IMPULSE DYNAMICS

Hope is Here

Generátor OPTIMIZER® Smart Implantable Pulse Generator

NÁVOD NA POUŽITIE

Č. dielu: 13-290-008-sk Rev. 12

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

EC REP

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

OPTIMIZER® je ochrannou známkou registrovanou v USA vo vlastníctve spoločnosti Impulse Dynamics.
CCM™ je ochrannou známkou spoločnosti Impulse Dynamics.

Informácie uvedené v tomto dokumente môžu byť zmenené bez predchádzajúceho oznámenia.

Žiadna časť tohto návodu sa nesmie reprodukovať ani prenášať akýmkoľvek spôsobom alebo metódou, vrátane elektronických a mechanických prostriedkov, bez predchádzajúceho výslovného písomného súhlasu spoločnosti Impulse Dynamics.

Systém OPTIMIZER® Smart System a technológia CCM™ sú chránené viacerými patentmi USA.
Aktuálny zoznam relevantných patentov a žiadostí o udelenie patentu nájdete na našej stránke patentov:
http://www.impulse-dynamics.com/us/patents.

Pred použitím tejto pomôcky si prečítajte všetku dokumentáciu, ktorá je s ňou dodaná.

CE 0344

[2016]

OBSAH

VYSVETLENIE SYMBOLOV NA ŠTÍTKOCH 1

1. SYSTÉM OPTIMIZER SMART SYSTEM: PREHĽAD 4

1.1 Popis generátora OPTIMIZER Smart IPG 4

1.2 Konektory zvodov generátora OPTIMIZER Smart IPG 5

1.3 Fyzické charakteristiky generátora OPTIMIZER Smart IPG 5

1.4 Batéria generátora OPTIMIZER Smart IPG 6

1.5 Správanie dobíjateľnej batérie generátora OPTIMIZER Smart IPG 6

1.6 Extrapolovaná životnosť batérie 7

1.7 Extrapolovaná životnosť nabitia batérie 7

1.8 Profil a školenie používateľa 9

2. INDIKÁCIE 9

3. KONTRAINDIKÁCIE A BEZPEČNOSTNÉ OPATRENIA 10

4. VÝSTRAHY 10

4.1 Potenciálne komplikácie spojené s implantáciou pomôcky 10

4.1.1 Predsieňové a komorové arytmie potenciálne spôsobené implantáciou zvodov 10

4.1.2 Komorové arytmie potenciálne spôsobené signálmi CCM™ 11

4.1.3 Predsieňové arytmie potenciálne spôsobené signálmi CCM™ 11

4.2 Manipulácia 12

4.3 Skladovanie a manipulácia 12

4.4 Informácie o balení 12

4.5 Opakovaná sterilizácia a opakované použitie 12

4.6 Kremácia 13

5. UPOZORNENIA 13

5.1 Podmienky okolitého prostredia 13

5.2 Elektrokauterizácia 13

5.3 VF ablácia 14

5.4 Diatermia (liečebné „krátkovlnné“ indukčné prehriatie) 14

5.5 Defibrilácia a kardioverzia 15

5.6 Liečba ožarovaním 15

5.7 Nukleárna magnetická rezonancia (NMR), zobrazovanie magnetickou rezonanciou (MRI) 15

5.8 Litotripsia 16

5.9 Liečba ultrazvukom 16

5.10 Transkutánna elektrická neurostimulácia (TENS) 16

5.11 Domáce spotrebiče 17

5.12 Ochranné systémy proti krádeži v obchodoch/bezpečnostné detekčné systémy na letiskách 17

5.13 Priemyselné strojné zariadenia ... 17
5.14 Prenosové zariadenia ... 17
5.15 Mobilné telefóny a smartfóny ... 18

6. POTENCIÁLNE NEŽIADUCE ÚČINKY ... 18

7. IMPLANTÁCIA POMÔCKY ... 19
7.1 Všeobecné pokyny ... 19
7.2 Otvorenie sterilného balenia (balení) zvodov ... 20
7.3 Otvorenie sterilného balenia generátora OPTIMIZER Smart ... 20
7.4 Kontrola umiestnenia zvodov ... 21
7.4.1 Použitie predlžovacieho kábla zvodov a testovacieho zariadenia OPTIMIZER ... 21
7.4.2 Bez použitia predlžovacieho kábla zvodov ... 23
7.5 Pripojenie implantovaných zvodov ku generátoru OPTIMIZER Smart IPG ... 24
7.6 Disekcia vrecka pre generátor IPG ... 25
7.7 Vloženie generátora OPTIMIZER Smart IPG a zatvorenie vrecka ... 25

8. EXPLANTÁCIA/VÝMENA POMÔCKY ... 26

9. GENERÁTOR OPTIMIZER SMART IPG: FUNKCIE A MOŽNOSTI PROGRAMOVANIA ... 27
9.1 Prevádzkové režimy ... 27
9.2 Stav CCM Off (Vypnuté CCM) ... 27
9.3 Snímanie A/V ... 27
9.3.1 Snímacie zvody A/V ... 28
9.3.2 Parametre snímania A/V ... 28
9.3.3 Refrakčná perióda ... 28
9.4 Možnosti dodávania signálov CCM™ ... 29
9.5 Dodávanie signálov CCM™ ... 29
9.5.1 Kanály ... 29
9.5.2 Parametre signálov CCM™ ... 29
9.5.3 Balancing Phase (Vyvažovacia fáza) ... 30
9.5.4 Interakcia parametrov ... 30
9.6 Parametre potlačenia CCM™ ... 31
9.6.1 Počet úderov pre potlačenie CCM™ ... 31
9.6.2 Stavy spôsobujúce potlačenie ... 31
9.7 Lokálne snímanie ... 33
9.8 Spustenie dodávania CCM™ na základe udalostí lokálneho snímania ... 33
9.8.1 Okno upozornenia lokálneho snímania ... 33
9.8.2 Refrakčné periódy lokálneho snímania ... 34
9.8.3 Poznámky ... 35
9.8.4 Interakcia parametrov ... 36

10. SERVIS A ZÁRUKA **36**
10.1 Informácie o obmedzenej záruke 36
10.2 Povinné nabíjanie batérie 36
PRÍLOHA I **37**
Fyzické charakteristiky 37
Batéria 37
Spotreba prúdu 38
Bezpečný režim 38
Programovateľné parametre 38
Výrobné nastavenia 41
Núdzové programovanie 43
PRÍLOHA II **45**
Komunikácie/telemetria 45
PRÍLOHA III **45**
Testovací postup pre interakciu pomôcka/pomôcka: 45
PRÍLOHA IV **46**
A. Súhrn výsledkov klinického skúšania: FIX-HF-5C 46
B. Súhrn výsledkov klinického skúšania: FIX-HF-5C2 53
C. Registračná štúdia CCM 74

TÁTO STRANA JE ZÁMERNE PONECHANÁ PRÁZDNA

VYSVETLENIE SYMBOLOV NA ŠTÍTKOCH

SYMBOL	POPIS
	Výrobca
YYYY-MM	Dátum výroby
CE 0344	Conformité Européenne 0344 = číslo oboznámeného orgánu pre smernicu AIMDD
	Pozrite si návod na použitie.
	Pozor, pozrite si sprievodnú dokumentáciu.
EC REP	Európsky zástupca
CC°C FF°F cc°C ff°F	Limity prepravnej teploty
STERILE EO	Sterilizované etylénoxidom
YYYY-MM-DD	Dátum exspirácie
	Nepoužívajte opakovane
REF XXXX	Číslo dielu
LOT XXXX	Číslo šarže
SN XXXX	Sériové číslo
	Otvorte tu
	Momentový kľúč
	Uzáver portu

SYMBOL	POPIS
	Nepoužívajte, ak je obal poškodený.
	Podmienene bezpečné v prostredí MR

TÁTO STRANA JE ZÁMERNE PONECHANÁ PRÁZDNA

1. SYSTÉM OPTIMIZER SMART SYSTEM: PREHĽAD

Systém OPTIMIZER Smart System je určený na terapiu stredne ťažkého až ťažkého srdcového zlyhávania. Systém pozostáva z týchto súčastí:

- Programovateľný generátor OPTIMIZER Smart Implantable Pulse Generator (IPG), model CCM X10, uzáver portu, momentový kľúč č. 2 na zaistenie implantovaných zvodov
- Programátor OMNI Smart Programmer, model OMNI™ II Programmer (so softvérom OMNI Smart Software)
- Nabíjačka OPTIMIZER Smart Charger, model Mini Charger

Generátor Optimizer SMART IPG je navrhnutý na používanie s dvomi komerčne dostupnými komorovými zvodmi, ale je ho tiež možné použiť s voliteľným predsieňovým zvodom.

1.1 Popis generátora OPTIMIZER Smart IPG

Generátor OPTIMIZER Smart Implantable Pulse Generator (IPG) je programovateľná pomôcka s vnútornou batériou a telemetrickými funkciami. Tento systém je určený na terapiu srdcového zlyhávania, teda ochorenia, pri ktorom srdcový sval nepumpuje krv tak dobre, ako by mal, čoho následkom je znížený minútový objem srdca. Generátor OPTIMIZER Smart IPG monitoruje vlastnú aktivitu srdca a dodáva signály CCM™ do srdcového tkaniva počas komorovej absolútnej refrakčnej periódy, kedy srdcové tkanivo nie je schopné aktivácie, čím je signál CCM™ učinený neexcitačným. Dodávanie signálov CCM™ je synchronizované s detegovanou lokálnou elektrickou aktivitou a je schopné dosiahnuť požadovaný účinok na príslušné tkanivo, t.j. terapiu srdcového zlyhávania zvýšením minútového objemu srdca alebo zvýšením kontrakčnosti srdcového svalu.

Vyššie uvedená programovateľnosť generátora OPTIMIZER Smart IPG znamená, že zdravotnícky personál môže pomocou aplikácie OMNI Smart Programmer prispôsobiť prevádzkové parametre individuálnym požiadavkám každého pacienta. Generátor OPTIMIZER Smart IPG je napájaný dobíjateľnou batériou (pozri časť 1.4), ktorú je možné dobíjať cez kožu indukčným prenosom energie pomocou nabíjačky OPTIMIZER Mini Charger.

Generátor OPTIMIZER Smart IPG a programátor OMNI II Programmer (so softvérom OMNI Smart Software) komunikujú cez telemetriu (podrobnosti nájdete v Prílohe II). Telemetria sa používa na programovanie IPG ako aj na získavanie diagnostických údajov dopytovaním pomôcky. Programátor zaznamenáva údaje o pomôcke, udržiava systémový denník, ukladá štandardné programy na neskoršie použitie, poskytuje možnosť programovania „bezpečných“ parametrov v prípade núdze atď.

Generátor OPTIMIZER Smart IPG je pripojený k dvom (2) alebo trom (3) implantovateľným zvodom, pričom dva (2) zvody sa implantujú do pravej komory a jeden (1) voliteľný zvod sa implantuje do pravej predsiene. Generátor OPTIMIZER Smart IPG je kompatibilný so štandardnými stimulátorovými zvodmi vybavenými konektormi IS-1.

Implantujúci lekár môže zvoliť ľubovoľné štandardné komorové stimulačné zvody s týmito charakteristikami:

- Bipolárny zvod schválený pre transvenóznu intrakardiálnu ventrikulárnu stimuláciu.
- Štandardný bipolárny konektor IS-1.
- Aktívna fixácia s elektricky aktívnou špirálovou distálnou elektródou s minimálnou elektricky aktívnou povrchovou plochou 3,6 mm^2.
- Distálna elektróda potiahnutá nízkopolarizačným povlakom (napr. nitrid titánu alebo oxid irídny).

Poznámka: Zvody kvalifikované na dodávanie signálov CCM™ z generátorov OPTIMIZER IPG musia byť komerčné modely, ktoré majú príslušné regulačné schválenia pre príslušné geografické regióny, v ktorých sa budú používať.

Implantujúci lekár môže zvoliť voliteľný predsieňový zvod podľa svojej preferencie.

1.2 Konektory zvodov generátora OPTIMIZER Smart IPG

Konektorový blok akceptuje tri (3) bipolárne konektory IS-1-BI. Príslušné koncovky sú označené takto:

- „A“: Predsieň (atrium)
- „V“: Komora (ventricle)
- „LS“: Lokálne snímanie (local sense)

1.3 Fyzické charakteristiky generátora OPTIMIZER Smart IPG

Výška (mm)	69,4 ± 2,0
Šírka (mm)	47,5 ± 0,5
Hrúbka (mm)	11,5 ± 0,5
Objem (cm^3)	30,5 ± 0,5
Hmotnosť (g)	46 ± 3,0
Nekrytý kovový povrch[a] (cm^2)	58,1
Identifikačný kód RTG Identifikačný kód pozostáva z 3 súčastí: • Identifikátor výrobcu Impulse Dynamics: „ID“ • Kód čísla modelu: „OS“ pre OPTIMIZER Smart • Kód roku: A pre 2015, B pre 2016, C pre 2017 atď.	**ID. OS. y** Písmeno „y“ sa nahrádza príslušným kódom roku výroby (pozri Príloha I).
Materiály v kontakte s ľudským tkanivom[b]	Titán, epoxidová živica, silikónový kaučuk
Konektory zvodov	3,2 mm; IS-1/VS-1

[a] Pri používaní unipolárneho komorového alebo predsieňového snímania slúži puzdro pomôcky OPTIMIZER Smart ako nezávislá elektróda. Polarita lokálneho snímania (LS) je vždy bipolárna.
[b] Testy preukázali, že tieto materiály sú biokompatibilné. Generátor OPTIMIZER Smart IPG nespôsobuje žiadne zvýšenie teploty, ktoré by mohlo poškodiť okolité tkanivo.

Obrázok 1: Generátor OPTIMIZER Smart IPG (pohľad spredu)

Obrázok 2: Generátor OPTIMIZER Smart IPG (pohľad zozadu)

1.4 Batéria generátora OPTIMIZER Smart IPG

Generátor OPTIMIZER Smart IPG je napájaný lítium-iónovou batériou (Li-Ion) model QL0200I-A vyrobenou spoločnosťou Quallion, ktorá má užitočnú kapacitu 0,2 Ah. Spotreba prúdu generátorom OPTIMIZER Smart IPG veľmi závisí od energie signálov CCM™ dodávaných pacientovi.

1.5 Správanie dobíjateľnej batérie generátora OPTIMIZER Smart IPG

Napätie batérie generátora OPTIMIZER Smart IPG, keď je jeho dobíjateľná batéria úplne nabitá, je približne 4,1 V. Keď napätie batérie klesne na 3,3 V, pomôcka sa prepne do pohotovostného režimu Standby (OOO) a prestane vykonávať akékoľvek funkcie s výnimkou telemetrickej komunikácie s programátorom a nabíjačkou OPTIMIZER Mini Charger. Pomôcka sa vráti k normálnemu správaniu, keď napätie stúpne nad 3,4 V. Ak napätie batérie klesne pod 3,0 V, pomôcka odpojí svoju sústavu obvodov od batérie a prestane vykonávať akékoľvek funkcie vrátane telemetrickej komunikácie s programátorom a nabíjačkou OPTIMIZER Mini Charger. Pomôcka sa vráti do pohotovostného režimu Standby (OOO), keď napätie stúpne nad 3,0 V.

Preto sa odporúča nabíjať nabíjačku OPTIMIZER Mini Charger aspoň raz za týždeň. Dobitie sa tiež odporúča, ak je pomôcka dopytovaná a úroveň napätia batérie je 3,5 V alebo nižšia.

1.6 Extrapolovaná životnosť batérie

Predpokladaná životnosť generátora Optimizer Smart IPG je limitovaná predpokladanou životnosťou jeho dobíjateľnej batérie. Dobíjateľná batéria v generátore Optimizer Smart IPG by mala mať životnosť minimálne pätnásť rokov. Batéria v generátore Optimizer Smart IPG postupom času a po opakovanom nabíjaní stratí svoju schopnosť obnovy na plnú kapacitu.

Keď implantát dosiahne svoj pätnásty rok prevádzky, vstúpi do fázy voliteľnej výmeny. Generátor Optimizer Smart IPG bude potrebovať výmenu, keď pri pravidelnom týždňovom nabíjaní nebude možné udržať stimuláciu po celý jeden týždeň. V pätnástom roku prevádzky je preto dôležité inštruovať pacienta, aby úplne nabil generátor Optimizer Smart IPG sedem dní pred pravidelnými kontrolnými návštevami, aby lekár mohol zistiť, či je generátor Optimizer Smart IPG pri týždennom nabíjaní stále schopný poskytovať celý týždeň terapie srdcovou kontrakčnou moduláciou.

Výmena generátora Optimizer Smart IPG je indikovaná vtedy, keď už pri pravidelnom týždennom nabíjaní nedokáže udržať poskytovanie terapie CCM po celý týždeň.

