z frakcją wyrzutową w przedziale od 25 do 45% (włącznie) i objawami odpowiadającymi klasie III lub ambulatoryjnej klasie IV w skali NYHA. Od potencjalnych uczestników uzyskano świadomą zgodę, a następnie włączono ich do badania klinicznego w celu wykonania testów kwalifikacyjnych do badania. Testy kwalifikacyjne obejmowały: wywiad medyczny, badanie fizykalne, wywiad farmakoterapeutyczny, badanie krwi, test spiroergometryczny (CPX) w celu określenia pułapu VO_2 , badanie echokardiograficzne w celu określenia frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF), 12-elektrodowy EKG i ocenę w skali NYHA. Wyniki testów spiroergometrycznych i echokardiograficznych były oceniane przez niezależne laboratorium centralne.

Dla pacjentów spełniających kryteria testów kwalifikacyjnych i kryteria włączenia planowano w jak najbliższym terminie implantację systemu OPTIMIZER Smart z 2 elektrodami. Pacjenci zgłaszali się do placówki medycznej na kontrole po 2 tygodniach, 12 tygodniach i 24 tygodniach od implantacji. Podczas wizyt po 12 i 24 tygodniach wykonywane były badania fizykalne, ocena farmakoterapii, badania krwi, testy spiroergometryczne, oceny NYHA i oceny zdarzeń niepożądanych. Zbieranie danych do oceny punktów końcowych badania kończono wraz z wizytą po 24 tygodniach.

3.0 Wyniki

3.1 Liczba badaczy i liczba ośrodków

W badaniu FIX-HF-5C2 uczestniczyło 8 ośrodków, a *Tabela 1* zamieszczona poniżej zawiera informacje o 8 głównych badaczach.

Tabela 1: Lista ośrodków

Badacz/ośrodek badawczy	Poddani kwalifikacji	Włączeni do badania
Ośrodek A	7	4 (6,7%)
Ośrodek B	33	18 (30,0%)
Ośrodek C	3	1 (1,7%)
Ośrodek D	43	12 (20,0%)
Ośrodek E	8	3 (5,0%)
Ośrodek F	14	3 (5,0%)
Ośrodek G	6	1 (1,7%)
Ośrodek H	39	18 (30,0%)
ŁĄCZNIE	153	60

3.2 Rozliczenie udziału pacjentów w wizytach kontrolnych

Tabela 2 przedstawia przebieg udziału pacjentów w badaniu. Testom kwalifikacyjnym poddano 153 pacjentów. Spośród nich 60 pacjentów włączono do badania i wszystkim tym 60 uczestnikom implantowano badany wyrób. Jeden uczestnik wycofał się przed upływem 24 tygodni. Nie było zgonów. W tabeli przedstawiono wykaz wizyt kontrolnych wraz z informacjami o liczbach i odsetkach uczestników, którzy pomyślnie ukończyli test wysiłkowy służący do oceny pierwszorzędnego punktu końcowego. Na testy wysiłkowe po 12 tygodniach zgłosiło się 53 uczestników, a 55 uczestników ukończyło testy wysiłkowe podczas wizyty po 24 tygodniach. W przypadku jednego (1) uczestnika test po 12 tygodniach uznano za niewystarczający do oceny, a w przypadku 3 uczestników uznano za niewystarczające do oceny testy po 24 tygodniach. W efekcie do oceny pozostały 52 testy z wizyt po 12 tygodniach i 52 testy z wizyt po 24 tygodniach. Jeden uczestnik wycofał się z badania przed upływem 24 tygodni.

Tabela 2: Przebieg udziału pacjentów w badaniu.

Zmienna	FIX-HF-5C2: leczeni systemem OPTIMIZER
Poddani kwalifikacji	153
Włączeni do badania / Po implantacji	60 (39,2%)
Zgodnie z protokołem	59 (98,3%)
Zgon ¹	0 (0,0%)
Wycofanie ¹	1 (1,7%)

Zmienna	FIX-HF-5C2: leczeni systemem OPTIMIZER
Odbyta wizyta po 12 tygodniach	59 (98,3%)
Ukończony test wysiłkowy po 12 tygodniach	53 (88,3%)
Test wysiłkowy po 12 tygodniach nadaje się do oceny ²	52 (86,7%)
Odbyta wizyta po 24 tygodniach	59 (98,3%)
Ukończony test wysiłkowy po 24 tygodniach	55 (91,7%)
Test wysiłkowy po 24 tygodniach nadaje się do oceny ²	52 (86,7%)
¹ Przed wizytą po 24 tygodniach ² Tylko uczestnicy z poprawnie (w opinii laboratorium centralnego) określonym pułapem VO ₂ podczas wskazanej wizyty.	

3.3 Charakterystyka początkowa

Tabela 4 przedstawia charakterystykę początkową pacjentów w badaniu FIX-HF-5C2 oraz charakterystykę początkową grup uczestników badania FIX-HF-5C. Przede wszystkim należy zwrócić uwagę na porównania między grupą z systemem OPTIMIZER z badania FIX-HF-5C2 a grupą kontrolną z badania FIX-HF-5C, ponieważ są to pierwszorzędowe grupy porównawcze do oceny skuteczności. Przy nominalnym poziomie istotności 0,05 uczestnicy FIX-HF-5C2 byli starsi ($66,3 \pm 8,9$ wobec $62,8 \pm 11,4$), rzadziej chorowali na cukrzycę (30% wobec 48,8%) i mieli niższy wymiar końcoworozkurczowy lewej komory (LVEDD) ($57,7 \pm 6,8$ wobec $60,2 \pm 7,0$) niż uczestnicy w grupie kontrolnej FIX-HF-5C. Mimo że uczestnicy badania FIX-HF-5C2 mieli mniejsze wymiary LVEDD, frakcja wyrzutowa lewej komory (LVEF) nie różniła się w sposób statystycznie istotny między grupami ($34,1 + 6,1$ wobec $32,5 + 5,2\%$). Pułap VO₂ w testach spiroergometrycznych był wyjściowo podobny w obu grupach, ale uczestnicy badania FIX-HF-5C2 byli w stanie kontynuować test średnio o całą minutę dłużej niż uczestnicy z grupy kontrolnej FIX-HF-5C ($11,6 + 2,9$ wobec $10,6 + 3,1$ min). Ta różnica była statystycznie istotna ($p < 0,04$).