1.7 Extrapolovaná životnosť nabitia batérie

Životnosť nabitia batérie je možné odhadnúť z nasledujúcich tabuliek. Je to konzervatívny odhad životnosti nabitia pre generátor OPTIMIZER Smart IPG pri 5 a 7 V.

Pre poskytovanie CCM™ v trvaní 7 hodín denne ako funkcie paralelnej impedancie zvodov:

Impedancia kanálov (OHM)	Amplitúda stimulácie (V)	Životnosť nabitia (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

Nasledujú rovnaké údaje pri 5 hodinách denne:

Impedancia kanálov (OHM)	Amplitúda stimulácie (V)	Životnosť nabitia (dni)
220	5	28
220	7	15
300	5	36
300	7	21
600	5	65
600	7	39

Impedancia kanálov (OHM)	Amplitúda stimulácie (V)	Životnosť nabitia (dni)
900	5	84
900	7	53
1200	5	90
1200	7	62

Platia pri týchto podmienkach:

- Počet impulzov na sekvenciu CCM™: 2
- Trvanie fázy: 5,14 ms
- Srdcová frekvencia: 85 bpm

Za týchto podmienok je priemerná spotreba prúdu z batérie počas poskytovania CCM™ približne takáto:

Nap. bat. (V)	Impedancia (OHM)	Amplitúda stimulácie (V)	Priemerná nameraná spotreba prúdu (uA)
3,4	220	5	1 420
3,4	220	7	2 603
3,4	300	5	1 094
3,4	300	7	1 848
3,4	600	5	613
3,4	600	7	1 015
3,4	900	5	468
3,4	900	7	734
3,4	1200	5	412
3,4	1200	7	596
4,1	220	5	1 159
4,1	220	7	2 124
4,1	300	5	909
4,1	300	7	1 652
4,1	600	5	511
4,1	600	7	879
4,1	900	5	402
4,1	900	7	652
4,1	1200	5	394
4,1	1200	7	582

Ak nebudete generátor OPTIMIZER Smart IPG včasne dobíjať, môže to spôsobiť jeho prepnutie do pohotovostného režimu Standby (OOO) a prerušenie dodávania signálov CCM™. Keď je pomôcka v tomto režime, musí sa na obnovu poskytovania terapie najprv opätovne nabiť.

1.8 Profil a školenie používateľa

Medzi osoby, ktoré pracujú som systémom OPTIMIZER Smart System, patria pacienti, lekári (a vyškolení zdravotnícki pracovníci, ktorí im asistujú) a zástupcovia spoločnosti Impulse Dynamics. Lekári, zdravotnícki pracovníci a zástupcovia spoločnosti musia byť oboznámení s prevádzkou elektronického zdravotníckeho zariadenia, obzvlášť generátorov IPG a programátorov.

Lekári a zdravotnícki pracovníci sa zúčastnia školiaceho programu spozorovaného spoločnosťou, ktorý im poskytne teoretickú ako aj praktickú prípravu týkajúcu sa technológie, funkcií zariadení a podrobných pokynov na obsluhu generátora IPG, programátora a pacientskej nabíjačky. Potrebu budúceho opakovaného školenia týkajúceho sa systému OPTIMIZER Smart System určuje personál spoločnosti na základe individuálnej histórie a frekvencie implantácie príslušného používateľa.

Školenie pacientov bude obmedzené na používanie nabíjačky OPTIMIZER Mini Charger a bude poskytnuté zástupcami spoločnosti Impulse Dynamics po implantácii.

2. INDIKÁCIE[1]

Systém OPTIMIZER Smart System je indikovaný na používanie u pacientov starších ako 18 rokov so symptomatickým zlyhávaním srdca z dôvodu systolickej dysfunkcie ľavej komory napriek vhodnej liečbe. Terapia CCM poskytovaná systémom OPTIMIZER preukázateľne zlepšuje klinický stav, funkčnú kapacitu a kvalitu života a predchádza nutnosti hospitalizácie u pacientov so symptomatickým zlyhávaním ľavej strany srdca, pokiaľ ide o starostlivo vybraných pacientov v rukách špecializovaných kardiológov liečiacich srdcové zlyhávanie.

Čitateľa odkazujeme na Abraham W et al., 2018 (JACC HF) a Anker S et al., 2019 (EJHF), ktoré obsahujú údaje podporujúce vyššie uvedené indikácie na použitie. Tri publikácie (Kuschyk et al., 2015; Liu et al., 2016; Kloppe et al., 2016) preukazujú 109 kumulatívnych rokov dlhodobého sledovania u viac ako 200 pacientov. Okrem toho sú k dispozícii údaje pre dlhodobé sledovanie z 2 registračných štúdií (Mueller et al., 2017 a Anker S et al., 2019) zahŕňajúcich 283 pacientov s až 3 rokmi sledovania. Pokračujúce hodnotenie bezpečnosti a účinnosti pre dlhodobé používanie sa vykonáva v prebiehajúcich štúdiách po uvedení na trh.

[1] Bezpečnosť a výkon systému OPTIMIZER Smart System sú založené na klinických skúšaniach vykonaných s pomôckou predošlej generácie, pričom systémy OPTIMIZER IV a III zdieľajú podobnosti s príslušnými systémami, čo sa týka funkcie, určeného použitia, konštrukčných charakteristík a signálov CCM. Súhrny týchto štúdií sú k dispozícii na webovej stránke spoločnosti Impulse Dynamics.

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

3. KONTRAINDIKÁCIE A BEZPEČNOSTNÉ OPATRENIA

Používanie systému OPTIMIZER Smart System je **kontraindikované** v týchto prípadoch:

1. Pacienti s mechanickou trojcípou chlopňou
2. Pacienti, u ktorých nie je možné získať vaskulárny prístup na implantáciu zvodov

4. VÝSTRAHY

4.1 Potenciálne komplikácie spojené s implantáciou pomôcky

Ako akýkoľvek iný chirurgický zákrok, aj implantácia generátora OPTIMIZER Smart IPG je spojená s určitým rizikom. Medzi komplikácie spojené s implantáciou generátora IPG, ktoré sú hlásené v literatúre, patria, okrem iných: arytmie vyvolané generátorom IPG vrátane život ohrozujúcich arytmií (napr. komorová fibrilácia), infekcia, nekróza kože, migrácia pomôcky, vznik hematómu, seróm a histotoxické reakcie (pozri tiež: Potenciálne nežiaduce účinky, kapitola 6).

Programovanie vysokých citlivostí (t.j. nastavenia citlivosti nižšie ako 2 mV) môže zvýšiť náchylnosť systému na elektromagnetické rušenie, ktoré môže buď potlačiť dodávanie signálov, alebo ho spustiť.

Medzi akútne a chronické komplikácie uvádzané v literatúre patria, okrem iných: zlomenie zvodu, posunutie zvodu, perforácia predsiene alebo komory a zriedkavé prípady perikardiálneho výpotku. Perforácia komorovej steny môže vyvolať priamu stimuláciu bránicového nervu alebo bránice. Zmena impedancie preukázaná pri kontrole môže indikovať zlomenie zvodu, posunutie zvodu alebo perforáciu (pozri tiež: Potenciálne nežiaduce účinky, kapitola 6).

Vo veľmi zriedkavých prípadoch (< 1 %) môže transvenózne zavedenie zvodu tiež viesť k venóznej trombóze a následnému syndrómu hornej dutej žily.

Strata snímania krátko po implantácii môže byť spôsobená posunutím zvodu. Okrem toho môže byť strata dodávania signálov CCM™ spôsobená zlomením zvodu.

4.1.1 Predsieňové a komorové arytmie potenciálne spôsobené implantá-ciou zvodov

Ako bolo uvedené vyššie, použitie transvenóznych zvodov môže spôsobiť arytmie, z ktorých niektoré môžu byť život ohrozujúce, ako napr. komorová fibrilácia a komorová tachykardia. Použitie skrutkovacích zvodov, ako sú zvody používané na dodávanie signálov CCM™, má tiež potenciál spôsobiť poruchy vedenia impulzu, ako napr. blokádu Tawarovho ramienka. Tieto poruchy je možné minimalizovať vykonaním implantácie pod skiaskopickým navádzaním, čím sa pred fixáciou zaistí umiestnenie zvodov na vhodné miesto a obmedzenie počtu manipulácií so zvodmi. Pre zvody, ktoré chcete použiť, si prečítajte a dôsledne dodržiavajte všetky pokyny v originálnej príručke lekára, aby ste minimalizovali nežiaduce udalosti spojené s implantáciou zvodov.

4.1.2 Komorové arytmie potenciálne spôsobené signálmi CCM™

Signály CCM™ majú väčšiu intenzitu ako typické stimulačné impulzy a sú preto schopné vyvolať aktiváciu srdcového tkaniva, keď sa dodajú mimo absolútnej refrakčnej periódy. Signály CCM™ dodané mimo komorovej absolútnej refrakčnej periódy majú preto potenciál spôsobiť arytmie vyvolané signálmi (z ktorých niektoré môžu byť život ohrozujúce, ako napr. komorová fibrilácia a tachykardia). Z tohto dôvodu je nevyhnutné, aby sa pri výbere parametrov dodávania signálov CCM™ postupovalo opatrne. Čo je najdôležitejšie, rôzne nastavenia týkajúce sa stavov potláčajúcich dodanie signálov CCM™ (napr. Long AV Delay (Dlhé AV oneskorenie), Short AV Delay (Krátke AV oneskorenie), LS Alert Window (Okno upozornenia LS), refrakčné periódy a citlivosti IEGM) sa musia zvoliť tak, aby povoľovali dodanie signálov CCM™ len na normálne vedených úderoch, no aby ho potláčali na úderoch s podozrením na ektopický alebo predčasný pôvod.

Okrem toho môžu signály CCM™ spôsobiť zmeny elektrickej vodivosti tkaniva. Z tohto dôvodu majú signály CCM™ dodané do komorového septa potenciál spôsobiť blokádu Tawarovho ramienka, ktorá by mohla viesť k bradykardii. Cez podobné mechanizmy majú zmeny elektrickej vodivosti myokardu vyvolané signálmi CCM potenciál vyvolať refrakčnosť tkaniva, ktorá môže podporovať vyvolanie reentry tachyarytmií. Odporúča sa, aby bol rytmus pacienta dôsledne monitorovaný na zmeny rytmu, keď sa počas implantácie zvodov dodávajú signály CCM™, ako aj počas prvej aktivácie generátora OPTIMIZER Smart IPG a následných kontrolných návštev. Zmeny komorového rytmu spôsobené dodávaním signálov CCM™ môžu vyžadovať zmenu umiestnenia zvodov ako aj preprogramovanie oneskorenia a stimulácie CCM™ na nastavenia, ktoré nespôsobujú zmeny komorového rytmu pacienta.

4.1.3 Predsieňové arytmie potenciálne spôsobené signálmi CCM™

Predsieňové a nadkomorové arytmie môžu byť teoreticky vyvolané vtedy, keď je komorová aktivita vyvolaná CCM vedená spätne k predsieňam, čoho následkom je predčasná predsieňová depolarizácia. Generátor OPTIMIZER Smart IPG môže zaznamenať komorovú aktiváciu spôsobenú spätne vyvolanou predsieňovou udalosťou a dodať CCM™ podľa programu. Okrem toho majú intenzívne signály CCM™ dodávané cez zvody implantované v bazálnej polohe blízko k predsieňam potenciál priamej stimulácie predsiení. Ak dodávanie signálov CCM™ spôsobuje predsieňovú aktiváciu cez hociktorý z týchto mechanizmov a komorový signál je potom vedený do komôr, tento cyklus sa môže rozvinúť do stavu podobného kardiostimulátorom sprostredkovanej tachykardii (PMT).

Hlavné premenné, ktoré môžu mať dopad na udalosti CCM™ vedúce k predsieňovej aktivácii, sú umiestnenie zvodov v pravom komorovom septe, amplitúda CCM™ a oneskorenie CCM™. Na zabránenie výskytu predsieňových arytmií spôsobených dodávaním signálov CCM™ sa odporúča, aby sa zvody neimplantovali do bazálnej polohy. Potenciál pre priamu predsieňovú aktiváciu signálmi CCM™ je možné otestovať počas implantácie dodaním signálu CCM™ s najvyššou možnou intenzitou o 20 až 30 ms dlhšie ako oneskorenie LS-CCM, s ktorým sa nakoniec naprogramuje generátor IPG, pokiaľ toto oneskorenie

umiestni signál CCM™, vrátane jeho 40 ms vyvažovacej fázy, celý v rámci komorovej absolútnej refrakčnej periódy, a monitorovaním predsieňových aktivácií. V takom prípade treba toto oneskorenie naprogramovať na dlhšiu hodnotu a potvrdiť neprítomnosť predsieňových aktivácií. Okrem správneho umiestnenia zvodov a programovania parametrov CCM™ sa musí parameter „Atrial Tachycardia Rate“ (Frekvencia predsieňovej tachykardie) naprogramovať na dostatočne nízku hodnotu ako ochranné opatrenie proti predsieňovým arytmiám, ktoré by mohli byť vyvolané dodávaním signálov CCM™.

4.2 Manipulácia

Neimplantujte generátor OPTIMIZER Smart IPG, ak je obal poškodený alebo ak došlo k pádu pomôcky ešte v prepravnej škatuli na tvrdý povrch z výšky 30 cm alebo viac. Neimplantujte túto pomôcku, ak po vybalení došlo k jej pádu na tvrdý povrch. Poškodené balenia alebo pomôcky po páde treba vrátiť spoločnosti Impulse Dynamics.

4.3 Skladovanie a manipulácia

Odporúčaný rozsah teploty skladovania pre generátor OPTIMIZER Smart IPG je 0 °C až 40 °C. Atmosférický tlak a relatívna vlhkosť nemajú na generátor OPTIMIZER Smart IPG žiadny vplyv.

4.4 Informácie o balení

Generátor OPTIMIZER Smart IPG sa dodáva v regálovom boxe, ktorý obsahuje balenie s dokumentáciou a sterilné balenie. Sterilné balenie bolo sterilizované etylénoxidom a pozostáva z vonkajšieho TYVEK/PET blistrového obalu, ktorý obsahuje vnútorný TYVEK/PET blister.

Regálový box obsahuje tieto položky:

- Odlepovacie štítky určené na použitie s implantačnou dokumentáciou
- Sterilné balenie

Vnútorný blistrový obal obsahuje:

- Jeden (1) generátor OPTIMIZER Smart IPG
- Jeden (1) imbusový momentový kľúč č. 2 (11 oz-in = 77,68 mNm)
- Jeden (1) uzáver portu

Pred otvorením sterilného balenia skontrolujte akékoľvek známky poškodenia, ktoré by znamenali, že bola narušená sterilnosť balenia alebo jeho obsahu. Poškodené balenia treba vrátiť spoločnosti Impulse Dynamics. Nepokúšajte sa znovu sterilizovať obsah sterilného balenia, ktoré bolo poškodené alebo akokoľvek narušené.

4.5 Opakovaná sterilizácia a opakované použitie

Nesterilizujte opakovane generátor OPTIMIZER Smart IPG, uzáver portu ani imbusový kľúč dodaný s pomôckou. Generátor OPTIMIZER Smart IPG, ktorý bol z akéhokoľvek dôvodu explantovaný, sa nesmie opätovne implantovať do iného pacienta.

4.6 Kremácia

Generátor OPTIMIZER Smart IPG obsahuje zaliatu chemickú batériu, a preto sa nesmie likvidovať v spaľovni. Pred kremáciou zosnulého pacienta absolútne dbajte na to, aby bola príslušná pomôcka explantovaná.

5. UPOZORNENIA

5.1 Podmienky okolitého prostredia

Nasledujúci text o potenciálnom nebezpečenstve z okolitého prostredia sa zameriava na zachovávanie maximálnej bezpečnosti pacienta. Aj keď bol generátor OPTIMIZER Smart IPG navrhnutý tak, aby poskytoval maximálnu možnú ochranu pred týmto nebezpečenstvom, úplnú imunitu voči týmto rizikám nie je možné zaručiť.

Poznámka: Generátor OPTIMIZER Smart IPG by sa nemal používať v blízkosti iného elektrického zariadenia. Ak nie je možné dosiahnuť náležitý odstup, generátor OPTIMIZER Smart IPG sa musí monitorovať, aby bola zaistená jeho normálna funkcia.

Ako na akýkoľvek iný generátor IPG, aj na generátor OPTIMIZER Smart IPG môžu mať negatívny vplyv magnetické, elektrické a elektromagnetické signály, ak sú tieto signály dostatočne intenzívne alebo majú charakteristiky pripomínajúce srdcovú činnosť. Väčšina rušení povedie k potlačeniu dodávania signálov CCM™. V zriedkavých prípadoch môže rušivý signál spustiť nevhodné dodávanie signálov CCM™. Okrem toho môžu rušivé signály prekračujúce určitú prahovú hodnotu naviazať do generátora IPG dosť energie na to, aby poškodili obvody generátora IPG a/alebo tkanivo myokardu v blízkosti zvodov. Príručka pacienta tiež pokrýva tieto faktory a tieto riziká sa musia uviesť v rozhovore s pacientom.

Citlivosť konkrétnej pomôcky závisí od umiestnenia vrecka generátora IPG, typu rušivého signálu a naprogramovaných prevádzkových parametrov.

Z dôvodu rôznorodosti potenciálnych príčin elektromagnetického rušenia nemôže spoločnosť Impulse Dynamics v tejto príručke charakterizovať a popísať všetky zdroje rušenia a ich účinky.

Výstraha: Pacientov je nutné inštruovať, aby boli opatrní v blízkosti zariadení, ktoré generujú elektrické alebo elektromagnetické polia, a aby sa poradili s lekárom pred vstupom na miesta označené výstrahami, ktoré odporúčajú pacientom so stimulátormi (alebo pacientom s inými typmi implantovateľných pomôcok) nevstupovať.

5.2 Elektrokauterizácia

Použitie chirurgických elektrokauterizačných pomôcok môže vyvolať potlačenie signálov CCM™ alebo prepnutie generátora OPTIMIZER Smart IPG do režimu „DOWN“ (Vypnutie) [pohotovostný režim Standby (OOO) bez dodávania signálov CCM™] s možnosťou straty štatistických údajov. Pomôcka sa môže poškodiť, ak sa do systému naviažu vysoké energie.

Použitie elektrokauterizácie v tesnej blízkosti implantovaného generátora OPTIMIZER Smart IPG môže tiež naviazať vysokofrekvenčnú energiu priamo cez zvody a špičky zvodov do tkaniva srdcového svalu, čo môže spôsobiť popáleniny alebo potenciálne srdcové arytmie. Ak sa používa elektrokauterizácia, môžu sa dodávať len krátke výboje signálov a neutrálna elektróda musí byť umiestnená tak, aby bol minimalizovaný prúd ovplyvňujúci generátor OPTIMIZER Smart IPG a pripojené zvody. Riziko nežiaducich účinkov je možné znížiť preprogramovaním generátora OPTIMIZER Smart IPG do pohotovostného režimu Standby (OOO). Počas príslušnej procedúry sa musí monitorovať periférny pulz pacienta a okamžite po procedúre sa musí overiť správne fungovanie generátora OPTIMIZER Smart IPG. Ak sa pomôcka prepla do režimu „DOWN“ (Vypnutie), musí sa resetovať.

5.3 VF ablácia

VF ablácia môže spôsobiť potlačenie dodávania signálov CCM™ generátorom OPTIMIZER Smart IPG alebo jeho prepnutie do režimu „DOWN“ (Vypnutie) [pohotovostný režim Standby (OOO) bez dodávania signálov CCM™] s možnosťou straty štatistických údajov. Pomôcka sa môže aj poškodiť v závislosti od množstva energie naviazanej do systému. Ak sa procedúra VF ablácie vykonáva v tesnej blízkosti zvodov, zvody môžu naviazať vysokofrekvenčnú energiu cez špičky zvodov do myokardu, čo spôsobí popáleniny alebo potenciálne srdcové arytmie.

Ak sa má vykonať procedúra VF ablácie, neutrálna elektróda musí byť umiestnená tak, aby bol minimalizovaný prúd prechádzajúci generátorom OPTIMIZER Smart IPG a zvodmi. Vyhnite sa priamemu kontaktu medzi ablačným katétrom a generátorom OPTIMIZER Smart IPG alebo jeho zvodmi. Riziko nežiaducich účinkov je možné znížiť preprogramovaním generátora OPTIMIZER Smart IPG do pohotovostného režimu Standby (OOO). Počas príslušnej procedúry sa musí monitorovať periférny pulz pacienta a okamžite po procedúre sa musí overiť správne fungovanie generátora OPTIMIZER Smart IPG. Ak sa pomôcka prepla do režimu „DOWN“ (Vypnutie), musí sa resetovať.

5.4 Diatermia (liečebné „krátkovlnné“ indukčné prehriatie)

Liečebná diatermia je vo všeobecnosti u pacientov s implantovanými pomôckami kontraindikovaná. Účinky tak intenzívnych energií na generátor OPTIMIZER Smart IPG nie je možné predpovedať. Aj keď sa javí poškodenie sústavy obvodov generátora IPG a/alebo myokardu nepravdepodobné, napriek tomu k nemu môže dôjsť.

Ak sa má diatermia použiť napriek kontraindikácii, nesmie sa aplikovať v blízkosti generátora OPTIMIZER Smart IPG a jeho zvodov. Riziko nežiaducich účinkov je možné znížiť preprogramovaním generátora OPTIMIZER Smart IPG do pohotovostného režimu Standby (OOO). Počas príslušnej procedúry sa musí monitorovať periférny pulz pacienta a okamžite po procedúre sa musí overiť správne fungovanie generátora OPTIMIZER Smart IPG. Ak sa pomôcka prepla do režimu „DOWN“ (Vypnutie), musí sa resetovať.

5.5 Defibrilácia a kardioverzia

Akákoľvek implantovaná pomôcka môže byť poškodená externou kardioverziou alebo defibriláciou. Okrem toho môže dôjsť k poškodeniu myokardu v tesnej blízkosti špičiek zvodov a/alebo tkaniva v oblasti pomôcky. Jedným z následkov môžu byť aj zmenené prahové hodnoty signálov. Defibrilačný prúd môže tiež spôsobiť prepnutie generátora OPTIMIZER Smart IPG do režimu „DOWN“ (Vypnutie) [pohotovostný režim Standby (OOO) bez dodávania signálov CCM™] s možnosťou straty štatistických údajov. Systém sa môže poškodiť vystavením vysokým energiám.

Tomuto poškodeniu nie je možné zabrániť žiadnym špecifickým umiestnením elektródy. Na zníženie príslušného rizika sa odporúča umiestniť elektródy tak ďaleko od generátora OPTIMIZER Smart IPG, ako je to možné. Okrem toho je nutné vyhýbať sa polohám elektród, kde by sa generátor OPTIMIZER Smart IPG nachádzal v priamej trase defibrilačného prúdu.

Po defibrilácii je nutné dôsledne monitorovať funkciu generátora OPTIMIZER Smart IPG. V prípade nepravdepodobného výskytu abnormálnej funkcie môže byť potrebné premiestnenie (alebo výmena) zvodov a preprogramovanie generátora IPG. Ak zistíte, že sa pomôcka prepla do režimu „DOWN“ (Vypnutie), pomôcka sa musí resetovať.

Interná defibrilácia nespôsobí poškodenie pomôcky.

5.6 Liečba ožarovaním

Výstraha: Terapeutické zariadenia generujúce ionizujúce žiarenie, ako napr. lineárne urýchľovače a kobaltové stroje používané na terapiu malígnych ochorení, môžu poškodiť obvody vo väčšine aktívnych implantovateľných pomôckach. Keďže je príslušný účinok kumulatívny, výskyt a možný rozsah poškodenia sú určené dávkovým príkonom a celkovou dávkou. Upozorňujeme na skutočnosť, že niektoré typy poškodenia nemusia byť okamžite zrejmé. Okrem toho môžu funkciu generátora OPTIMIZER Smart IPG ovplyvniť aj elektromagnetické polia generované niektorými typmi ožarovacích zariadení na účely „riadenia“ zväzku.

Liečba ožarovaním môže viesť k širokému spektru účinkov siahajúcemu od prechodného rušenia po trvalé poškodenie. Preto ak sa má použiť liečba ožarovaním, odporúča sa lokálne tienenie generátora OPTIMIZER Smart IPG proti žiareniu. Počas liečby ožarovaním a po nej je nutné monitorovať funkciu generátora IPG. Ak je nutné ožarovať tkanivo v blízkosti implantátu, môže byť vhodné premiestnenie generátora IPG.

5.7 Nukleárna magnetická rezonancia (NMR), zobrazovanie magnetickou rezonanciou (MRI)

Generátor OPTIMIZER Smart IPG je podmienene bezpečný v prostredí MR a pacienti s touto pomôckou môžu byť bezpečne snímaní zobrazovaním magnetickou rezonanciou (MRI), **ak sú splnené všetky požiadavky pre implantované súčasti a pre snímanie.**

Príslušný CCM systém OPTIMIZER Smart podmienene bezpečný v prostredí MR pozostáva z generátora OPTIMIZER Smart IPG a zvodov podmienene bezpečných v prostredí MR, ktoré sú vhodné na dodávanie signálov CCM a majú stanovené podmienky bezpečného používania v 1,5 T prostredí MRI.

VÝSTRAHA: snímanie za iných podmienok môže mať za následok ťažké poranenie alebo smrť pacienta alebo poruchu pomôcky.

Pozrite si bezpečnostný leták pre MRI, ktorý sa nachádza v balení generátora IPG a na webovej stránke spoločnosti v časti technickej dokumentácie, kde nájdete podrobné bezpečnostné informácie pre MRI a požadované podmienky používania.

5.8 Litotripsia

Výstraha: Priame vystavenie generátora OPTIMIZER Smart IPG rázovým vlnám môže túto pomôcku poškodiť. Pomôcka implantovaná mimo dráhu rázovej vlny nepredstavuje žiadnu zrejmú kontraindikáciu pre litotripsiu. Preventívne preprogramovanie generátora OPTIMIZER Smart IPG do pohotovostného režimu Standby (OOO) znižuje riziko nežiaducich účinkov. Počas tejto procedúry je nutné monitorovať periférny pulz pacienta. Okamžite po terapii je nutné skontrolovať správne fungovanie generátora OPTIMIZER Smart IPG. Ak zistíte, že sa pomôcka prepla do režimu „DOWN“ (Vypnutie), pomôcka sa musí resetovať.

5.9 Liečba ultrazvukom

Výstraha: Priame vystavenie generátora OPTIMIZER Smart IPG liečbe ultrazvukom môže túto pomôcku poškodiť. Okrem toho môže neočakávané zaostrenie ultrazvukového zväzku poraniť pacienta.

Liečba ultrazvukom sa môže použiť pod podmienkou, že implantát je umiestnený veľmi ďaleko od ultrazvukového poľa a jasne mimo neho. Preventívne preprogramovanie generátora OPTIMIZER Smart IPG do pohotovostného režimu Standby (OOO) znižuje riziko nežiaducich účinkov. Počas tejto procedúry je nutné monitorovať periférny pulz pacienta. Okamžite po terapii je nutné skontrolovať správne fungovanie generátora OPTIMIZER Smart IPG. Ak zistíte, že sa pomôcka prepla do režimu „DOWN“ (Vypnutie), pomôcka sa musí resetovať.

5.10 Transkutánna elektrická neurostimulácia (TENS)

TENS je vo všeobecnosti u pacientov s implantovanými elektrickými pomôckami kontraindikovaná. Vysokonapäťový impulz dodaný do tela jednotkou TENS môže poškodiť funkciu generátora OPTIMIZER Smart IPG.

Ak sa má i napriek tomu použiť jednotka TENS, elektródy TENS musia byť pripojené čo najďalej od generátora OPTIMIZER Smart IPG a jeho zvodov. Okrem toho by mali byť elektródy TENS umiestnené čo najbližšie k sebe, aby sa zaistila obmedzená dráha prúdu. Počas aplikácie TENS je nutné podrobne monitorovať periférny pulz pacienta. Preventívne preprogramovanie generátora OPTIMIZER Smart IPG do pohotovostného režimu Standby (OOO) znižuje riziko nežiaducich účinkov.

5.11 Domáce spotrebiče

Domáce a komerčné mikrovlnné rúry nemajú vplyv na prevádzku generátora OPTIMIZER Smart IPG, pokiaľ sú v dobrom stave a používajú sa určeným spôsobom. Dokonca aj mikrovlnná energia z veľmi poruchovej mikrovlnnej rúry vyžarujúca priamo na generátor IPG pomôcku nepoškodí, aj keď môže dôjsť k narušeniu funkcie snímania, čo by mohlo eventuálne zasiahnuť dodávanie signálov CCM™.

Pacientov s implantovaným generátorom OPTIMIZER Smart IPG však treba inštruovať, aby nepoužívali indukčné sporáky ani sa k nim nepribližovali, pretože by to mohlo spôsobiť rušenie.

Pacientov s implantovaným generátorom OPTIMIZER Smart IPG treba inštruovať, že niektoré elektrické holiace strojčeky, elektricky napájané náradie a elektrické systémy zapaľovania, vrátane systémov používaných v benzínom poháňaných motoroch, by mohli spôsobiť rušenie. Pacienti s implantovaným generátorom OPTIMIZER Smart IPG môžu vo všeobecnosti používať benzínom poháňané motory, pokiaľ z nich nie sú odstránené ochranné kryty, krycie plechy a iné krytie.

5.12 Ochranné systémy proti krádeži v obchodoch/bezpečnostné detekčné systémy na letiskách

Určité typy ochranných systémov proti krádeži, ako sú systémy nainštalované pri vchodoch/východoch obchodov, knižníc a iných zariadení, ako aj bezpečnostné systémy na letiskách, môžu rušiť prevádzku generátora OPTIMIZER Smart IPG. Takéto rušenie vo väčšine prípadov potlačí dodávanie signálov CCM™. Pacientov treba inštruovať, aby cez takéto systémy prechádzali normálnou rýchlosťou, t.j. aby nespomalili, keď nimi prechádzajú. Predtým, ako pacienti na letisku prejdú bezpečnostným systémom, odporúčame, aby bezpečnostnej službe oznámili, že majú implantát, a predložili svoju identifikačnú kartu pacienta.

5.13 Priemyselné strojné zariadenia

Vysokonapäťové vedenia, elektrické a oblúkové zváračky, elektrické taviace pece a energetické zariadenie môžu rušiť prevádzku generátora OPTIMIZER Smart IPG. Z tohto dôvodu je nutné vziať do úvahy intenzity a modulačné charakteristiky všetkých elektromagnetických polí, ktorým sú pacienti vystavení na pracoviskách alebo z dôvodu svojho životného štýlu. Pacientov je nutné špecificky varovať pred týmito rizikami alebo treba naprogramovať generátor OPTIMIZER Smart IPG na minimalizáciu jeho citlivosti.

5.14 Prenosové zariadenia

Komunikačné zariadenia ako rádiové a televízne vysielače (vrátane rádioamatérskych vysielačov, mikrovlnných a mobilných rádiových vysielačov so zosilňovačmi výkonu) ako aj radarové vysielače môžu rušiť prevádzku generátora OPTIMIZER Smart IPG. Z tohto dôvodu je nutné vziať do úvahy intenzity a modulačné charakteristiky všetkých elektromagnetických polí, ktorým sú pacienti vystavení na pracoviskách alebo z dôvodu svojho životného štýlu. Pacientov je nutné špecificky varovať pred týmito rizikami alebo treba naprogramovať generátor OPTIMIZER Smart IPG na minimalizáciu jeho citlivosti.

5.15 Mobilné telefóny a smartfóny

Mobilné telefóny a smartfóny môžu negatívne ovplyvniť prevádzku generátora OPTIMIZER Smart IPG. Tieto účinky môžu byť spôsobené vysokými frekvenciami, ktoré telefóny vysielajú, alebo magnetmi reproduktorov v telefónoch. Medzi potenciálne účinky patria potlačenie dodávania signálov CCM™ alebo ich nevhodné dodávanie, ak je telefón veľmi blízko (v rámci 25 cm) pri generátore OPTIMIZER Smart IPG a príslušných zvodoch. Z dôvodu veľmi širokého spektra mobilných telefónov ako aj významných fyziologických rozdielov medzi pacientmi je nemožné uviesť všeobecne aplikovateľné odporúčania.

Všeobecným usmernením je, aby pacienti s implantovaným generátorom OPTIMIZER Smart IPG, ktorí chcú používať mobilný telefón, držali príslušný telefón pri uchu na protiľahlej strane voči miestu implantátu. Pacienti nesmú nosiť telefón v náprsnom vrecku ani na opasku bližšie ako 25 cm od implantovaného generátora IPG, pretože niektoré telefóny vysielajú signály, aj keď sú zapnuté, no v stave nečinnosti.

Narozdiel od menších mobilných telefónov, prenosné (príručné) a mobilné (trvalá inštalácia v aute alebo na lodi) telefóny vo všeobecnosti vysielajú na vyšších hladinách výkonu. V prípade telefónov s vyšším vysielacím výkonom sa odporúča udržiavať minimálny odstup 50 cm medzi anténou a implantovaným generátorom IPG.