Zgodnie z celem i planem badania u istotnie większej liczby uczestników badania FIX-HF-5C2 występowało utrwalone migotanie przedsionków, potwierdzone na wykresach z początkowego badania EKG. Mimo że ta różnica nie osiągnęła istotności statystycznej, w badaniu FIX-HF-5C2 był tylko 1 uczestnik z wynikiem IV w skali NYHA, natomiast w badaniu FIX-HF-5C takich uczestników było 8. Ta różnica jest zbieżna z decyzjami podejmowanymi w praktyce klinicznej. Nie stanowi ograniczenia istotnego ze względów regulacyjnych, ponieważ protokół został opracowany zanim Wskazania ograniczono do pacjentów z wynikiem III w skali NYHA, dlatego do udziału w badaniu FIX-HF-5C2 dopuszczano pacjentów z wynikiem IV w skali NYHA. Jednoznaczna, wynikająca z praktyki klinicznej

preferencja dla pacjentów z wynikiem III w skali NYHA w badaniu FIX-HF-5C2 potwierdza, że grupa pacjentów zaliczonych do klasy czynnościowej III w skali NYHA jest odpowiednią grupą docelową terapii CCM. Pod względem wszystkich pozostałych cech obie grupy były podobne.

Leki przyjmowane przez uczestników na początku badania przedstawiono w *Tabeli 5*.

Tabela 4: Charakterystyka początkowa: Populacja przewidziana do leczenia (ITT)

Zmienna	FIX-HF-5C2	FIX-HF-5C			
	OPTIMIZER	OPTIMIZER	Wartość p ¹	Kontrola	Wartość p ¹
Wiek (lata)	66,3 ±8,9 (60)	63,1 ±10,9 (74)	0,071	62,8 ±11,4 (86)	0,049
Mężczyźni	53 (88,3%)	54 (73,0%)	0,032	68 (79,1%)	0,182
Rasa (biała)	40 (66,7%)	55 (74,3%)	0,346	61 (70,9%)	0,590
Etiologia przewlekłej niewydolności serca (niedokrwienność)	41 (68,3%)	46 (62,2%)	0,473	51 (59,3%)	0,299
Przeżyty zawał mięśnia sercowego	36 (60,0%)	36 (48,6%)	0,224	51 (59,3%)	1,000
Przeżyty zabieg CABG	13 (21,7%)	18 (24,3%)	0,837	23 (26,7%)	0,560
Wszczepiony wcześniej ICD lub stymulator	55 (91,7%)	67 (94,4%)	0,731	73 (85,9%)	0,432
Wszczepiony wcześniej ICD (ICD,CRT-D,S-ICD)	53 (88,3%)	66 (93,0%)	0,382	73 (85,9%)	0,804
Wszczepiony wcześniej stymulator	2 (3,3%)	1 (1,4%)	0,593	0 (0,0%)	0,170
Dusznicza bolesna	2 (3,3%)	5 (6,8%)	0,459	6 (7,0%)	0,471
Cukrzyca	18 (30,0%)	38 (51,4%)	0,014	42 (48,8%)	0,027
Utrwalone migotanie przedsionków na początku badania	9 (15,0%)	0 (0%)	0,0005	0 (0%)	0,0002
Arytmie przedsionkowe w wywiadzie	34 (56,7%)	25 (33,8%)	0,009	35 (40,7%)	0,065
Trzepotanie przedsionków	5 (8,3%)	8 (10,8%)	0,772	6 (7,0%)	0,761
Migotanie przedsionków	28 (46,7%)	20 (27,0%)	0,029	27 (31,4%)	0,082
Częste przedwczesne skurcze przedsionków	3 (5,0%)	3 (4,1%)	1,000	1 (1,2%)	0,306
Inne nieprawidłowości czynności przedsionków	2 (3,3%)	2 (2,7%)	1,000	3 (3,5%)	1,000

Zmienna	FIX-HF-5C2	FIX-HF-5C			
	OPTIMIZER	OPTIMIZER	Wartość p ¹	Kontrola	Wartość p ¹
Arytmie komorowe w wywiadzie	17 (28,3%)	26 (35,1%)	0,459	28 (32,6%)	0,716
Migotanie komór	5 (8,3%)	5 (6,8%)	0,752	8 (9,3%)	1,000
Częstoskurcz komorowy	13 (21,7%)	19 (25,7%)	0,685	19 (22,1%)	1,000
Częste przedwczesne skurcze komór	5 (8,3%)	8 (10,8%)	0,772	7 (8,1%)	1,000
NYHA					
Klasa III	59 (98,3%)	64 (86,5%)	0,023	78 (90,7%)	0,082
Klasa IV	1 (1,7%)	10 (13,5%)	0,023	8 (9,3%)	0,082

¹W porównaniu z grupą uczestników badania FIX-HF-5C2 leczonych systemem OPTIMIZER; porównanie przy użyciu testu dokładnego Fishera dla zmiennych binarnych i testu t dla dwóch prób dla zmiennych ciągłych.

Tabela 5: Farmakoterapia w momencie rozpoczęcia badania: Populacja przewidziana do leczenia (ITT)

Zmienna	FIX-HF-5C2	FIX-HF-5C			
	OPTIMIZER	OPTIMIZER	Wartość p ¹	Kontrola	Wartość p ¹
ACEi/ARB/ARNi	45 (75,0%)	61 (82,4%)	0,393	72 (83,7%)	0,212
Inhibitor ACE	29 (48,3%)	40 (54,1%)	0,603	49 (57,0%)	0,317
ARB	8 (13,3%)	18 (24,3%)	0,128	22 (25,6%)	0,096
ARNi	9 (15,0%)	3 (4,1%)	0,035	3 (3,5%)	0,028
Beta-bloker	57 (95,0%)	72 (97,3%)	0,656	82 (95,3%)	1,000
Diuretyk	44 (73,3%)	57 (77,0%)	0,689	67 (77,9%)	0,558
Dodatkowy diuretyk	5 (8,3%)	6 (8,1%)	1,000	8 (9,3%)	1,000
Iwabradyna	3 (5,0%)	2 (2,7%)	0,656	4 (4,7%)	1,000

Zmienna	FIX-HF-5C2	FIX-HF-5C			
	OPTIMIZER	OPTIMIZER	Wartość p¹	Kontrola	Wartość p¹
Digoksyna	4 (6,7%)	10 (13,5%)	0,260	8 (9,3%)	0,762
Inhibitor aldosteronu	25 (41,7%)	26 (35,1%)	0,477	33 (38,4%)	0,733
Hydralazyna	3 (5,0%)	5 (6,8%)	0,731	10 (11,6%)	0,240
Azotany	11 (18,3%)	18 (24,3%)	0,527	26 (30,2%)	0,124
Bloker kanału wapniowego	6 (10,0%)	9 (12,2%)	0,787	8 (9,3%)	1,000
Lek przeciwwarytmiczny	19 (31,7%)	14 (18,9%)	0,108	12 (14,0%)	0,013
Lek przeciwplatekcyjny	41 (68,3%)	54 (73,0%)	0,572	59 (68,6%)	1,000
Lek przeciwnowotworowy	27 (45,0%)	19 (25,7%)	0,028	18 (20,9%)	0,003

¹W porównaniu z grupą uczestników badania FIX-HF-5C2 leczonych systemem OPTIMIZER; porównanie przy użyciu testu dokładnego Fishera.