6. POTENCIÁLNE NEŽIADUCE ÚČINKY

Príklady nežiaducich účinkov, ktoré sa môžu vyskytnúť v dôsledku chirurgickej procedúry, sú uvedené nižšie v poradí ich klinickej závažnosti:

1. Smrť
2. Arytmie (bradyarytmie alebo tachyarytmie vrátane fibrilácie)
3. Mŕtvica alebo TIA („tranzitórny ischemický atak“)
4. Respiračné/ventilačné zlyhanie
5. Perforácia pravej predsiene/pravej komory
6. Krvácanie
7. Infekcia
8. Pleurálny alebo perikardiálny výpotok
9. Pneumotorax

Príklady ďalších nežiaducich účinkov s potenciálnym výskytom sekundárne k dodávaniu signálov CCM™ sú uvedené v tabuľke nižšie v poradí ich klinickej závažnosti:

1. Abnormálna funkcia srdca
2. Predsieňové a komorové tachyarytmie
3. Predsieňové a komorové bradyarytmie
4. Zhoršenie srdcového zlyhávania
5. Poškodenie tkaniva myokardu
6. Bolesti hrudníka

7. IMPLANTÁCIA POMÔCKY

7.1 Všeobecné pokyny

Generátor OPTIMIZER Smart IPG sa zvyčajne implantuje do pravého prsného svalu. Preferuje sa prístup cez podkľúčnu žilu pred prístupom cez pazuchovú alebo hlavovú žilu, pretože je nutné zaviesť celkom dva intrakardiálne zvody. Voliteľný predsieňový zvod je možné umiestniť do uška pravej predsiene (RAA). Dva zvody v pravej komore sú umiestnené na dodávanie signálov CCM™, pričom jeden z nich je podľa možností umiestnený do predného septa a druhý do zadného septa približne v polovici medzi základňou a hrotom. Umiestnenie oboch zvodov do predného alebo zadného septa je prijateľnou alternatívou, pokiaľ je medzi zvodmi vzdialenosť minimálne 2 cm. U pacientov s implantovaným ICD je nutné zaistiť adekvátny odstup medzi zvodmi CCM™ a zvodom ICD.

Výstraha: Vyhnite sa poškodeniu zvodu medzi kľúčnou kosťou a prvým rebrom jeho správnym umiestnením. Po implantačnej procedúre sa musia pacienti dôsledne monitorovať.

Výstraha: Pri umiestňovaní zvodov dávajte pozor, aby ste zabránili napučaniu steroidného uzáveru alebo vytvoreniu krvnej zrazeniny, čo by mohlo zabrániť vytiahnutiu špirály.

Výstraha: Je dôležité vyhnúť sa dlhšej manipulácii so zvodmi a katétrami v žilovom riečisku, ktorá by mohla viesť k venóznej trombóze.

Výstraha: Počas implantácie je nutná mimoriadna opatrnosť pri manipulácii so zvodmi a katétrami, aby nedošlo k perforácii steny pravej komory. Po implantácii urobte RTG snímky, vykonajte echokardiografiu a dopytovanie pomôcky, aby ste zistili prípadné perforácie aj napriek absencii príslušných príznakov.

Výstraha: **Aby nedošlo k poraneniu ciev a krvácaniu, pri zavádzaní katétrov a zvodov do tepien a žíl postupujte s extrémnou opatrnosťou**.

7.2 Otvorenie sterilného balenia (balení) zvodov

Pred otvorením balení zvodov na implantáciu ich vizuálne skontrolujte. Postupujte podľa pokynov od výrobcu zvodov. Pokiaľ výrobca zvodov neuvádza inak, postupujte pri každom sterilnom balení takto:

- Otvorte regálový box mimo sterilného poľa a odstráňte TYVEK/PET lisovaný podnos.
- Pomocou príslušného jazýčka odlepte fóliu TYVEK z vonkajšieho PET lisovaného podnosu, pričom dbajte na to, aby ste sa nedotkli vnútorného sterilného balenia.
- Použitím prísne sterilnej techniky otvorte vnútorný sterilný blistrový obal a postúpte ho inštrumentárke. Vnútorný TYVEK/PET obal je možné z vonkajšieho podnosu vytiahnuť pinzetou pomocou vybrania tesne vedľa lisovaného jazýčka.
- Odlepte vnútorný kryt počnúc od príslušného odlepovacieho jazýčka.
- Vyberte zvod z vnútorného obalu a umiestnite ho na sterilný povrch bez vlákien.

7.3 Otvorenie sterilného balenia generátora OPTIMIZER Smart

Generátor OPTIMIZER Smart IPG sa dodáva v regálovom boxe, ktorý obsahuje balenie s dokumentáciou a sterilné balenie sterilizované etylénoxidom. Sterilné balenie pozostáva z vonkajšieho TYVEK/PET blistrového obalu, ktorý obsahuje vnútorný TYVEK/PET blister. Balenie vizuálne skontrolujte pred jeho otvorením na účel implantácie. Ak je poškodené balenie alebo zatavenie, kontaktujte svojho zástupcu spoločnosti Impulse Dynamics. Vnútorný blistrový obal obsahuje:

- Jeden (1) generátor OPTIMIZER Smart IPG
- Jeden (1) imbusový momentový kľúč č. 2 (11 oz-in = 77,68 mNm)
- Jeden (1) uzáver portu

Otvorte regálový box mimo sterilného poľa a odstráňte TYVEK/PET lisovanú vložku. Pri otvorení sterilného balenia postupujte takto:

- Počnúc od príslušného jazýčka odlepte fóliu TYVEK z vonkajšej PET lisovanej vložky, pričom dbajte na to, aby ste sa nedotkli vnútorného sterilného balenia.
- Zachovaním prísne sterilnej techniky otvorte vnútorný sterilný blistrový obal a postúpte ho inštrumentárke. Vnútorný TYVEK/PET obal je možné z vonkajšieho podnosu vytiahnuť pinzetou pomocou vybrania tesne vedľa lisovaného jazýčka.
- Odlepte vnútorný kryt počnúc od príslušného jazýčka.
- Vyberte generátor OPTIMIZER Smart IPG a jeho príslušenstvo.

7.4 Kontrola umiestnenia zvodov

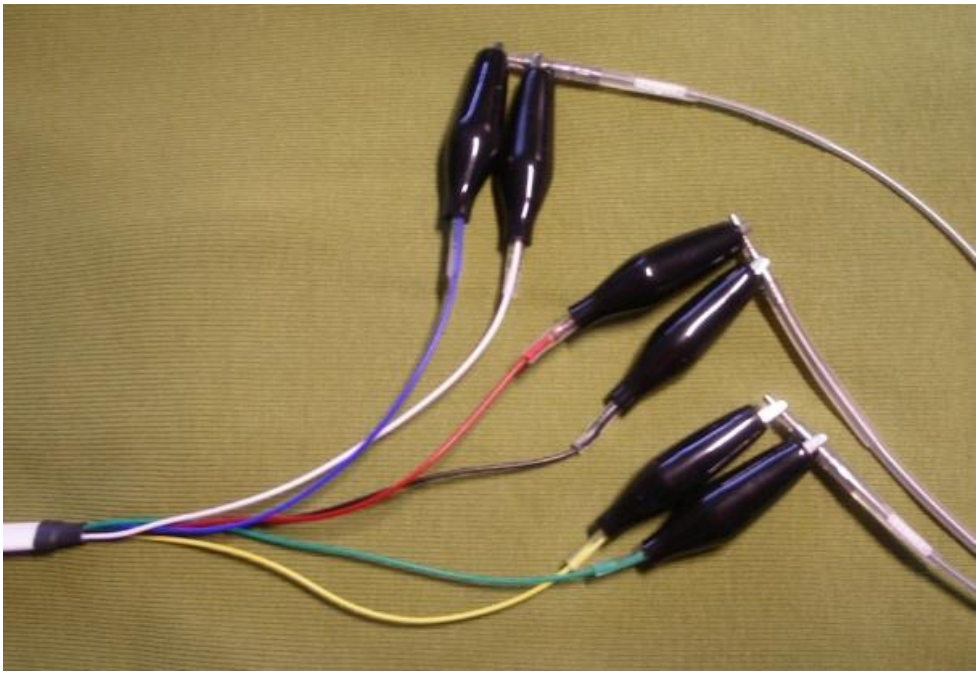
Poznámka: Programovací modul systému OMNI II Programmer (so softvérom OMNI Smart Software) nie je sterilný a nie je ho možné sterilizovať. Predtým, než umiestnite programovací modul do sterilného poľa, je nutné ho umiestniť do sterilného krytu.

Umiestnite programovací modul nad generátor IPG. Požiadajte osobu obsluhujúcu programátor (mimo sterilného poľa) o zmeranie impedancií zvodov a uistite sa, že sú adekvátne.

Poznámka: Akákoľvek významná odchýlka impedancie zvodu pri následnej kontrole môže byť známkou posunutia zvodu alebo môže indikovať iný problém vyžadujúci ďalšie vyšetrenie.

7.4.1 Použitie predlžovacieho kábla zvodov a testovacieho zariadenia OPTIMIZER

- Použitím prísne sterilnej techniky otvorte sterilné balenie predlžovacieho kábla zvodov (LEC) a postúpte ho inštrumentárke.
- Požiadajte inštrumentárku/osobu v sterilnom poli, aby podala sivú zástrčku konektora LEMO asistujúcemu technikovi mimo sterilného poľa.
- Zástrčka LEMO sa pripojí ku káblu adaptéra IS-1 testovacieho zariadenia OPTIMIZER.
- Osoba v sterilnom poli pripojí príslušné krokodílové svorky LEC k implantovaným zvodom podľa nasledujúceho popisu:
    - Pripojte zvod implantovaný ako „zvod RV“ ku krokodílovým svorkám s ČERVENÝM (špička) a ČIERNYM (krúžok) farebným označením.
    - Pripojte zvod implantovaný ako „zvod LS“ ku krokodílovým svorkám so ŽLTÝM (špička) a ZELENÝM (krúžok) farebným označením.
    - Ak sa má použiť predsieňový zvod, pripojte zvod implantovaný ako „zvod RA“ ku krokodílovým svorkám s MODRÝM (špička) a BIELYM (krúžok) farebným označením.



Obrázok 3: Krokodílové svorky predlžovacieho kábla zvodov pripojené k zvodom

- Asistujúci technik by mal byť teraz schopný dopytovať testovacie zariadenie OPTIMIZER a vidieť značky všetkých 2 (3) implantovaných zvodov.

Poznámka: Konečné rozhodnutie o tom, ktorý zvod bude určený ako RV alebo LS, by malo byť založené na tom, ktorý zvod sníma elektrický signál z komory skôr. Vo všeobecnosti by mal zvod v RV detegovať signál z komory skôr ako zvod LS.

- Požiadajte osobu obsluhujúcu programátor (mimo sterilného poľa), aby umiestnila programovací modul nad testovacie zariadenie OPTIMIZER a dopytovala ho.
- Zmerajte hodnoty snímania zvodu a overte, či sú adekvátne.
- Upravujte hodnoty snímania každého zvodu, kým sa nedosiahne konzistentná detekcia srdcových elektrických signálov, a potom spustite terapiu srdcovou kontrakčnou moduláciou so zníženou amplitúdou 5,0 V.
- Zmerajte impedancie zvodov a overte, či sú v rámci očakávaných hodnôt.

Poznámka: Akákoľvek významná odchýlka impedancie zvodu alebo hodnoty snímania pri následnej kontrole môže byť známkou posunutia zvodu alebo môže indikovať iný problém vyžadujúci ďalšie vyšetrenie.

- Opýtajte sa pacienta, či niečo cíti, keď testovacie zariadenie OPTIMIZER poskytuje terapiu srdcovou kontrakčnou moduláciou. Ak pacient nehlási žiadne nezvyčajné pocity, zvýšte amplitúdu CCM™ na 7,5 V a zopakujte kontrolu pocitov.
- Ak pacient vyjadrí pocity diskomfortu alebo akýkoľvek iný druh pocitu, identifikujte zvod, ktorý to spôsobuje, deaktiváciou dodávania CCM™ do kanálu V. Ak to nemá žiadny účinok, opäť aktivujte kanál V a deaktivujte kanál LS. Ak je to možné, zvod vyvolávajúci príslušné pocity je nutné premiestniť, aby bolo možné poskytovať terapiu srdcovou kontrakčnou moduláciou pri maximálnej amplitúde.
- Keď sú zvody na mieste, LEC je možné od nich odpojiť. Zaistite každý zvod k jeho príslušnému ukotveniu. Telo zvodu pred zaistením ukotvenia k zvodu vyčistite sterilným fyziologickým roztokom. Ukotvenie zaistite dvomi neabsorbovateľnými vláknami a jemne utiahnite – **neuťahujte nadmerne**.

7.4.2 Bez použitia predlžovacieho kábla zvodov

Poznámka: Programovací modul systému OMNI II Programmer (so softvérom OMNI Smart Software) nie je sterilný a nie je ho možné sterilizovať. Predtým, než umiestnite programovací modul do sterilného poľa, je nutné ho umiestniť do sterilného krytu.

- Pripojte implantované zvody ku generátoru OPTIMIZER Smart IPG (pozri podrobnosti v časti 7.5).
- Umiestnite programovací modul nad generátor IPG.
- Požiadajte osobu obsluhujúcu programátor (mimo sterilného poľa), aby vykonala tieto úkony:
  - Zmerajte hodnoty snímania zvodu a uistite sa, že sú adekvátne.
  - Upravujte hodnoty snímania každého zvodu, kým sa nedosiahne konzistentná detekcia srdcových elektrických signálov, a potom spustite terapiu srdcovou kontrakčnou moduláciou so zníženou amplitúdou 5,0 V.
  - Zmerajte impedancie zvodov a overte, či sú v rámci očakávaných hodnôt.

Poznámka: Akákoľvek významná odchýlka impedancie zvodu alebo hodnoty snímania pri následnej kontrole môže byť známkou posunutia zvodu alebo môže indikovať iný problém vyžadujúci ďalšie vyšetrenie.

- Opýtajte sa pacienta, či niečo cíti, keď testovacie zariadenie OPTIMIZER poskytuje terapiu srdcovou kontrakčnou moduláciou. Ak pacient nehlási žiadne nezvyčajné pocity, zvýšte amplitúdu CCM™ na 7,5 V a zopakujte kontrolu pocitov.

- Ak pacient vyjadrí pocity diskomfortu alebo akýkoľvek iný druh pocitu, identifikujte zvod, ktorý to spôsobuje, deaktiváciou dodávania CCM™ do kanálu V. Ak to nemá žiadny účinok, opäť aktivujte kanál V a deaktivujte kanál LS. Ak je to možné, zvod vyvolávajúci príslušné pocity je nutné premiestniť, aby bolo možné poskytovať terapiu srdcovou kontrakčnou moduláciou pri maximálnej amplitúde.
- Keď sú zvody na mieste, zaistite každý zvod k jeho príslušnému ukotveniu. Telo zvodu pred zaistením ukotvenia k zvodu vyčistite sterilným fyziologickým roztokom. Ukotvenie zaistite dvomi neabsorbovateľnými vláknami a jemne utiahnite – **neuťahujte nadmerne**.

7.5 Pripojenie implantovaných zvodov ku generátoru OPTIMIZER Smart IPG

Dôležité pokyny:

- Pri uťahovaní alebo uvoľňovaní nastavovacích skrutiek vždy úplne zasuňte hrot momentového kľúča v línii s nastavovacou skrutkou. Nezasúvajte kľúč do nastavovacej skrutky pod uhlom.
- Pred zasunutím konektorov zvodov IS-1-BI vizuálne skontrolujte, či žiadna z nastavovacích skrutiek neprečnieva do ktorejkoľvek dutiny hlavice generátora IPG (pozrite si schému na generátore IPG). Zarovnajte každú nastavovaciu skrutku, ktorá prečnieva za stenu do dutiny hlavice, jej spätným otáčaním imbusovým kľúčom proti smeru hodinových ručičiek. Otáčajte nastavovaciu skrutku len toľko, koľko je potrebné na to, aby jej hrot nevyčnieval do dutiny hlavice. Nastavovaciu skrutku nesmiete úplne vyskrutkovať zo svorkovnice.
- Do portu koncovky konektora generátora IPG sa nesmú za žiadnych okolností dostať iné diely ako konektory implantovateľných zvodov (alebo uzáver portu).

Poznámka: Ak sú konektory správne namontované, retenčná sila konektorov v koncovkách je minimálne 10 N.

Vyčistite kolíky zvodov sterilnou destilovanou vodou (ak použijete fyziologický roztok, utrite zástrčky dosucha chirurgickou špongiou) a úplne zasuňte každý kolík do príslušnej koncovky konektora na generátore IPG. Skontrolujte, či sú samčie konce kolíkov zvodov zasunuté za príslušné koncovky špičiek zvodov.

Poznámka: Pred utiahnutím nastavovacích skrutiek sa uistite, že kolík konektora každého zvodu je úplne zasunutý do príslušnej koncovky konektora na generátore OPTIMIZER Smart IPG.