Podsumowanie farmakoterapii niewydolności serca stosowanej przez pacjentów w momencie rozpoczęcia badania zawiera **Tabela 5**. Jedynymi istotnymi różnicami było przyjmowanie leków z grupy ARNi, leków przeciwaritmicznych i leków przeciwkrzepliwych przez większy odsetek uczestników badania FIX-HF-5C2. Częstsze stosowanie leków z grupy ARNi odzwierciedla fakt, że zostały one wprowadzone, gdy badanie FIX-HF-5C już dobiegało końca. Częstsze stosowanie leków przeciwaritmicznych i przeciwkrzepliwych prawdopodobnie odzwierciedla włączenie do badania pacjentów z migotaniem przedsionków; tacy pacjenci byli wykluczeni z udziału w badaniu FIX-HF-5C. **Tabela 6** zawiera porównanie farmakoterapii lekami przeciwaritmicznymi stosowanej przez uczestników badań FIX-HF-5C2 i FIX-HF-5C.

Tabela 6: Leki przeciwaritmiczne przyjmowane w momencie rozpoczęcia badania

	FIX-HF-5C2	FIX-HF-5C	
Zmienna	OPTIMIZER	OPTIMIZER	Kontrola
Lek przeciwaritmiczny	19 (31,7%)	14 (18,9%)	12 (14,0%)
Amiodaron	12 (20,0%)	11 (14,9%)	6 (7,0%)
Sotalol	5 (8,3%)	3 (4,1%)	2 (2,3%)
Meksyletyna	1 (1,7%)	0	3 (3,5%)
Dofetylid	1 (1,7%)	0	1 (1,2%)

3.5 Pierwszorzędowy punkt końcowy w dziedzinie skuteczności

a. Analiza bayesowska

Do oszacowania różnic średniego pułapu VO_2 po 24 tygodniach od początku badania między uczestnikami badania FIX-HF-5C2 leczonymi badaniem wyrobem a grupą kontrolną badania FIX-HF-5C wykorzystano model bayesowski z powtarzanymi pomiarami, przy 30-procentowym poziomie zapożyczania danych (70% ważenie zaniżające) z różnicy zaobserwowanej między grupami w powiązonym leczeniu, w danych dotyczących podgrupy badania FIX-HF-5.

W grupie uczestników badania FIX-HF-5C2 leczonych badaniem wyrobem u 55 z 60 pacjentów wykonano co najmniej jeden pomiar pułapu VO_2 , a u 52 pacjentów wykonano pomiary pułapu VO_2 po 24 tygodniach. Wśród uczestników badania FIX-HF-5C2 nie było zgonów w 24-tygodniowym okresie obserwacji i żadne obserwacje nie zostały pominięte z powodu hospitalizacji związanej z niewydolnością serca. Jednak dla pacjentów z grupy kontrolnej FIX-HF-5C bez obserwacji pułapu VO_2 ze względu na zgon podstawiono

wartości zerowe, zgodnie z protokołem badania FIX-HF-5C. W analizie obu grup — grupy FIX-HF-5C2 leczonej badanym wyrobem i grupy kontrolnej FIX-HF-5C — uwzględniono łącznie 146 i 397 niebrakujących obserwacji pułapu VO_2 .

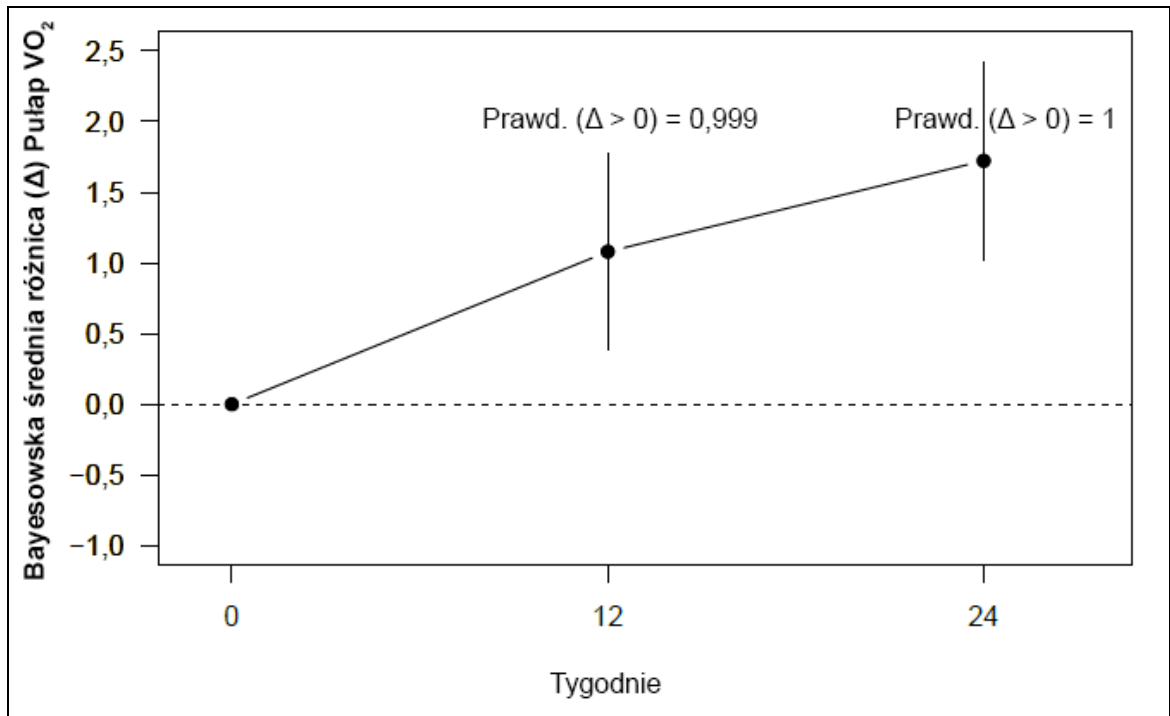
Tabele 7 i 8 zawierają wyniki analizy bayesowskiej, a na Rysunkach 1 i 2 przedstawiono wyniki pomiarów pułapu VO_2 w formie graficznej.

Tabela 7: Liczba obserwacji, średnia, odchylenie standardowe pułapu VO_2 wg grupy i terminu

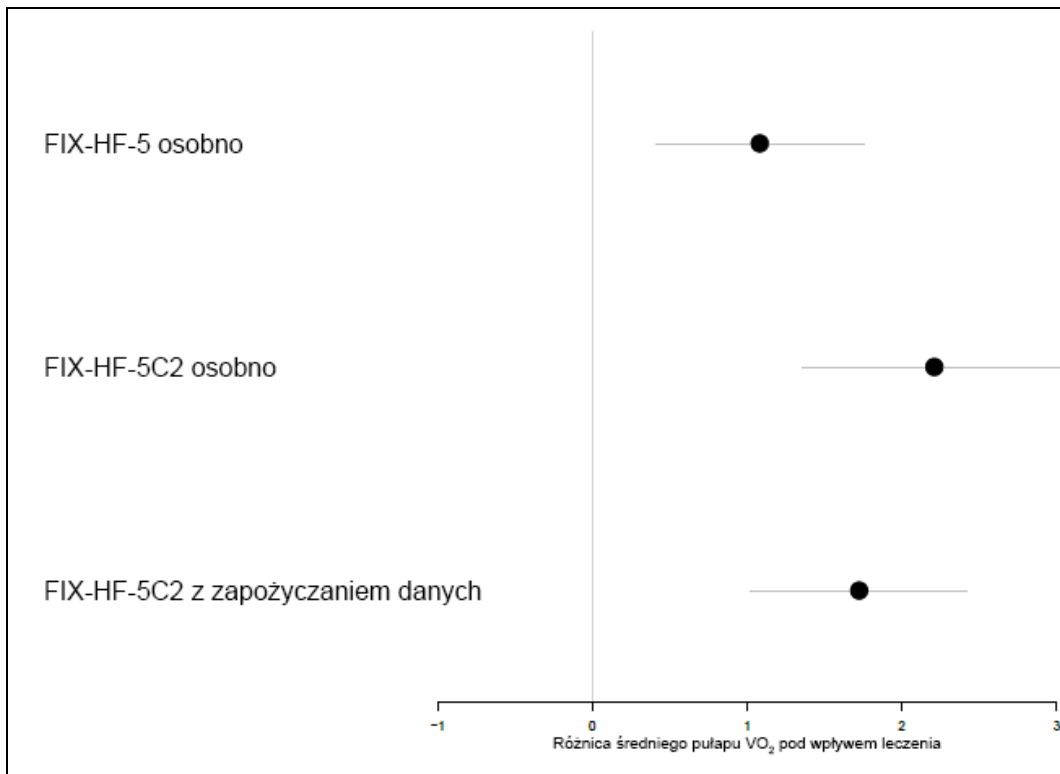
	Nobs (zaobserwowane)		Nobs (brakujące)		Średnia		Odchylenie standardowe	
	Kontrola	Wyrób	Kontrola	Wyrób	Kontrola	Wyrób	Kontrola	Wyrób
Początek badania	86	60	0	0	15,36	15,01	2,81	2,94
12 tygodni	73	52	13	8	14,59	16,01	4,29	3,34
24 tygodnie	74	52	12	8	14,34	16,22	4,69	3,09

Tabela 8: Wyniki analizy pierwszorzędowego punktu końcowego statystyką bayesowską (z zapożyczeniem danych)

Termin	Wpływ terapii	Zapożyczenie danych (bayesowskie)			
		D. granica	G. granica	Bł. stand.	P(Granica górna)
12 tygodni	1,079	0,381	1,776	0,356	0,999
24 tygodnie	1,722	1,021	2,417	0,356	1,000



Rysunek 1: Różnica (Δ) pulapu VO_2 pod wpływem leczenia w funkcji czasu, wg modelu bayesowskiego



Rysunek 2: 24-tygodniowe modelowane różnice pułapu VO₂ pod wpływem leczenia w poszczególnych badaniach

Bayesowskie prawdopodobieństwo a posteriori, że Δ_3 jest większa od 0 (co oznacza przewagę grupy FIX-HF-5C2 leczonej wyrobem nad grupą kontrolną FIX-HF-5C) wynosi 1. Ponieważ to prawdopodobieństwo jest wyższe niż 0,975, hipoteza zerowa zostaje odrzucona i deklaruje się przewagę grupy leczonej urządzeniem pod względem pierwszorzędnego punktu końcowego.

b. Wnioskowanie częstościowe

Analiza bayesowska wskazuje, że w grupie uczestników badania FIX-HF-5C2 leczonej urządzeniem OPTIMIZER wzrost pułapu VO₂ był większy niż w grupie kontrolnej badania FIX-HF-5C z prawdopodobieństwem a posteriori większym od progu istotności statystycznej wynoszącego 0,975.

Tabela 9 (podsumowania ogółem) przedstawia pomocniczą niebayesowską analizę pułapu VO₂.

U jedenastu (11) uczestników brakowało nadających się do oceny wyników pomiaru pułapu VO₂ z wizyt po 12 lub 24 tygodniach. U pięciu (5) uczestników brakowało wyników z obu wizyt.

Nie było zgonów ani braków spowodowanych hospitalizacjami związanymi z niewydolnością serca, dlatego w danych z badania FIX-HF-5C2 nie podstawiano żadnych zer ani najniższych wartości. W celach porównawczych przedstawiono wyniki z poprzedniego badania, w tym różnice między aktualnymi wynikami z badania terapii urządzeniem OPTIMIZER a wynikami z badania FIX-HF-5C. W grupie FIX-HF-5C2 leczonej urządzeniem OPTIMIZER miał miejsce istotny wzrost pułapu VO_2 zarówno po 12, jak i po 24 tygodniach, a zmiana względem początku badania była istotnie różna niż w grupie kontrolnej badania FIX-HF-5C. To spostrzeżenie zostało potwierdzone przez porównanie wyników mieszanego modelu częstościowego z wynikami grupy kontrolnej badania FIX-HF-5C.

W ujęciu ogólnym zaobserwowaliśmy poprawę pułapu VO_2 u uczestników leczonych wyrobem w badaniu FIX-HF-5C2, a ta poprawa była niezależna od spadku VO_2 w grupie kontrolnej.