Utiahnite nastavovacie skrutky sterilným imbusovým momentovým kľúčom č. 2 dodaným v balení generátora IPG. Otáčajte momentový kľúč v smere hodinových ručičiek, kým nezačujete alebo nepocítite zreteľné cvaknutie. Táto funkcia zabraňuje nadmernému utiahnutiu nastavovacej skrutky. Opatrne potiahnite za odľahčenia každého zvodu, aby ste sa uistili, že zvody sú bezpečne ukotvené v svorkovnici. Nakoniec utiahnite nastavovacie skrutky, čím zaistíte kontakt medzi krúžkami zástrčiek a príslušnými časťami svorkovnice.

Poznámka: Ak sa predsieňový zvod nepoužije s generátorom OPTIMIZER Smart IPG, zasuňte uzáver portu dodaný v balení generátora OPTIMIZER Smart IPG do portu „A“ generátora IPG a jemne utiahnite len nastavovaciu skrutku krúžka. Prečnievajúcu časť uzáveru portu je možné skrátiť, no odporúča sa ponechať aspoň 1 cm dĺžky vyčnievať z generátora IPG na umožnenie budúceho odstránenia uzáveru portu, ak bude nevyhnutné pripojiť aj predsieňový snímací zvod.

Výstraha: NEUŤAHUJTE nastavovaciu skrutku špičky, lebo môže dôjsť k poškodeniu uzáveru portu!

Poznámka: Alternatívne je možné na uzavretie predsieňového portu generátora OPTIMIZER Smart IPG použiť ľubovoľný komerčne dostupný uzáver portu bipolárneho konektora IS-1.

7.6 Disekcia vrecka pre generátor IPG

Preferovanou metódou na vytvorenie vrecka, ktoré by malo byť dostatočne veľké, aby sa doň zmestil generátor IPG a akékoľvek prebytočné slučky zvodov, je tupá disekcia priamo v hornej časti fascie.

Poznámka: Pri disekcii vrecka pamätajte na to, že, aby bolo možné nabíjanie, vzdialenosť medzi nabíjacím modulom a generátorom OPTIMIZER Smart IPG nesmie presiahnuť 4 cm.

7.7 Vloženie generátora OPTIMIZER Smart IPG a zatvorenie vrecka

Vložte generátor OPTIMIZER Smart IPG do podkožného vrecka. Aj keď je generátor OPTIMIZER Smart IPG teoreticky možné dopytovať a nabíjať v akejkoľvek polohe, preferované umiestnenie je popisom na generátore nahor, čo poskytuje najlepšie prepojenie medzi nabíjacou cievkou v hlavici a nabíjačkou OPTIMIZER Mini Charger.

Odporúčaná maximálna hĺbka implantácie pre správne dopytovanie a nabíjanie pomôcky je maximálne 2,5 cm. Zviňte akékoľvek prebytočné časti zvodov a umiestnite tieto slučky okolo generátora IPG alebo do vrecka pod pomôcku. Uistite sa, že zvody netvoria viac ako miernu krivku v mieste, kde vychádzajú zo svorkovnice generátora IPG, a že nie sú pod ťahom ani tlakom. Zaistite generátor IPG o fasciu neabsorbovateľným vláknom a zatvorte vrecko.

Po implantácii pomôcky je nutné urobiť röntgenové snímky na vylúčenie pneumotoraxu, aj keď nie sú prítomné príznaky. Okrem toho je nutné overiť správne fungovanie pomôcky jej dopytovaním, čo môže tiež odhaliť posunutie zvodu. Potom je nutné pacientom poskytnúť štandardnú pooperačnú starostlivosť v trvaní minimálne 24 hodín pred prepustením. Použitie narkotík na uľavenie od bolesti treba minimalizovať.

Poznámka: Ak má pacient implantovaný aj ICD, je nutné vykonať testovanie súbežnej interakcie pomôcok (pozri Príloha III).

8. EXPLANTÁCIA/VÝMENA POMÔCKY

Pri otváraní vrecka pre generátor IPG sa musí postupovať mimoriadne opatrne, aby sa nepoškodili zvody implantované s generátorom OPTIMIZER Smart IPG. Po vybraní generátora IPG z vrecka je možné uvoľniť nastavovacie skrutky pomocou sterilného imbusového kľúča č. 2. Držiac generátor IPG v jednej ruke uchopte každý silikónový konektor zvodu medzi palec a ukazovák. Vytiahnite konektory z koncoviek opatrnou aplikáciou nepretržitého ťahu. Uchopenie zástrčiek sterilným tampónom môže zlepšiť ťah. Nikdy neťahajte zvod za jeho telo, pretože by to mohlo poškodiť zvod a spôsobiť jeho poruchu.

Poznámka:

- Pri uťahovaní alebo uvoľňovaní nastavovacej skrutky vždy úplne zasuňte hrot momentového kľúča v línii s nastavovacou skrutkou. Nezasúvajte momentový kľúč do nastavovacej skrutky pod uhlom.
- Pred zasunutím konektorov zvodov IS-1-BI vizuálne skontrolujte, či žiadna z nastavovacích skrutiek neprečnieva do ktorejkoľvek dutiny hlavice generátora IPG. Zarovnajte každú nastavovaciu skrutku, ktorá prečnieva za stenu do dutiny hlavice, jej spätným otáčaním imbusovým kľúčom proti smeru hodinových ručičiek. Otáčajte nastavovaciu skrutku len toľko, koľko je potrebné na to, aby jej hrot nevyčnieval do dutiny hlavice. Nastavovaciu skrutku nesmiete úplne vyskrutkovať zo svorkovnice.

Vyčistite kolíky zvodov sterilnou destilovanou vodou (ak použijete fyziologický roztok, utrite zástrčky dosucha chirurgickou špongiou) a úplne zasuňte každý kolík do príslušnej koncovky konektora na generátore OPTIMIZER Smart IPG. Skontrolujte, či sú špičky kolíkov zvodov zasunuté za príslušné koncovky špičiek zvodov. Utiahnite nastavovacie skrutky sterilným momentovým kľúčom č. 2 dodaným v balení generátora OPTIMIZER Smart. Otáčajte momentový kľúč v smere hodinových ručičiek, kým nezačujete a nepocítite zreteľné cvaknutie, ktoré obmedzuje nadmerné utiahnutie nastavovacej skrutky. Opatrne potiahnite za odľahčenia každého zvodu, aby ste sa uistili, že zvody sú bezpečne ukotvené v svorkovnici. Nakoniec utiahnite nastavovacie skrutky, čím zaistíte kontakt medzi krúžkami zástrčiek a príslušnými časťami svorkovnice.

Pri výmene generátora OPTIMIZER Smart IPG dbajte na vizuálnu kontrolu neporušenosti izolácie zvodov. Treba tiež vtedy vykonať hodnotenie impedancií a prahových hodnôt snímania pomocou analyzátora PSA.

V prípade explantácie generátora OPTIMIZER Smart IPG a nie jeho výmeny je nutné uzavrieť zostávajúce implantované zvody po ich odpojení od generátora IPG.

Všetky explantované generátory OPTIMIZER Smart IPG treba vrátiť spoločnosti Impulse Dynamics na testovanie a analýzu, ktoré môžu poskytnúť cenné informácie o tom, ako ďalej zlepšovať kvalitu a spoľahlivosť tejto pomôcky.

Výstraha: Generátor OPTIMIZER Smart IPG nikdy nelikvidujte v spaľovni. Pred kremáciou zosnulého pacienta sa musí generátor IPG explantovať.

Výstraha: Implantovateľné súčasti sa nesmú opakovane používať, ak boli predtým implantované do iného pacienta.

9. GENERÁTOR OPTIMIZER SMART IPG: FUNKCIE A MOŽNOSTI PROGRAMOVANIA

9.1 Prevádzkové režimy

Implantovateľný generátor OPTIMIZER Smart IPG ponúka tri prevádzkové režimy:

- Pohotovostný režim Standby (OOO): Pomôcka je v pohotovosti, nesnímajú sa žiadne udalosti a nedodávajú sa žiadne sekvencie signálov CCM™.
- Aktívny režim ODO-LS-CCM: Pomôcka sníma udalosti z predsiene, komory a lokálneho snímania a je schopná dodávať signály CCM™.
- Aktívny režim OVO-LS-CCM: Pomôcka sníma udalosti z komory a lokálneho snímania a je schopná dodávať signály CCM™ bez potreby detekcie udalostí snímania predsiene.

9.2 Stav CCM Off (Vypnuté CCM)

V určitých stavoch, ktoré sú uvedené nižšie, sa generátor OPTIMIZER Smart IPG prepne do špeciálneho stavu „Off“ (Vypnuté):

- **Permanent Off** (Trvale vypnuté): Generátor OPTIMIZER Smart IPG v tomto stave nedodáva signály CCM™, aj keď sníma a klasifikuje srdcové udalosti. Tento stav je možné zmeniť len pomocou aplikácie OMNI Smart Programmer na preprogramovanie generátora OPTIMIZER Smart IPG pod dohľadom lekára. Pacient alebo lekár môžu nútene prepnúť generátor OPTIMIZER Smart IPG do stavu **Permanent Off** (Trvale vypnuté) umiestnením magnetu nad miesto implantácie generátora OPTIMIZER Smart IPG a jeho podržaním v blízkosti pomôcky počas aspoň dvoch srdcových cyklov (2 – 3 sekundy).

  Poznámka: Tento stav **Permanent Off** (Trvale vypnuté) zostane aktívny aj po odstránení magnetu z miesta implantácie.

- **DOWN** (Vypnutie): Generátor OPTIMIZER Smart IPG v tomto stave nedodáva signály CCM™ a nemusí ani snímať srdcové udalosti. Tento stav je možné zmeniť len resetovaním generátora OPTIMIZER Smart IPG pomocou aplikácie OMNI Smart Programmer pod dohľadom lekára. V nepravdepodobnom prípade nekonzistentnej prevádzky logických obvodov systému sa generátor OPTIMIZER Smart IPG automaticky prepne do stavu **„DOWN“** (Vypnutie).

9.3 Snímanie A/V

Generátor OPTIMIZER Smart IPG môže cez zvody implantované v srdci snímať, detegovať a analyzovať aktivitu vo forme elektrických signálov generovaných srdcom, napríklad udalosti elektrickej depolarizácie, ku ktorým dochádza počas srdcového cyklu. Sústava obvodov ovládania a generovania signálov generátora OPTIMIZER Smart IPG je naprogramovaná na prijímanie signálov detegovaných elektródami a sústavou obvodov snímania a, na základe detegovaného signálu, na analýzu ich charakteristík (vrátane, napríklad, magnitúdy a časovania) a na určenie toho, či sa má alebo nemá spustiť dodanie signálov CCM™ ako aj toho, kedy sa má dodať signál CCM™.

Poznámka: Nastavenia predsieňového parametra (A) sú aktívne len vtedy, keď je generátor OPTIMIZER Smart IPG v aktívnom režime ODO-LS-CCM.

9.3.1 Snímacie zvody A/V

Udalosti pravej časti srdca sa detegujú cez dva snímacie zvody:

- **Zvod A:** zvod umiestnený v pravej predsieni (A)
- **Zvod V:** zvod umiestnený v pravej komore (V)

9.3.2 Parametre snímania A/V

Polarita a citlivosť A a V sú parametre určujúce spôsob snímania udalostí pravej časti srdca.

- **Sensitivity** (Citlivosť): Pomocou aplikácie OMNI Smart Programmer je možné citlivosť Atrium (Predsieň) nastaviť na ľubovoľnú z 13 hodnôt medzi 0,1 mV a 5,0 mV, a citlivosť Ventricle (Komora) na ľubovoľnú z 18 hodnôt medzi 0,1 mV a 10,0 mV.

  Poznámka: Keď je generátor OPTIMIZER Smart IPG v aktívnom režime OVO-LS-CCM, minimálne prípustné nastavenie pre citlivosť Ventricle (Komora) je 1,0 mV.

- **Polarity** (Polarita): Na konfiguráciu snímania A a V ponúka generátor OPTIMIZER Smart IPG tieto možnosti:
  - **Bipolar** (Bipolárny): Sníma sa signál medzi „špičkou“ (distálnou elektródou) a „krúžkom“ (proximálnou elektródou) bipolárneho zvodu.
  - **Unipolar** (Unipolárny): Sníma sa signál medzi špičkou zvodu (distálnou elektródou) a puzdrom generátora OPTIMIZER Smart IPG.

9.3.3 Refrakčná perióda

Parameter Refractory Period (Refrakčná perióda) sú časové intervaly, keď generátor OPTIMIZER Smart IPG nedeteguje vstupné udalosti. Refrakčná perióda je aplikovateľná na snímanie pravej časti srdca:

- **Refractory** (Refrakčná): Signály snímané v rámci tejto periódy po predsieňovej alebo komorovej udalosti nie sú registrované ako predsieňové alebo komorové udalosti. Pomocou aplikácie OMNI Smart Programmer je možné refrakčnú periódu A/V nastaviť na hodnoty medzi 148 ms a 453 ms, v prírastkoch po 8 ms.

9.4 Možnosti dodávania signálov CCM™

Implantovateľný generátor OPTIMIZER Smart IPG ponúka tri možnosti plánovania dodávania signálov CCM™:

- **CCM OFF** (Vypnuté CCM): Bez dodávania signálov CCM™.
- **Timed** (Časované): Pomôcka sa naprogramuje na poskytovanie terapie srdcovou kontrakčnou moduláciou v časovom rámci medzi Start Time (Počiatočný čas) (predvolené nastavenie: 0:00) a End Time (Koncový čas) (predvolené nastavenie: 23:59) v trvaní špecifikovanom v ON Time (Doba spustenia) (predvolené nastavenie: 1 h) a s prerušením na čas špecifikovaný v OFF Time (Doba vypnutia) (predvolené nastavenie: 2 h 25 min). Predvolené nastavenie pre poskytovanie terapie srdcovou kontrakčnou moduláciou je 7 hodín denne.

  Poznámka: Fáza spustenia sa začne po každom procese nabíjania. Časovač obnoví normálny program nasledujúcu polnoc.
- **Continuous** (Nepretržité): Nepretržité dodávanie signálov CCM™ (len na testovacie účely).

9.5 Dodávanie signálov CCM™

Táto časť opisuje, ako implantovateľný generátor OPTIMIZER Smart IPG dodáva signály CCM™ do srdca.

9.5.1 Kanály

Signály CCM™ môžu byť dodávané buď cez jeden z nasledovných kanálov, alebo cez kombináciu týchto kanálov:

- **Zvod V**
- **Zvod LS**

9.5.2 Parametre signálov CCM™

Signál CCM™ je sekvencia impulzov, ktorá zahŕňa programovateľný počet po sebe idúcich impulzov, s ktorých každý má dve fázy opačnej polarity a programovateľné trvanie.

- **Number of Pulses** (Počet impulzov): Pomocou aplikácie OMNI Smart Programmer je počet impulzov možné nastaviť na 1, 2 alebo 3.
- **Delay** (Oneskorenie): Dodávanie signálov CCM™ je spustené udalosťou lokálneho snímania. Parameter oneskorenia (interval spojenia) je časový interval medzi nábehovou hranicou spúšťacej udalosti lokálneho snímania a spustením dodávania sekvencie impulzov CCM™. Pomocou aplikácie OMNI Smart Programmer je možné parameter oneskorenia nastaviť na hodnoty medzi 3 ms a 140 ms, v prírastkoch po 1 ms.

  Poznámka: Keď je generátor OPTIMIZER Smart IPG v aktívnom režime OVO-LS-CCM, maximálne prípustné nastavenie pre tento parameter je 45 ms.

- **Amplitude** (Amplitúda): Toto je úvodné napätie signálu CCM™. Pomocou aplikácie OMNI Smart Programmer je možné amplitúdu nastaviť na hodnoty medzi 4,0 V a 7,5 V, v prírastkoch po 0,5 V.
- **Phase Duration** (Trvanie fázy): Trvanie fázy impulzov tvoriacich signál CCM™ je pomocou aplikácie OMNI Smart Programmer možné nastaviť na jednu zo 4 možných hodnôt medzi 5,14 ms a 6,60 ms. Trvanie oboch fáz sa automaticky nastaví na identické hodnoty.
- **Phase Polarity** (Polarita fázy): Polaritu fázy impulzov tvoriacich signál CCM™ je pomocou aplikácie OMNI Smart Programmer možné naprogramovať na „Positive“ (Kladná) alebo „Negative“ (Záporná). Keď je polarita PHASE 1 (Fáza 1) nastavená na jednu hodnotu, polarita PHASE 2 (Fáza 2) sa automaticky nastaví na opačnú hodnotu.

9.5.3 Balancing Phase (Vyvažovacia fáza)

Dodanie každej sekvencie impulzov CCM™ sa dokončí vyvažovacou fázou, ktorá uvoľní akúkoľvek zvyškovú polarizáciu na rozhraní elektróda/tkanivo. Vyváženie sa dosahuje skratovaním kanálov použitých na dodanie signálu CCM™ v trvaní 40 ms.