Tabela 9: Podsumowanie skuteczności: Populacja przewidziana do leczenia (ITT)

		FIX-HF-5C2	FIX-HF-5C			
Zmienna		OPTIMIZER	OPTIMIZER	Różnica¹	Kontrola	Różnica¹
Pułap VO ₂ (ml/kg/min)						
Początek badania	Średnia ±odch. stand. (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-procentowy przedział ufności]	[14,2, 15,8]	[14,9, 16,1]	[-1,44, 0,47]	[14,8, 16,0]	[-1,31, 0,60]
	Wartość p ²			0,317		0,462
12 tygodni						
	Średnia ±odch. stand. (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-procentowy przedział ufności]	[15,1, 16,9]	[14,8, 16,4]	[-0,76, 1,62]	[14,5, 15,9]	[-0,36, 1,96]
	Wartość p ²			0,478		0,174
Zmiana między początkiem a 12. tygodniem						
	Średnia ±odch. stand. (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-procentowy przedział ufności]	[0,32, 1,23]	[-0,47, 0,67]	[-0,09, 1,42]	[-0,86, 0,15]	[0,43, 1,82]
	Wartość p ²	0,001	0,716	0,082	0,164	0,002

		FIX-HF-5C2	FIX-HF-5C			
Zmienna		OPTIMIZER	OPTIMIZER	Różnica ¹	Kontrola	Różnica ¹
24 tygodnie	Średnia ±odch. stand. (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-procentowy przedział ufności]	[15,4, 17,1]	[14,6, 16,3]	[-0,49, 1,95]	[14,4, 15,9]	[-0,10, 2,21]
	Wartość p ²			0,239		0,074
Zmiana między początkiem a 24. tygodniem	Średnia ±odch. stand. (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-procentowy przedział ufności]	[0,71, 1,54]	[-0,701, 0,648]	[0,32, 1,99]	[-1,07, 0,06]	[0,89, 2,37]
	Wartość p ²	<0,001	0,938	0,007	0,078	<0,001

¹W porównaniu z grupą uczestników badania FIX-HF-5C2 leczonych urządzeniem OPTIMIZER.

²Wartości są porównywane z początkowymi przy użyciu testu t dla prób zależnych, a różnice są porównywane przy użyciu testu t dla dwóch prób bez uwzględniania innych punktów czasowych.

3.6 Analiza drugorzędowego punktu końcowego w dziedzinie skuteczności

Ponieważ pierwszorzędowy punkt końcowy został osiągnięty, możliwe było formalne przetestowanie drugorzędowego punktu końcowego, czyli liczby podanych impulsów CCM. Łączną liczbę podanych impulsów CCM w populacjach pacjentów leczonych urządzeniem eksperymentalnym przedstawia *Tabela 10*. Przedstawiono wyniki na podstawie wszystkich dostępnych danych

i wielokrotnych podstawień (wg zasad opisanych wcześniej). Urządzenie implantowano u wszystkich uczestników badania FIX-HF-5C2, ale 1 uczestnik w grupie badania FIX-HF-5C leczonej urządzeniem OPTIMIZER zmarł przed rozpoczęciem badania, a dodatkowo 5 pacjentom nie implantowano urządzenia, dlatego populacja leczona urządzeniem eksperymentalnym jest inna w badaniu FIX-HF-5C przyjętym do porównania. *Tabela 10* odzwierciedla fakt, że na podstawie wszystkich dostępnych i podstawionych danych łączna liczba podanych impulsów CCM przez okres 24 tygodni jest równoważna między grupami leczonymi urządzeniem OPTIMIZER w badaniach FIX-HF-5C2 i FIX-HF-5C, ponieważ 95-procentowy przedział ufności różnicy między 2 grupami mieści się w całości w przedziale (Θ_{dolna} , $\Theta_{\text{górna}}$).

Tabela 10: Drugorzędowe punkty końcowe w dziedzinie skuteczności — dane pobrane z eksperymentalnych urządzeń OPTIMIZER w populacji leczonej tymi urządzeniami: Populacja leczona urządzeniem

		FIX-HF-5C2	FIX-HF-5C		FIX-HF-5C2 z utr. mig. przed. na początku badania
Zmienna		OPTIMIZER (N=60)	OPTIMIZER (N=60)	Różnica ¹	OPTIMIZER (N=9)
Łączna liczba podanych impulsów CCM					
24 tygodnie	Średnia ±odch. stand. (n)	19892 ±3472 (59)	19583 ±4998 (67)	310 ±4352	19734 ±4187 (9)
	(min., maks.)	(11618, 28284)	(3645, 31009)		(12787, 24578)
	[95-procentowy przedział ufności]	[18988, 20797]	[18364, 20802]	[-1228, 1847]	[16515, 22952]
	Wartość p ²			0,691	
	(ThetaDolna, ThetaGórna)			(-2448,2448)	

		FIX-HF-5C2	FIX-HF-5C		FIX-HF-5C2 z utr. mig. przed. na początku badania
Zmienna		OPTIMIZER (N=60)	OPTIMIZER (N=60)	Różnica ¹	OPTIMIZER (N=9)
Łączna liczba podanych impulsów CCM (PODSTAWIONA)					
24 tygodnie	Średnia ±błąd średniej	19897 ±463	19618 ±610	279 ±783	
	(min., maks.)	(19811, 20037)	(19553, 19722)		
	[95-procentowy przedział ufności]	[18988, 20805]	[18421, 20814]	[-1256, 1813]	
	Wartość p ²			0,722	
	(ThetaDolna, ThetaGórna)			(-2452, 2452)	
¹ Za biorównoważność uznaje się sytuację, w której dwustronny 95-procentowy przedział ufności wyznaczenia różnicy jest w całości zawarty w przedziale (ThetaDolna,ThetaGórna). ² Wartość p dla średnich z testu-t dla dwóch prób różnicy między grupami.					

3.7 Pierwszorzędowy punkt końcowy w dziedzinie bezpieczeństwa

Pierwszorzędowym złożonym punktem w dziedzinie bezpieczeństwa był odsetek uczestników z grupy leczonej wyrobem OPTIMIZER, u których w 24-tygodniowym okresie obserwacji wystąpiły powikłania związane z wyrobem OPTIMIZER lub zabiegiem jego implantacji, według oceny niezależnej komisji oceny zdarzeń (EAC). Komisja EAC weryfikowała wszystkie zgłoszenia poważnych zdarzeń niepożądanych, potwierdzała ich klasyfikację jako „poważnych” i oceniała związek zdarzenia z wyrobem (systemem OPTIMIZER) lub zabiegiem. Poważne zdarzenia niepożądane, które w opinii komisji EAC były jednoznacznie związane albo z systemem OPTIMIZER albo z zabiegiem jego implantacji, były uznawane za powikłania.

Wśród uczestników badania FIX-HF-5C2 zaobserwowano tylko 1 powikłanie. Wystąpiło ono u jednego uczestnika i polegało na powstaniu niewielkiego krwiaka w miejscu implantacji generatora OPTIMIZER IPG. Po implantacji ten uczestnik pozostał na noc w szpitalu, na obserwacji. Krwiak ustąpił bez leczenia i w tym przypadku nie wystąpiły żadne dalsze powikłania. Komisja EAC uznała zdarzenie za powikłanie związane z zabiegiem ze względu na przedłużenie hospitalizacji o jedną dobę w celu obserwacji pacjenta. U pacjentów, którym implantowano system OPTIMIZER z 2 elektrodami, nie było żadnych poważnych zdarzeń niepożądanych związanych z wyrobem.

Dlatego częstość powikłań w grupie badania FIX-HF-5C2 przewidzianej do leczenia (ITT) wynosiła 1,7% (1/60) z dokładnym 95-procentowym przedziałem ufności (0,0%, 8,9%). Jak widać (*Tabela 11*) częstotliwość powikłań w badaniu FIX-HF-5C2 była nominalnie niższa niż w poprzednim badaniu, jednak ta różnica nie była istotna statystycznie. Ze względu na małą wielkość próby w badaniu FIX-HF-5C2 trudno jest wykazać różnicę statystyczną w punktach procentowych. Jednak bezwzględna różnica w częstości powikłań między badaniem FIX-HF-5C2 (1,7%) a badaniem FIX-HF-5C (10,3%) jest istotna klinicznie.

Możemy zatem wysnuć wniosek, że pierwszorzędowy punkt końcowy badania FIX-HF-5C2 w dziedzinie bezpieczeństwa został osiągnięty, a podawanie sygnałów CCM przez system z 2 elektrodami jest równie bezpieczne, jak podawanie sygnałów CCM przez system z 3 elektrodami. Uzyskane wyniki mogą być po części spowodowane zmniejszeniem liczby elektrod implantowanych razem z systemami 2-elektrodowymi oraz zmniejszeniem łącznej objętości elektrod wprowadzanych do układu żylnego.

Tabela 11: Bezpieczeństwo: Populacja przewidziana do leczenia (ITT)

Zmienna		FIX-HF-5C2	FIX-HF-5C	
		OPTIMIZER z 2 elektrodami	OPTIMIZER z 3 elektrodami	Wartość p ¹
Pierwszorzędowy punkt końcowy w dziedzinie bezpieczeństwa				
Powikłania związane z systemem OPTIMIZER lub zabiegiem w okresie 24 tygodni	n(%)	1 (1,7%)	7 (10,3%)	0,0660
	[95-procentowy przedział ufności]	(0,0%, 8,9%)	(4,2%, 20,1%)	
Drugorzędowy punkt końcowy w dziedzinie bezpieczeństwa				
Poważne zdarzenia niepożądane: PVC lub VT	n(%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
Przedwczesne skurcze komór (PVC)	n(%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
Częstoskurcz komorowy (VT)	n(%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
<p>¹W porównaniu z grupą uczestników badania FIX-HF-5C2 leczonych systemem OPTIMIZER; porównanie przy użyciu testu dokładnego Fishera. *Wartości oznaczają liczbę i odsetek uczestników. W danej kategorii każdy uczestnik jest liczony tylko raz.</p>				

3.8 Zdarzenia niepożądane

Wszystkie zgłoszone przez ośrodki zdarzenia niepożądane niebędące zdarzeniami poważnymi oraz zdarzenia niepożądane ocenione jako poważne, które wystąpiły od daty rozpoczęcia badania do wizyt w 24. tygodniu w populacji przewidzianej do leczenia zostały zebrane w tabelach (*Tabela 12* i *Tabela 13*). Podano łączną liczbę zdarzeń oraz liczby i odsetki uczestników, u których wystąpiło co najmniej jedno zdarzenie danego typu. Częstości zdarzeń były podobne do zaobserwowanych w grupie badania FIX-HF-5C leczonej urządzeniem OPTIMIZER i w grupie kontrolnej. Przy nominalnym poziomie istotności 0,05 odsetek uczestników z poważnymi nieprawidłowościami w działaniu systemu OPTIMIZER był w badaniu FIX-HF-5C2 mniejszy niż w poprzednim badaniu (p=0,03).

Tabela 12: Zdarzenia niepożądane uznane za poważne przez komisję oceniającą, dni 0–168: Populacja przewidziana do leczenia (ITT)

Zmienna	FIX-HF-5C2: leczeni systemem OPTIMIZER		FIX-HF-5C: leczeni systemem OPTIMIZER			FIX-HF-5C: grupa kontrolna		
	Liczba zdarzeń	Uczestnicy ²	Liczba zdarzeń	Uczestnicy	Wartość p ¹	Liczba zdarzeń	Uczestnicy	Wartość p ¹
Wszystkie	26	19 (31,7%) (20,3%, 45,0%)	29	20 (27,0%) (17,4%, 38,6%)	0,572	27	19 (22,1%) (13,9%, 32,3%)	0,250
O charakterze ogólnomedycznym	8	7 (11,7%) (4,8%, 22,6%)	7	7 (9,5%) (3,9%, 18,5%)	0,779	8	7 (8,1%) (3,3%, 16,1%)	0,571
Arytmia	3	2 (3,3%) (0,4%, 11,5%)	3	3 (4,1%) (0,8%, 11,4%)	1,000	2	2 (2,3%) (0,3%, 8,1%)	1,000
Pogłębienie niewydolności serca	7	5 (8,3%) (2,8%, 18,4%)	4	3 (4,1%) (0,8%, 11,4%)	0,466	8	7 (8,1%) (3,3%, 16,1%)	1,000
O charakterze ogólnie sercowo-płucnym	2	2 (3,3%) (0,4%, 11,5%)	4	3 (4,1%) (0,8%, 11,4%)	1,000	2	2 (2,3%) (0,3%, 8,1%)	1,000
Krwawienie	1	1 (1,7%) (0,0%, 8,9%)	0	0 (0,0%) (0,0%, 4,9%)	0,448	1	1 (1,2%) (0,0%, 6,3%)	1,000
Neurologiczne	1	1 (1,7%) (0,0%, 8,9%)	0	0 (0,0%) (0,0%, 4,9%)	0,448	0	0 (0,0%) (0,0%, 4,2%)	0,411
Zakrzepowo-zatorowe	1	1 (1,7%) (0,0%, 8,9%)	1	1 (1,4%) (0,0%, 7,3%)	1,000	1	1 (1,2%) (0,0%, 6,3%)	1,000
Zakażenie miejscowe	1	1 (1,7%) (0,0%, 8,9%)	1	1 (1,4%) (0,0%, 7,3%)	1,000	4	4 (4,7%) (1,3%, 11,5%)	0,649
Posocznica	1	1 (1,7%) (0,0%, 8,9%)	1	1 (1,4%) (0,0%, 7,3%)	1,000	1	1 (1,2%) (0,0%, 6,3%)	1,000
Nieprawidłowe działanie systemu ICD lub stymulatora	1	1 (1,7%) (0,0%, 8,9%)	2	2 (2,7%) (0,3%, 9,4%)	1,000	0	0 (0,0%) (0,0%, 4,2%)	0,411