9.5.4 Interakcia parametrov

Na zabránenie falošných detekcií udalostí sa musí signál CCM™ dodať celý v rámci refrakčnej periódy pravej predsiene a pravej komory. Pred koncom týchto refrakčných periód sa aktivuje 86 ms okno šumu na detekciu vonkajšieho rušenia. Dodávanie signálov CCM™ sa preto musí dokončiť pred otvorením tohto okna šumu. Toto sa dosiahne pomocou nasledovného obmedzenia:

- *Súčet hodnôt Alert Start (Začiatok upozornenia), Alert Width (Šírka upozornenia), CCM Delay (Oneskorenie CCM) a CCM Train Total Duration (Celkové trvanie sekvencie CCM) musí byť menší ako nižšia z nasledujúcich dvoch hodnôt: refrakčná perióda pravej predsiene, refrakčná perióda pravej komory mínus 86 ms.*

Ak sa na dodávanie signálov CCM™ použije kanál V, vyvažovacia fáza sa tiež musí dokončiť pred spustením okna šumu. Toto je možné zaručiť nasledovným obmedzením:

- *Ak sa na dodávanie signálov CCM™ použije kanál V, súčet hodnôt Alert Start (Začiatok upozornenia), Alert Width (Šírka upozornenia), CCM Delay (Oneskorenie CCM) a CCM™ Train Total Duration (Celkové trvanie sekvencie CCM) a Balancing Phase (Vyvažovacia fáza) (40 ms)) musí byť menší ako nižšia z nasledujúcich dvoch hodnôt: refrakčná perióda pravej predsiene, refrakčná perióda pravej komory mínus 86 ms.*

Čas Alert Start (Začiatok upozornenia) sa týka udalosti pravej komory. Ak je teda hodnota Alert Start (Začiatok upozornenia) záporná a ak je počas intervalu AV detegovaná udalosť lokálneho snímania, udalosť pravej komory sa bude musieť vyskytnúť a byť detegovaná predtým, ako môže pomôcka určiť, či príslušná udalosť spadala do príslušného okna upozornenia. Z toho vyplýva, že generátor OPTIMIZER Smart IPG nemôže dodať signál CCM™ pred výskytom udalosti pravej komory. Toto sa uplatní pomocou nasledovného obmedzenia:

- *Súčet Alert Start (Začiatok upozornenia) a CCM Delay (Oneskorenie CCM) musí rovný alebo väčší ako 3 ms.*

9.6 Parametre potlačenia CCM™

Analýzou sekvencie snímaných srdcových udalostí na základe ich postupnosti a ich časového poradia generátor OPTIMIZER Smart IPG „rozhodne“ pre každú akciu srdca, či dodať signály CCM™ alebo nie.

9.6.1 Počet úderov pre potlačenie CCM™

Pre periódu potlačenia dodávania signálov CCM™ je možné naprogramovať počet úderov, pre ktoré bude dodávanie signálov CCM™ po úvodnej udalosti potlačenia naďalej potlačené. Pomocou aplikácie OMNI Smart Programmer je celkový počet úderov s potlačením možné nastaviť na ľubovoľnú hodnotu medzi 1 a 16. Toto znamená, že dodávanie signálov CCM™ je možné potlačiť na nula až 15 dodatočných úderov za úderom vedúcim k prvotnej udalosti potlačenia.

Upozorňujeme, že tento počet cyklov s potlačením platí pre najaktuálnejšiu udalosť vedúcu k potlačeniu signálov, t.j. nový stav potlačenia, ktorý sa vyskytne počas periódy s už potlačeným dodávaním signálov CCM™, spustí novú periódu potlačenia.

9.6.2 Stavy spôsobujúce potlačenie

Nasledujúce udalosti sú snímané a detegované generátorom OPTIMIZER Smart IPG, keď je v stave **Active** (Aktívny). Tieto udalosti sa tiež zaznamenávajú do súboru štatistických údajov a týkajú sa vysielaných udalostí značiek. Keď je spustené dodávanie sekvencie CCM™, takéto udalosti potláčajú dodávanie signálov CCM™.

- **Krátke AV:** Intervaly medzi predsieňovou a komorovou udalosťou sa považujú za „Short AV“ (Krátke AV), ak spadajú pod naprogramovanú prahovú hodnotu. Pomocou aplikácie OMNI Smart Programmer je možné prahovú hodnotu Short AV (Krátke AV) nastaviť na jednu zo 49 možných hodnôt medzi 23 ms a 398 ms. Dodávanie signálov CCM™ je *vždy potlačené*, ak je detegovaný stav Short AV (Krátke AV).

  Poznámka: Tento parameter je aktívny len vtedy, keď je generátor OPTIMIZER Smart IPG v aktívnom režime ODO-LS-CCM.

- **Dlhé AV:** Intervaly medzi predsieňovou a komorovou udalosťou sa považujú za „Long AV“ (Dlhé AV), ak prekračujú naprogramovanú prahovú hodnotu. Pomocou aplikácie OMNI Smart Programmer je možné prahovú hodnotu Long AV (Dlhé AV) nastaviť na jednu zo 49 možných hodnôt medzi 23 ms a 398 ms. Dodávanie signálov CCM™ je *vždy potlačené*, ak je detegovaný stav Long AV (Dlhé AV).

  Poznámka: Tento parameter je aktívny len vtedy, keď je generátor OPTIMIZER Smart IPG v aktívnom režime ODO-LS-CCM.

- **Predsieňová tachykardia:** Akákoľvek predsieňová frekvencia prekračujúca určitú prahovú hodnotu sa považuje za predsieňovú tachykardiu. Pomocou aplikácie OMNI Smart Programmer je možné prahovú hodnotu predsieňovej tachykardie nastaviť na jednu z 51 možných hodnôt medzi 62 bpm a 179 bpm. Dodávanie signálov CCM™ je *vždy potlačené*, ak je detegovaná predsieňová tachykardia.

  Poznámka: Tento parameter je aktívny len vtedy, keď je generátor OPTIMIZER Smart IPG v aktívnom režime ODO-LS-CCM.

- **Predčasné komorové kontrakcie (PVC):** Snímaná udalosť pravej komory sa považuje za PVC, ak jej predchádzala iná snímaná udalosť pravej komory bez intervenujúcej udalosti predsieňového snímania. Dodávanie signálov CCM™ je *potlačené zakaždým*, keď je detegovaný stav PVC.

  Poznámka: Tento parameter je aktívny len vtedy, keď je generátor OPTIMIZER Smart IPG v aktívnom režime ODO-LS-CCM.

- **LS mimo upozornenia:** Udalosť lokálneho snímania detegovaná po konci Local Sense Alert Window (Okno upozornenia lokálneho snímania) spustí stav LS Out of Alert (LS mimo upozornenia). Local Sense Alert Window (Okno upozornenia lokálneho snímania) je časový interval, počas ktorého nábehová hranica platných udalostí LS spustí dodávanie signálov CCM™. Postup príslušného programovania je uvedený v časti 9.8.1.

- **Komorová tachykardia (VT):** Akákoľvek komorová frekvencia prekračujúca určitú prahovú hodnotu sa považuje za komorovú tachykardiu. Pomocou aplikácie OMNI Smart Programmer je možné prahovú hodnotu komorovej tachykardie nastaviť na jednu z 19 možných hodnôt medzi 62 bpm a 110 bpm. Dodávanie signálov CCM™ je *vždy potlačené*, ak je detegovaná komorová tachykardia.

  Poznámka: Tento parameter je aktívny len vtedy, keď je generátor OPTIMIZER Smart IPG v aktívnom režime OVO-LS-CCM.

- **Predsieňový a komorový šum:** Napriek rôznym metódam detekcie a filtrovania šumových signálov, ktoré sú implementované v generátore OPTIMIZER Smart IPG, šum zo silných elektromagnetických zdrojov (napr. z mobilných telefónov, rádiových vysielačov atď.) ako aj šum z fyziologických udalostí (napr. myopotenciálov atď.) môže spôsobovať rušenie detekcie srdcových udalostí.

  Kedykoľvek dôjde k detekcii signálov s vyššou frekvenciou (vyššou ako 11,6 Hz) na predsieňovom alebo komorovom kanáli, riadiaca logika generátora OPTIMIZER Smart IPG predpokladá prítomnosť šumu a ohlási stav šumu A/V. Dodávanie signálov CCM™ je *vždy potlačené*, ak je detegovaný predsieňový alebo komorový šum.

9.7 Lokálne snímanie

Lokálnu elektrickú aktivitu komorového myokardu deteguje zvod lokálneho snímania (LS). Pomocou aplikácie OMNI Smart Programmer je možné citlivosť kanála LS nastaviť na jednu z 18 hodnôt medzi 0,1 mV a 10,0 mV.

Poznámka: Keď je generátor OPTIMIZER Smart IPG v aktívnom režime OVO-LS-CCM, minimálne prípustné nastavenie pre tento parameter je 1,0 mV.

9.8 Spustenie dodávania CCM™ na základe udalostí lokálneho snímania

Dodávanie sekvencií signálov CCM™ je synchronizované s vlastnou elektrickou aktivitou myokardu v blízkosti elektródy lokálneho snímania (LS). Kanál LS je konfigurovaný na snímanie elektrickej aktivity malej, lokalizovanej oblasti srdca (blízko miesta fixácie elektródy LS). Na základe tejto snímanej aktivity generátor OPTIMIZER Smart IPG vyhodnotí príslušný elektrický signál myokardu a určí, či spĺňa kritériá definované súborom hodnôt parametrov LS naprogramovaných v pomôcke. Ak sú tieto kritériá splnené, pomôcka dodá impulz CCM™. Časovanie signálu detegovaného cez kanál LS v rámci srdcového cyklu, obzvlášť čo sa týka R kmitu, je hlavným kritériom, na základe ktorého generátor OPTIMIZER Smart IPG klasifikuje príslušný cyklus ako normálny alebo abnormálny. Signály CCM™ *sa nedodávajú* počas cyklov, ktoré sú klasifikované ako abnormálne.

Ak dodávanie signálov CCM™ nie je blokované detekciou udalosti lokálneho snímania, ktorá je nekonzistentná s oknom upozornenia, generátor OPTIMIZER Smart IPG môže dodať impulzy CCM™ tisícom úderov srdca v priebehu jedného dňa. Napríklad môže dodať signály CCM™ niekoľkým tisícom úderov z 50 000 po sebe idúcich úderov.

9.8.1 Okno upozornenia lokálneho snímania

Keď vnútorná logika pomôcky deteguje komorové udalosti zodpovedajúce srdcovým cyklom, ktoré nie sú klasifikované ako abnormálne kvôli šumu, predsieňovej tachykardii alebo podozreniu na PVC, otvorí Local Sense Alert Window (Okno upozornenia lokálneho snímania). Toto okno upozornenia môže byť v intervale AV, v intervale VA alebo čiastočne v intervale AV a čiastočne v intervale VA.

Prvá udalosť detegovaná v rámci tohto okna slúži ako spúšťač pre dodávanie signálov CCM™.

Platné udalosti lokálneho snímania detegované mimo príslušného okna upozornenia sa považujú za PVC a potláčajú dodávanie signálov CCM™ pre programovateľný počet cyklov. Udalosti lokálneho snímania s potlačením je možné detegovať dokonca aj medzi spúšťajúcou udalosťou lokálneho snímania a začiatkom príslušného signálu CCM™, ktorý v tomto prípade nebude dodaný.

Local Sense Alert Window (Okno upozornenia lokálneho snímania) je časový interval, počas ktorého sa nábehová hranica platných udalostí LS použije na spustenie dodávania signálov CCM™.

Poloha tohto okna v čase je určená dvomi programovateľnými parametrami:

- **Alert Start** (Začiatok upozornenia): Začína udalosťou pravej komory. Pomocou aplikácie OMNI Smart Programmer je možné parameter Alert Start (Začiatok upozornenia) nastaviť na hodnoty medzi -100 ms a 100 ms, v prírastkoch po 2 ms. Upozorňujeme, že príslušné okno upozornenia začína v intervale AV, ak je táto hodnota záporná.
- **Alert Width** (Šírka upozornenia): Ekvivalentná s trvaním okna upozornenia. Pomocou aplikácie OMNI Smart Programmer je možné parameter Alert Width (Šírka upozornenia) nastaviť na hodnoty medzi 1 ms a 40 ms, v prírastkoch po 1 ms. Ak je súčet parametrov **Alert Start** (Začiatok upozornenia) a **Alert Width** (Šírka upozornenia) záporný, okno upozornenia končí v intervale AV.

  Poznámka: Keď je generátor OPTIMIZER Smart IPG v aktívnom režime OVO-LS-CCM, maximálne prípustné nastavenie pre tento parameter je 30 ms.

Nábehová hranica prvej udalosti detegovanej v tomto okne sa použije na spustenie dodávania signálov CCM™. Keď dôjde k detekcii udalosti, okno upozornenia lokálneho snímania sa okamžite zatvorí. Akékoľvek udalosti lokálneho snímania detegované po zatvorení okna sa považujú za ležiace mimo okna upozornenia a vedú k stavu **LS Out of Alert** (LS mimo upozornenia).

Ak dôjde k detekcii udalosti lokálneho snímania mimo okna upozornenia, dodávanie signálov CCM™ je *vždy potlačené.*

9.8.2 Refrakčné periódy lokálneho snímania

Akákoľvek udalosť detegovaná cez kanál LS sa považuje za platnú udalosť lokálneho snímania s výnimkou udalostí, ktoré sa vyskytnú počas Local Sense Refractory Periods (Refrakčné periódy lokálneho snímania).

Medzi Local Sense Refractory Periods (Refrakčné periódy lokálneho snímania) patria:

- **Pre A Refractory Period** (Refrakčná perióda pred A): Končí predsieňovou udalosťou. Pomocou aplikácie OMNI Smart Programmer je možné príslušné trvanie nastaviť na hodnoty medzi 0 ms a 55 ms v prírastkoch po 5 ms.

  Poznámka: Tento parameter je aktívny len vtedy, keď je generátor OPTIMIZER Smart IPG v aktívnom režime ODO-LS-CCM.

- **Post A Refractory Period** (Refrakčná perióda po A): Začína predsieňovou udalosťou. Pomocou aplikácie OMNI Smart Programmer je možné príslušné trvanie nastaviť na hodnoty medzi 0 ms a 55 ms, v prírastkoch po 5 ms.

  Poznámka: Tento parameter je aktívny len vtedy, keď je generátor OPTIMIZER Smart IPG v aktívnom režime ODO-LS-CCM.

- **Pre V Refractory Period** (Refrakčná perióda pred V): Končí komorovou udalosťou. Pomocou aplikácie OMNI Smart Programmer je možné príslušné trvanie nastaviť na hodnoty medzi 0 ms a 55 ms v prírastkoch po 5 ms.

- **Post V Refractory Period** (Refrakčná perióda po V): Začína komorovou udalosťou. Pomocou aplikácie OMNI Smart Programmer je možné príslušné trvanie nastaviť na hodnoty medzi 0 ms a 39 ms v prírastkoch po 1 ms.

- **Post LS Refractory Period** (Refrakčná perióda po LS): Začína platnou udalosťou LS. Pomocou aplikácie OMNI Smart Programmer je možné príslušné trvanie nastaviť na jednu z 56 možných hodnôt medzi 15 ms a 250 ms.

- **Post CCM™ Refractory Period** (Refrakčná perióda po CCM™): Začína začiatkom sekvencie signálov CCM™ a končí koncom **Right V Refractory Period** (Refrakčná perióda pravej komory).

9.8.3 Poznámky

Ak sú refrakčné periódy pred a po komorovom LS v okne upozornenia lokálneho snímania (t.j. ak je začiatok upozornenia záporný a súčet začiatku upozornenia a šírky upozornenia je dlhší ako refrakčná perióda po komorovej udalosti), dodávanie signálov CCM™ spustia len udalosti lokálneho snímania spadajúce do okna upozornenia a mimo refrakčné periódy komorového LS.

Ak dôjde k detekcii udalosti lokálneho snímania po zatvorení okna a pred začiatkom dodávania sekvencie signálov CCM™, nová udalosť sa považuje za udalosť mimo okna upozornenia a dodávanie signálov CCM™ bude potlačené.

V aktívnom režime ODO-LS-CCM nemôže okno upozornenia lokálneho snímania začať pred predsieňovou udalosťou. Ak preto k začiatku upozornenia dôjde pred koncom refrakčnej periódy po predsieňovej udalosti (začiatok upozornenia je záporný a interval AV mínus refrakčná perióda po predsieňovej udalosti je menší ako absolútna hodnota začiatku upozornenia), okno upozornenia lokálneho snímania začne na konci refrakčnej periódy po predsieňovej udalosti.

9.8.4 Interakcia parametrov

Signály lokálneho snímania sú počas refrakčných periód lokálneho snímania ignorované. Preto aplikácia OMNI Smart Programmer nedovolí, aby *okno upozornenia začalo alebo skončilo v rámci refrakčnej periódy pred a/alebo po komorovej udalosti.*

10. SERVIS A ZÁRUKA

Spoločnosť Impulse Dynamics má nonstop k dispozícii odborný technický personál pre prípady pomoci v núdzových situáciách. Ak potrebujete pomoc, kontaktujte svojho miestneho zástupcu spoločnosti Impulse Dynamics.