Zmienna	FIX-HF-5C2: leczeni systemem OPTIMIZER		FIX-HF-5C: leczeni systemem OPTIMIZER			FIX-HF-5C: grupa kontrolna		
	Liczba zdarzeń	Uczestnicy ²	Liczba zdarzeń	Uczestnicy	Wartość p ¹	Liczba zdarzeń	Uczestnicy	Wartość p ¹
Nieprawidłowe działanie systemu OPTIMIZER	0	0 (0,0%)	6	6 (8,1%)	0,033		-	
		(0,0%, 6,0%)		(3,0%, 16,8%)				

Nazwa programu: AE.sas

¹W porównaniu z grupą uczestników badania FIX-HF-5C2 leczonych systemem OPTIMIZER; porównanie przy użyciu testu dokładnego Fishera.

²Liczba i odsetek uczestników. W danej kategorii każdy uczestnik jest liczony tylko raz.

Tabela 13: Zdarzenia niepożądane inne niż poważne, dni 0–168: Populacja przewidziana do leczenia (ITT)

Zmienna	FIX-HF-5C2: leczeni systemem OPTIMIZER		FIX-HF-5C: leczeni systemem OPTIMIZER			FIX-HF-5C: grupa kontrolna		
	Liczba zdarzeń	Uczestnicy ²	Liczba zdarzeń	Uczestnicy	Wartość p ¹	Liczba zdarzeń	Uczestnicy	Wartość p ¹
Wszystkie	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%)	
O charakterze ogólnomedycznym	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%)	
Arytmia	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%)	
Pogłębienie niewydolności serca	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%)	
O charakterze ogólnie sercowo-płucnym	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%)	
Krwawienie	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%)	
Neurologiczne	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%)	
Zakrzepowo-zatorowe	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%)	
Zakażenie miejscowe	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%)	
Posocznica	0	0 (0,0%)	0	0 (0,0%)		0	0 (0,0%)	
		(0,0%, 6,0%)		(0,0%, 4,9%)			(0,0%, 4,2%)	

Zmienna	FIX-HF-5C2: leczeni systemem OPTIMIZER		FIX-HF-5C: leczeni systemem OPTIMIZER			FIX-HF-5C: grupa kontrolna		
	Liczba zdarzeń	Uczestnicy ²	Liczba zdarzeń	Uczestnicy	Wartość p ¹	Liczba zdarzeń	Uczestnicy	Wartość p ¹
Nieprawidłowe działanie systemu ICD lub stymulatora	0	0 (0,0%)	0	0 (0,0%)		0	0 (0,0%)	
		(0,0%, 6,0%)		(0,0%, 4,9%)			(0,0%, 4,2%)	
Nieprawidłowe działanie systemu OPTIMIZER	0	0 (0,0%)	3	2 (2,7%)	0,502		-	
		(0,0%, 6,0%)		(0,3%, 9,4%)				

Nazwa programu: AE.sas

¹W porównaniu z grupą uczestników badania FIX-HF-5C2 leczonych systemem OPTIMIZER; porównanie przy użyciu testu dokładnego Fishera.

²Liczba i odsetek uczestników. W danej kategorii każdy uczestnik jest liczony tylko raz.

Częstość występowania wszelkich zdarzeń niepożądanych innych niż poważne była istotnie wyższa w kohorcie leczonej urządzeniem OPTIMIZER w badaniu FIX-HF-5C2 niż w grupie kontrolnej badania FIX-HF-5C. Nie była istotnie wyższa niż częstość występowania zdarzeń niepożądanych innych niż poważne w grupie leczonej urządzeniem OPTIMIZER w badaniu FIX-HF-5C. Wyższą częstość w grupie uczestników badania FIX-HF-5C2 leczonych urządzeniem OPTIMIZER niż w grupie kontrolnej badania FIX-HF-5C można przypisać różnicom w liczbie zdarzeń o charakterze ogólnomedycznych i miejscowych zakażeń. Do zdarzeń o charakterze ogólnomedycznym zalicza się szerokie spektrum zdarzeń niepożądanych, od bólu gardła po poważniejsze zdarzenia, takie jak kamica żółciowa. Trudno jest pod względem klinicznym zinterpretować znaczenie różnic w liczbie zdarzeń o charakterze ogólnomedycznym. Tylko 1 z 5 miejscowych zakażeń niebędących poważnymi zdarzeniami było związane z wyrobem (zakażenie łoża na generator IPG). Istotny jest fakt, że częstość występowania miejscowych zakażeń nie była wysoka i nie różniła się istotnie między grupami leczonymi urządzeniem OPTIMIZER w badaniu FIX-HF-5C2 i w badaniu FIX-HF-5C.

4.0 Dyskusja

Badanie osiągnęło pierwszorzędowy punkt końcowy w dziedzinie bezpieczeństwa, o czym świadczą przedstawione wyniki analizy bayesowskiej poparte wynikami wnioskowania częstościowego. W dziedzinie bezpieczeństwa nie wystąpiły żadne powikłania związane z wyrobem i wystąpiło tylko 1 powikłanie związane z zabiegiem (<2%). Te częstości powikłań były istotnie niższe od obserwowanych w badaniu FIX-HF-5C dotyczącym wyrobu z 3 elektrodami. Nie ma dowodów na różnicę między grupami badanymi pod względem wszystkich zdarzeń niepożądanych lub zdarzeń niepożądanych ocenionych jako poważne, jednak w grupie uczestników badania FIX-HF-5C2 leczonych systemem OPTIMIZER częstość poważnych zdarzeń związanych z systemem OPTIMIZER wydaje się być niższa niż w poprzednim badaniu.