10.1 Informácie o obmedzenej záruke

Spoločnosť Impulse Dynamics garantuje, že všetky generátory IPG (vrátane príslušného firmvéru a softvéru) budú bez nedostatkov vyhotovenia a materiálov po dobu 24 mesiacov od pôvodnej implantácie generátora IPG, pokiaľ nie je podľa zákona potrebná dlhšia doba („záručná doba“).

Ak ktorýkoľvek generátor IPG alebo jeho súčasť vykazuje nedostatky vyhotovenia alebo materiálov, alebo nevyhovuje príslušným technickým špecifikáciám, spoločnosť Impulse Dynamics buď vymení chybné alebo nevyhovujúce implantovateľné súčasti, alebo opraví alebo vymení chybné alebo nevyhovujúce neimplantovateľné súčasti. Záručná doba pre vymenený alebo opravený generátor IPG bude doba zostávajúca z pôvodnej záručnej doby alebo deväť mesiacov od doručenia opraveného alebo vymeneného generátora IPG podľa toho, ktorá doba je dlhšia.

Spoločnosť Impulse Dynamics nebude v rámci tejto záruky zodpovedná, ak testy a analýzy preukážu, že údajný nedostatok alebo nesplnenie špecifikácií generátora IPG neexistuje alebo bolo spôsobené nesprávnym používaním, nedbalosťou, nesprávnou implantáciou alebo kontrolou, neoprávnenými pokusmi o opravu používateľom alebo nehodou, požiarom, bleskom alebo inými náhodnými poruchami.

10.2 Povinné nabíjanie batérie

Dobíjateľná batéria v generátore OPTIMIZER Smart IPG je navrhnutá tak, aby poskytovala optimálny výkon, ak sa nabíja každý týždeň. Ak uplynie medzi cyklami úplného nabitia viac ako týždeň, je to akceptovateľné, ak sa to stane len občas, no pravidelné týždenné nabíjania sú požadované na zabránenie opotrebovaniu batérie, ktoré by nakoniec skrátilo životnosť pomôcky.

PRÍLOHA I

Nasledujúci prehľad poskytuje krátky a zhustený súhrn charakteristík generátora OPTIMIZER Smart IPG pre potreby používateľa. Niektoré z týchto údajov sú tiež uvedené v návode v textovej forme.

Fyzické charakteristiky

Model	Generátor OPTIMIZER Smart IPG
Výška (mm)	69,4 ± 2,0
Šírka (mm)	47,5 ± 0,5
Hrúbka (mm)	11,5 ± 0,5
Objem (cm^3)	30,5 ± 0,5
Hmotnosť (g)	46 ± 3,0
Plocha nechránenej kovovej časti (cm^2)	58,1
Identifikačný kód RTG	**ID OS y**[1]
Materiály v kontakte s ľudským tkanivom	Titán Epoxidová živica Silikónový kaučuk
Konektory zvodov	3,2 mm; IS-1/VS-1
[1]Kód výrobcu znamená Impulse Dynamics, identifikačný kód modelu pre OPTIMIZER je „OS“, „y“ predstavuje kód roku: A pre 2015, B pre 2016, C pre 2017, D pre 2018 atď.	

Batéria

Model a typ IEC	QL02001, dobíjateľná
Výrobca	Quallion
Chemické zloženie	Lítium-iónová
Indikátor nízkeho nabitia batérie	3,3 V
Výdrž batérie do konca životnosti	> 15 rokov[1]
Približná kapacita po dobití na LBI	200 mAh

[1] Výmena je indikovaná vtedy, keď generátor IPG už pri pravidelnom týždennom nabíjaní nedokáže udržať poskytovanie terapie CCM po celý týždeň.

Spotreba prúdu

Režim	Prúd
OOO	Menej ako 40 µA
ODO-LS - CCM OFF (Vypnuté CCM)	Menej ako 45 µA
ODO-LS - CCM ON (Zapnuté CCM)	Menej ako 1200 µA[1]

[1]Spotreba prúdu generátorom OPTIMIZER Smart IPG veľmi závisí od energie dodávanej sekvenciou impulzov CCM™.

Bezpečný režim

Režim	Popis
Režim DOWN (Vypnutie)	Keď bude pomôcka vystavená stavom, ktoré budú považované za následok poruchy sústavy obvodov alebo softvéru pomôcky, pomôcka sa prepne do režimu DOWN (Vypnutie). V režime DOWN (Vypnutie) je pomôcka úplne nečinná; nedodávajú sa signály CCM™ a nesnímajú sa srdcové udalosti. Tento režim pomôcky je možné zmeniť len jej resetovaním pod dohľadom lekára.

Programovateľné parametre

PREVÁDZKOVÉ REŽIMY

Režim	Charakteristiky
OOO	Pohotovostný režim: nesnímajú sa žiadne udalosti a nedodávajú sa žiadne sekvencie impulzov CCM™.
ODO-LS-CCM	Aktívny režim, v ktorom pomôcka sníma udalosti z predsiene, komory a lokálneho snímania a je schopná dodávať signály CCM™.
OVO-LS-CCM	Aktívny režim, v ktorom pomôcka sníma udalosti z komory a lokálneho snímania a je schopná dodávať signály CCM™ bez potreby detekcie udalostí snímania predsiene.

PARAMETRE SNÍMANIA A/V

Názov parametra	Hodnoty
Citlivosť zosilňovača snímania predsiene	13 možných medzi 0,1 mV a 5,0 mV[1]
Citlivosť zosilňovača snímania komory	18 možných medzi 0,1 mV a 10,0 mV
Polarita snímania predsiene[1]	Unipolárne, bipolárne
Polarita snímania komory	Unipolárne, bipolárne
Refrakčná perióda predsiene[1]	Medzi 148 ms a 453 ms v prírastkoch po 8 ms
Refrakčná perióda komory	Medzi 148 ms a 453 ms v prírastkoch po 8 ms

[1]: Aktívne len vtedy, keď je generátor OPTIMIZER Smart IPG v aktívnom režime ODO-LS-CCM.

PARAMETRE SEKVENCIE CCM™

Názov parametra	Hodnoty	
CCM Mode (Režim CCM)	CCM OFF (Vypnuté CCM)	Nie je aktívna žiadna sekvencia impulzov.
	Timed (Časované)	Podľa definovaných hodnôt parametrov na karte CCM Scheduling (Plánovanie CCM).
	Continuous (Nepretržité)	Sekvencia impulzov je aktívna po celý deň.
Number of Pulses (Počet impulzov)	1, 2 alebo 3	
CCM™ Train Delay (Ones-korenie sekvencie CCM™)	Medzi 3 ms a 140 ms, v prírastkoch po 1 ms	
CCM™ Pulse Amplitude (Amplitúda impulzov CCM™)	Medzi 4,0 V a 7,5 V, v prírastkoch po 0,5 V	
CCM™ Delivery Channels (Kanály dodávania CCM™)	LS a/alebo V	
Phase 1 Duration (Trvanie fázy 1)	4 možné medzi 5,14 ms a 6,60 ms	
Phase 1 Polarity (Polarita fázy 1)	„Positive“ (Kladná) alebo „Negative“ (Záporná)	

PARAMETRE POTLAČENIA CCM™

Názov parametra	Hodnoty
Count (Počet)	Medzi 1 a 16, v prírastkoch po 1
Short AV (Krátke AV)[1]	49 možných medzi 23 ms a 398 ms
Long AV (Dlhé AV)[1]	49 možných medzi 23 ms a 398 ms
Atrial Tachycardia Rate (Frek-vencia predsieňovej tachykardie)[1]	51 možných medzi 62 bpm a 179 bpm

PARAMETRE POTLAČENIA CCM™

Ventricular Tachycardia Rate (Frekvencia komorovej tachykardie)[2]	19 možných medzi 62 bpm a 110 bpm

[1]: Aktívne len vtedy, keď je generátor OPTIMIZER Smart IPG v aktívnom režime ODO-LS-CCM.
[2]: Aktívne len vtedy, keď je generátor OPTIMIZER Smart IPG v aktívnom režime OVO-LS-CCM.

PARAMETRE LOKÁLNEHO SNÍMANIA

Názov parametra	**Hodnoty**
Local Sense Sensitivity (Citlivosť lokálneho snímania)	18 možných medzi 0,1 mV a 10,0 mV
Local Sense Alert Start (Začiatok upozornenia lokálneho snímania)	Medzi -100 ms a 100 ms v prírastkoch po 2 ms
Local Sense Alert Width (Šírka upozornenia lokálneho snímania)	Medzi 1 ms a 40 ms v prírastkoch po 1 ms
Local Sense Pre-Atrial refractory period (Refrakčná perióda lokálneho snímania pred predsieňovou udalosťou)[1]	Medzi 0 ms a 55 ms v prírastkoch po 5 ms
Local Sense Post-Atrial refractory period (Refrakčná perióda lokálneho snímania po predsieňovej udalosti)[1]	Medzi 0 ms a 55 ms v prírastkoch po 5 ms
Local Sense Pre-Ventricular refractory period (Refrakčná perióda lokálneho snímania pred komorovou udalosťou)	Medzi 0 ms a 55 ms v prírastkoch po 5 ms
Local Sense Post-Ventricular refractory period (Refrakčná perióda lokálneho snímania po komorovej udalosti)	Medzi 0 ms a 39 ms v prírastkoch po 1 ms
Local Sense Post-LS refractory period (Refrakčná perióda lokálneho snímania po lokálnom snímaní)	Medzi 15 ms a 25 ms v prírastkoch po 1 ms a medzi 25 ms a 250 ms v prírastkoch po 5 ms

[1]: Aktívne len vtedy, keď je generátor OPTIMIZER Smart IPG v aktívnom režime ODO-LS-CCM.

Výrobné nastavenia

PARAMETRE TÝKAJÚCE SA RIADENIA SNÍMANIA PRAVEJ ČASTI SRDCA

Režim	OOO
Atrial Sense Amplifier Sensitivity (Citlivosť zosilňovača snímania predsiene)	1,3 mV
Ventricular Sense Amplifier Sensitivity (Citlivosť zosilňovača snímania komory)	2,0 mV
Ventricular Sensing Polarity (Polarita snímania komory)	Bipolar (Bipolárne)
Atrial Sensing Polarity (Polarita snímania predsiene)	Bipolar (Bipolárne)
Ventricular Refractory Period (Komorová refrakčná perióda)	250 ms
Post-Ventricular Atrial Refractory Period (Predsieňová refrakčná perióda po komorovej udalosti)	250 ms

AKTIVÁCIA SEKVENCIE IMPULZOV CCM™

CCM™ Pulse train enable (Aktivovať sekvenciu impulzov CCM™)	OFF (Vyp.)

ČASOVANIE SEKVENCIE IMPULZOV CCM™

Number of pulses (Počet impulzov)	2
Train delay (Oneskorenie sekvencie)	35 ms
Phase 1 duration (Trvanie fázy 1)	5,14 ms
Phase 2 duration (Trvanie fázy 2)	5,14 ms
Phase 1 polarity (Polarita fázy 1)	Positive (Kladná)
Phase 2 polarity (Polarita fázy 1)	Negative (Záporná)
CCM™ Pulse Amplitude (Amplitúda impulzov CCM™)	7,5 V
CCM™ signal delivery channel (Kanál dodávania signálov CCM™)	LS, V
Interval	0 ms

ALGORITMUS POTLAČENIA CCM™

CCM™ Inhibit Count (Počet potlačenia CCM™)	2 beats (2 údery)
Short AV Delay (Oneskorenie krátkeho AV)	70 ms
Long AV Delay (Oneskorenie dlhého AV)	398 ms
Atrial tachycardia rate (Frekvencia predsieňovej tachykardie)	154 bpm

PROGRAMOVATEĽNÉ PARAMETRE KANÁLA LS

LS Sensitivity (Citlivosť LS)	2,0 mV
LS Alert Window Start (Začiatok okna upozornenia LS)	–10 ms
LS Alert Window Width (Šírka okna upozornenia LS)	30 ms
LS Pre-Atrial LS Refractory Period (Refrakčná perióda LS pre LS pred predsieňovou udalosťou)	5 ms
LS Post-Atrial LS Refractory Period (Refrakčná perióda LS pre LS po predsieňovej udalosti)	5 ms
LS Pre-Ventricular LS Refractory Period (Refrakčná perióda LS pre LS pred komorovou udalosťou)	0 ms
LS Post-Ventricular LS Refractory Period (Refrakčná perióda LS pre LS po komorovej udalosti)	0 ms
LS Post-LS Refractory Period (Refrakčná perióda LS po LS)	20 ms

PARAMETRE PLÁNOVANIA CCM™

Start time (Počiatočný čas)	00:00
End time (Koncový čas)	23:59
On Time (Čas zapnutia)	1:00
Off Time (Čas vypnutia)	2:25

PARAMETRE ALARMOV NABÍJAČKY

Minimum Target % for CCM™ Delivery (Minimálne cieľové % pre dodanie CCM™)	30 %
Maximum Lead Displacement (Maximálne posunutie zvodu)	20 %

Núdzové programovanie

PARAMETRE TÝKAJÚCE SA RIADENIA SNÍMANIA PRAVEJ ČASTI SRDCA

Režim	OOO
Atrial Sense Amplifier Sensitivity (Citlivosť zosilňovača snímania predsiene)	1,3 mV
Ventricular Sense Amplifier Sensitivity (Citlivosť zosilňovača snímania komory)	2,0 mV
Ventricular Sensing Polarity (Polarita snímania komory)	Bipolar (Bipolárne)
Atrial Sensing Polarity (Polarita snímania predsiene)	Bipolar (Bipolárne)
Ventricular Refractory Period (Komorová refrakčná perióda)	250 ms
Post-Ventricular Atrial Refractory Period (Predsieňová refrakčná perióda po komorovej udalosti)	250 ms

AKTIVÁCIA SEKVENCIE IMPULZOV CCM™

CCM™ Pulse train enable (Aktivovať sekvenciu impulzov CCM™)	OFF (Vyp.)

ČASOVANIE SEKVENCIE IMPULZOV CCM™

Number of pulses (Počet impulzov)	2
Train delay (Oneskorenie sekvencie)	35 ms
Phase 1 duration (Trvanie fázy 1)	5,14 ms
Phase 2 duration (Trvanie fázy 2)	5,14 ms
Phase 1 polarity (Polarita fázy 1)	Positive (Kladná)
Phase 2 polarity (Polarita fázy 1)	Negative (Záporná)
CCM™ Pulse Amplitude (Amplitúda impulzov CCM™)	7,5 V
CCM™ signal delivery channel (Kanál dodávania signálov CCM™)	LS, V
Interval	0 ms

ALGORITMUS POTLAČENIA CCM™

Programovateľné parametre na potlačenie dodávania signálov CCM™	
CCM™ Inhibit Count (Počet potlačenia CCM™)	2 beats (2 údery)
Short AV Delay (Oneskorenie krátkeho AV)	70 ms
Long AV Delay (Oneskorenie dlhého AV)	398 ms
Atrial tachycardia rate (Frekvencia predsieňovej tachykardie)	154 bpm

PROGRAMOVATEĽNÉ PARAMETRE KANÁLA LS

LS Sensitivity (Citlivosť LS)	2,0 mV
LS Alert Window Start (Začiatok okna upozornenia LS)	–10 ms
LS Alert Window Width (Šírka okna upozornenia LS)	30 ms
LS Pre-Atrial LS Refractory Period (Refrakčná perióda LS pre LS pred predsieňovou udalosťou)	5 ms
LS Post-Atrial LS Refractory Period (Refrakčná perióda LS pre LS po predsieňovej udalosti)	5 ms
LS Pre-Ventricular LS Refractory Period (Refrakčná perióda LS pre LS pred komorovou udalosťou)	0 ms
LS Post-Ventricular LS Refractory Period (Refrakčná perióda LS pre LS po komorovej udalosti)	0 ms
LS Post-LS Refractory Period (Refrakčná perióda LS po LS)	20 ms

PARAMETRE PLÁNOVANIA CCM™

Start time (Počiatočný čas)	00:00
End time (Koncový čas)	23:59
On Time (Čas zapnutia)	1:00
Off Time (Čas vypnutia)	2:25

PARAMETRE ALARMOV NABÍJAČKY

Minimum Target % for CCM™ Delivery (Minimálne cieľové % pre dodanie CCM™)	30 %
Maximum Lead Displacement (Maximálne posunutie zvodu)	20 %

PRÍLOHA II

Komunikácie/telemetria

Medzi generátorom OPTIMIZER Smart IPG a programátorom OMNI II Programmer (so softvérom OMNI Smart Software):

- **Generátor OPTIMIZER Smart IPG do programátora OMNI II Programmer (so softvérom OMNI Smart Software):**
  - PPM: „0“ = 180 µs, „1“ = 270 µs
  - 14,5 kHz LC excitácia impulzom
  - 1 cyklus na impulz do stlmenia na 10 %
  - Energia investovaná na impulz 0,36 µJ → 5,14 mW_{vrchol} na impulz; 1,8 $mW_{priemer}$
- **Programátor OMNI II Programmer (so softvérom OMNI Smart Software) do generátora OPTIMIZER Smart IPG:**
  - AM: „0“ = bez nosiča, „1“ = nosič na 305 µs
  - 23 kHz frekvencia nosiča
  - Výkon: 0,56 W_{vrchol}; 0,27 $W_{priemer}$

PRÍLOHA III

Testovací postup pre interakciu pomôcka/pomôcka:

Pacienti s ďalšou implantovanou pomôckou (napr. ICD, stimulátor) vyžadujú na konci implantácie dodatočné testovanie na zaistenie správnej funkcie generátora OPTIMIZER Smart IPG ako aj ďalšej pomôcky. Kroky požadovaného testovacieho postupu sú tieto:

1. Naprogramujte ICD tak, aby počas tohto testu neposkytoval antitachykardiálnu terapiu.
2. Aktivujte terapiu srdcovou kontrakčnou moduláciou a naprogramujte okná snímania generátora OPTIMIZER Smart IPG na nepretržité poskytovanie terapie srdcovou kontrakčnou moduláciou v prítomnosti príslušnej ďalšej pomôcky.
3. Opakovane predlžujte CCM™ Train Delay (Oneskorenie sekvencie CCM™) a sledujte intrakardiálne elektrogramy (ICD-EGM) v reálnom čase na stanovenie maximálnej prípustnej hodnoty oneskorenia sekvencie CCM™ predtým, ako ICD začne nesprávne snímať impulzy terapie srdcovou kontrakčnou moduláciou ako R kmity.
4. Zdokumentujte maximálnu hodnotu oneskorenia sekvencie CCM™.
5. Preprogramujte oneskorenie sekvencie CCM™ na hodnotu pred testom.
6. Zdokumentujte preprogramovanie oneskorenia sekvencie CCM™ založením výtlačku parametrov nastavenia generátora IPG.