Można zatem wysnuć wniosek, że badanie FIX-HF-5C2 osiągnęło założone w nim punkty końcowe i że 2-elektrodowa konfiguracja systemu OPTIMIZER Smart jest co najmniej tak bezpieczna i skuteczna, jak 3-elektrodowa konfiguracja systemu OPTIMIZER Smart zatwierdzona przez FDA w ramach dopuszczenia P180036.

Poprawa pułapu VO_2 była większa u pacjentów leczonych urządzeniem OPTIMIZER w badaniu FIX-HF-5C2 niż w grupie kontrolnej poprzedniego badania FIX-HF-5C, co potwierdziła zarówno analiza bayesowska, jak i wnioskowanie częstościowe.

5.0 Ryzyko i korzyści

Korzyściami ze stosowania 2-elektrodowej konfiguracji systemu OPTIMIZER Smart są: poprawa pułapu VO_2 , poprawa stanu czynnościowego odzwierciedlona w poprawie wyniku oceny czynnościowej w skali NYHA oraz mniejsza częstość powikłań zabiegowych w porównaniu z 3-elektrodową konfiguracją systemu OPTIMIZER Smart (badanie FIX-HF-5C). Rodzaje ryzyka związane z systemem OPTIMIZER Smart są

podobne do dobrze scharakteryzowanych w piśmiennictwie rodzajów ryzyka związanego z implantowanymi kardiowerterami-defibrylatorami (ICD) i stymulatorami. W badaniu FIX-HF-5C2 najczęściej zgłaszanymi powikłaniami były przemieszczenia elektrody. W badaniu FIX-HF-5C2 nie zgłoszono przypadków przemieszczenia elektrody. Powyższe fakty jednoznacznie świadczą o tym, że potencjalne korzyści ze stosowania 2-elektrodowej konfiguracji systemu OPTIMIZER Smart przeważają nad potencjalnym ryzykiem.

6.0 Wnioski

Na podstawie opisanych tutaj wyników badania klinicznego FIX-HF-5C2 dochodzimy do następujących wniosków:

1. 2-elektrodowa konfiguracja systemu OPTIMIZER Smart System bezpiecznie i skutecznie prowadzi terapię CCM u pacjentów z objawami niewydolności serca zaliczanymi do klasy III w skali NYHA.
2. Terapia CCM realizowana przez 2-elektrodową konfigurację systemu OPTIMIZER Smart zwiększa tolerancję wysiłku, o czym świadczy poprawa pułapu VO_2 .
3. Terapia CCM realizowana przez system 2-elektrodowy jest skuteczna klinicznie i taka sama, jak realizowana przez system 3-elektrodowy.
4. Częstość powikłań u pacjentów z systemem 2-elektrodowym jest niższa, prawdopodobnie z powodu mniejszej liczby implantowanych elektrod.
5. Profil poważnych zdarzeń niepożądanych u pacjentów z systemem 2-elektrodowym nie różni się istotnie od takiego profilu u pacjentów z systemem 3-elektrodowym.

Piśmiennictwo:

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. Badanie rejestrowe terapii CCM

Streszczenie

Tytuł: Modulacja kurczliwości serca zwiększa długookresową przeżywalność i zmniejsza ryzyko hospitalizacji w niewydolności serca z obniżoną frakcją wyrzutową.

CELE:

Modulacja kurczliwości serca (CCM, Cardiac contractility modulation) łagodzi objawy i zwiększa tolerancję wysiłku oraz zmniejsza częstość hospitalizacji związanych z niewydolnością serca w 6-miesięcznym okresie obserwacji u pacjentów z objawami klasy III lub IV w skali NYHA (New York Heart Association), QRS <130 ms i frakcją

wyrzutową lewej komory (LVEF) spełniającą warunek $25\% \leq LVEF \leq 45\%$ (badanie kliniczne FIX-HF-5C). Bieżące prospektywne badanie rejestrowe (CCM-REG) służy do oceny długookresowego wpływu terapii CCM na hospitalizacje i śmiertelność w tej samej populacji w warunkach rzeczywistych.

METODY I WYNIKI:

Uwzględniono łącznie 140 pacjentów spełniających kryterium $25\% \leq LVEF \leq 45\%$ leczonych terapią CCM (CCM-REG25-45) ze wskazań klinicznych. W okresie 2 lat oceniano hospitalizacje z powodów sercowo-naczyniowych i związane z niewydolnością serca, wyniki badań jakości życia z niewydolnością serca wg kwestionariusza Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire (MLHFQ) oraz wyniki ocen objawów w skali NYHA. Śmiertelność monitorowano w okresie 3 lat i porównano z predykcjami modelu niewydolności serca SHFM (Seattle Heart Failure Model). Analizy prowadzono odrębnie u pacjentów z $35\% \leq LVEF \leq 45\%$ (CCM-REG35-45) i u pacjentów z $25\% \leq LVEF < 35\%$ (CCM-REG25-34). W rejestrze CCM-REG25-45 częstość hospitalizacji spadła o 75% (z 1,2/pacjentorok w roku poprzedzającym do 0,35/pacjentorok w 2-letnim okresie po rozpoczęciu leczenia CCM, $p < 0,0001$). W rejestrach CCM-REG35-45 ($p < 0,0001$) i CCM-REG25-34 odnotowano podobne spadki częstości hospitalizacji. Wyniki kwestionariuszy MLHFQ i ocen w skali NYHA poprawiły się we wszystkich trzech kohortach i były z czasem coraz lepsze ($p < 0,002$). Wskaźnik trzyletniego przeżycia w rejestrach CCM-REG25-45 (82,8%) i CCM-REG24-34 (79,4%) był podobny do przewidywanego przez model SHFM (odpowiednio 76,7%, $P = 0,16$; 78,0%, $P = 0,81$), a w rejestrze CCM-REG35-45 był wyższy od przewidywanego (88,0% wobec 74,7%, $P = 0,046$).

WNIOSEK:

W warunkach rzeczywistych terapia CCM przynosi rezultaty podobne do uzyskanych we wcześniejszych badaniach klinicznych u pacjentów spełniających kryterium $25\% \leq LVEF \leq 45\%$ i $QRS < 130$ ms; częstość hospitalizacji z powodów sercowo-naczyniowych i związanych z niewydolnością serca zmniejszyła się, a wyniki ocen MLHFQ i NYHA poprawiły się. Ogólna śmiertelność była porównywalna do przewidywanej przez model SHFM, ale niższa od przewidywanej u pacjentów spełniających kryterium $35\% \leq LVEF \leq 45\%$.

SŁOWA KLUCZOWE:

Hospitalizacje; Frakcja wyrzutowa lewej komory; Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire; Kwestionariusz oceny jakości życia z niewydolnością serca; Przeżycie

Piśmiennictwo:

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