7. Preprogramujte ICD tak, aby bol opäť schopný poskytovať antitachykardiálnu terapiu.
8. Zdokumentujte opätovnú aktiváciu antitachykardiálnej terapie založením výtlačku parametrov nastavenia ICD.

PRÍLOHA IV

A. Súhrn výsledkov klinického skúšania: FIX-HF-5C

1.0 Návrh klinickej štúdie

Štúdia FIX-HF-5C bola prospektívna, randomizovaná, multicentrická štúdia zaslepená podávaním treťou stranou, ktorá zahŕňala 160 pacientov. Medzi kľúčové kritériá zaradenia patrili EF ≥ 25 % a ≤ 45 %, normálny sínusový rytmus, trvanie QRS <130 ms a srdcové zlyhávanie triedy III alebo ambulantnej triedy IV podľa NYHA napriek odporúčanej terapii (vrátane ICD, keď je indikovaný). Medzi hlavné kritériá vylúčenia patrili vrcholová hodnota VO_2 na začiatku štúdie < 9 alebo > 20 ml/min/kg, hospitalizácia z dôvodu srdcového zlyhávania 30 dní pred zaradením, klinicky významná okolitá ektopia (> 8 900 predčasných komorových kontrakcií [PVC]/24 hodín), interval PR > 375 ms a chronická predsieňová fibrilácia alebo predsieňový flutter v rámci 30 dní pred začiatkom skúšania.

Pre všetkých spôsobilých pacientov bol naplánovaný dátum implantácie pomôcky, ktorý slúžil ako dátum začiatku klinického skúšania pre všetkých pacientov. Pacienti boli potom randomizovaní v pomere 1:1 buď do skupiny len s nepretržitou OMT (kontrolná skupina), alebo do skupiny s OMT plus CCM (skupina CCM). Pacienti randomizovaní do skupiny CCM podstúpili implantáciu pomôcky a dátum implantácie pre pacientov randomizovaných do kontrolnej skupiny sa zrušil. Pacienti navštívili príslušné zdravotnícke zariadenie na hodnotenie po 2 týždňoch, 12 týždňoch a 24 týždňoch. Kontrolné návštevy zahŕňali 2 testy CPX, zaslepené hodnotenie NYHA, hodnotenie kvality života dotazníkom MLWHFQ a hodnotenie nežiaducich udalostí (AE).

Zaslepenie NYHA a CPX

Hodnotenie NYHA vykonal zaslepený lekár na príslušnom pracovisku v súlade s tamojšou štandardnou klinickou praxou.

Testy CPX hodnotilo nezávislé centrálne laboratórium zaslepené voči randomizačnému priradeniu jednotlivých pacientov.

Primárny ukazovateľ účinnosti

Primárny ukazovateľ účinnosti bol definovaný ako zmena vrcholovej hodnoty VO_2 od začiatku štúdie po návštevu v 24. týždni medzi kontrolnou skupinou a skupinou CCM podľa hodnotenia zaslepeného centrálneho laboratória. Pri analýze primárnej účinnosti sa použil Bayesovský lineárny model opakovaných meraní na odhad skupinových rozdielov v strednej vrcholovej hodnote VO_2 po 24 týždňoch od začiatku štúdie, s pevným 30 % vypožičaním informácií (70 % neprihliadanie) z korešpondujúceho rozdielu medzi liečebnými skupinami pozorovaného v podskupine štúdie FIX-HF-5 definovaného ako EF ≥ 25 %.

Sekundárne ukazovatele účinnosti

Keďže bolo testovaných viacero sekundárnych hypotéz, metóda alfa kontroly bola zatvorená hierarchická metóda. Pre tieto analýzy, ak jednostranná p-hodnota pre sekundárny ukazovateľ bola ≤ 0,025, nulová hypotéza bola odmietnutá a testoval sa nasledovný sekundárny ukazovateľ. Príslušná hierarchia pre testovanie sekundárnych ukazovateľov je táto:

- Dotazník „Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire“
- Klasifikácia NYHA
- Vrcholová hodnota VO_2 s vrcholovou hodnotou respiračného výmenného pomeru (RER) ≥ 1,05

Ukazovatele bezpečnosti

Primárny ukazovateľ bezpečnosti bol podiel pacientov s komplikáciami v súvislosti s pomôckou OPTIMIZER alebo procedúrou počas 24-týždňovej kontrolnej doby podľa hodnotenia nezávislej posudkovej komisie (EAC). Primárny ukazovateľ bezpečnosti bol hodnotený podľa vopred špecifikovaného výkonového cieľa 70 %, ktorý bol odvodený z viacerých predchádzajúcich štúdií zahŕňajúcich CRT (PMAs P010012: Contak CD CRT D, P030005: Contak Renewal TR, P030035: St. Jude Frontier a P010012/S37: Contak Renewal 3AVT; Van Rees, 2011).

Medzi ďalšie ukazovatele bezpečnosti patrili úmrtia zo všetkých príčin, kardiovaskulárne úmrtia, kombinovaný pomer úmrtí zo všetkých príčin alebo hospitalizácií zo všetkých príčin, kombinovaný pomer kardiovaskulárnych úmrtí alebo hospitalizácií v súvislosti so zhoršením srdcového zlyhávania a celkový pomer AE a SAE.

2.0 Demografia a charakteristiky na začiatku štúdie

Zo 160 spôsobilých pacientov bolo 74 randomizovaných do skupiny CCM a 86 bolo randomizovaných do kontrolnej skupiny. V skupine CCM 6 pacientov neprijalo pomôcku a 2 pacienti zomreli pred návštevou v 24. týždni (vrátane 1 pacienta, ktorý zomrel pred randomizáciou). V kontrolnej skupine 4 pacienti zomreli a 3 pacienti ukončili účasť v štúdii pred návštevou v 24. týždni.

Obe skupiny boli dobre vyvážené, čo sa týka demografie a charakteristík na začiatku štúdie (***Tabuľka*** 1). Celkovo bol priemerný vek približne 63 rokov. Väčšina pacientov boli belosi mužského pohlavia a príslušná etiológia bola prevažne ischemická kardiomyopatia, čo je typická charakteristika ostatných štúdií srdcového zlyhávania. Priemerná vrcholová hodnota VO_2 na začiatku štúdie bola približne 15 ml/kg/min, čo je mierne nižšia hodnota v porovnaní s normálnou populáciou. Charakteristiky pacientov prospektívne zaradených do štúdie FIX-HF-5C boli podobné ako u pacientov z podskupiny FIX-HF-5, ktoré boli použité na Bayesovskú analýzu (***Tabuľka*** 1).

Tabuľka 1: Demografia a charakteristiky na začiatku štúdie

	FIX-HF-5C		**Podskupina FIX-HF-5 (25 % ≤ EF ≤ 35 %)**	
	CCM (N = 74)	**Kontrolná (N = 86)**	**CCM (N = 117)**	**Kontrolná (N = 112)**
Priemerný vek (roky)	63	63	59	60
Muži	73 %	79 %	71 %	74 %
Belosi	74 %	71 %	75 %	72 %
Ischemické srdcové zlyhávanie	62 %	59 %	72 %	69 %
Predchádzajúci IM	49 %	59 %	67 %	59 %
Predchádzajúci stim./ICD systém	88 %	85 %	80 %	79 %
Diabetes	51 %	49 %	49 %	52 %
NYHA Trieda III Trieda IV	 87 % 14 %	 91 % 9 %	 93 % 7 %	 87 % 13 %
Trvanie QRS (ms)	103	104	99	101
LVEF (%)	33	33	31	32
LVEDD (mm)	58	60	57	56
Vrchol VO_2 (ml/kg/min)	15,5	15,4	14,6	14,8
Doba námahy (minúty)	11,4	10,6	11,3	11,7
6MHW (metre)	317	324	326	324
MLWHFQ (celkové skóre)	56	57	60	56

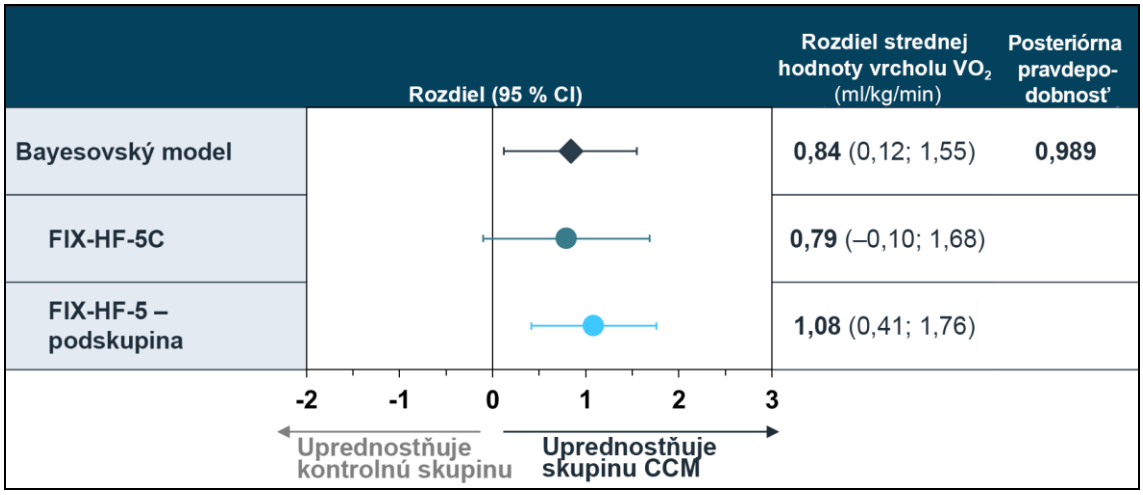
Stredná hodnota alebo % (n/N)

3.0 Výsledky účinnosti

a. Primárny ukazovateľ účinnosti

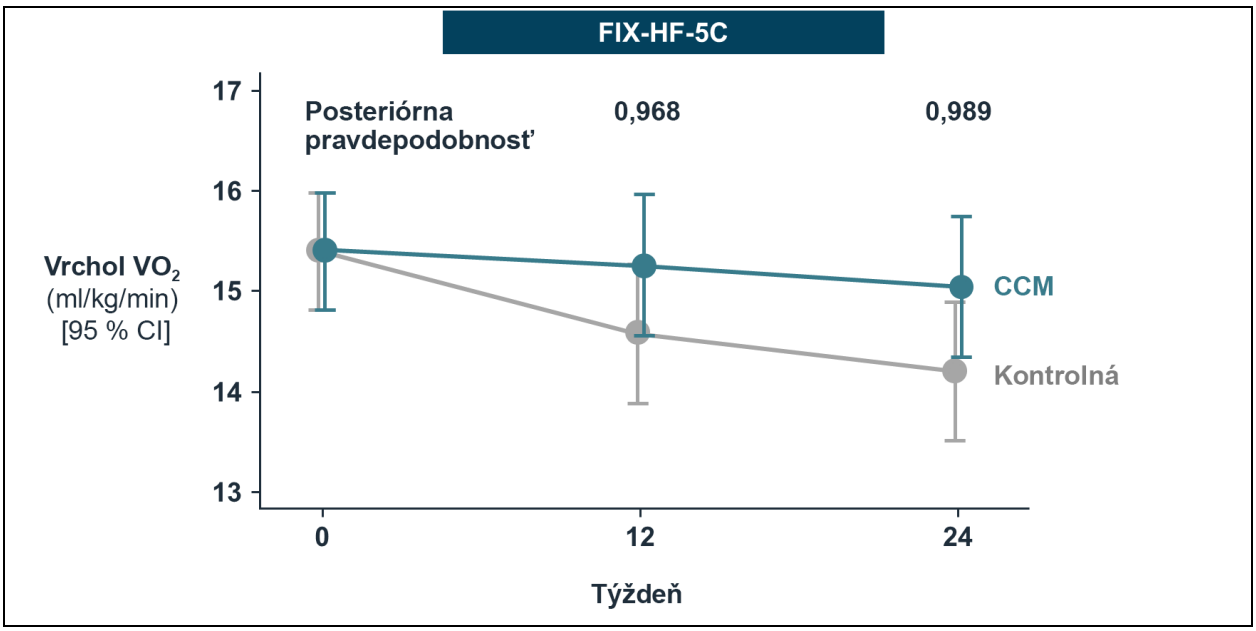
Primárny ukazovateľ účinnosti bol splnený. Príslušný modelový vypočítaný rozdiel strednej hodnoty u vrcholovej hodnoty VO_2 v 24. týždni medzi skupinou CCM a kontrolnou skupinou bol 0,84 ml/kg/min s 95 % Bayesovským intervalom spoľahlivosti (CI) (0,12; 1,55) ml/kg/min. Pravdepodobnosť, že skupina CCM je nadradená kontrolnej skupine, bola 0,989, čo prekračuje kritérium 0,975 požadované pre štatistický význam primárneho ukazovateľa.

Obrázok 1 ukazuje, že bodový odhad Bayesovského modelu je veľmi podobný odhadu len zo štúdie FIX-HF-5C. Do tohto modelu sú však začlenené ďalšie vysoko kvalitné údaje z predchádzajúceho randomizovaného, zaslepeného klinického skúšania, čo zvyšuje presnosť tohto odhadu. Ak by FIX-HF-5C bolo samostatné klinické skúšanie, príslušný stredný CI by bol vhodný. Bayesovský model nám však umožňuje začlenenie súhrnu klinickej skúsenosti, čo poskytuje zvýšenú presnosť odhadu veľkosti účinku a je potvrdené užším 95 % CI v prípade Bayesovského odhadu.



Obrázok 1: Vrcholová hodnota VO_2 podľa štúdie

Zlepšenie vrcholovej hodnoty VO_2 v priebehu času rástlo, od 3 do 6 mesiacov (obrázok 2). V nasledujúcom grafe je možné vidieť, že príslušný liečebný účinok je výsledkom významného zníženia VO_2 pre kontrolnú skupinu s relatívne malým zvýšením VO_2 pre liečebnú skupinu.



Obrázok 2: Časový priebeh liečebného účinku na vrcholovú hodnotu VO_2 (FIX-HF-5C)

Vykonali sa analýzy citlivosti zahŕňajúce primárny ukazovateľ účinnosti, v ktorých boli chýbajúce údaje riešené pomocou iných mechanizmov alebo modifikácií (***Tabuľka*** 2). Metóda pripočítania ovplyvnila výsledky a odhad VO_2 sa líšil od 0,48 do 0,84 v závislosti od metódy. Záver nadradenosti skupiny CCM v súvislosti so strednou hodnotou pre vrcholovú hodnotu VO_2 bol konzistentný naprieč všetkými analýzami citlivosti. Okrem toho by primárna analýza dosiahla štatistickú významnosť s akoukoľvek váhou vypožičania v hodnote 0,11 alebo väčšou (ako je uvedené vyššie, hodnota 0,30 bola vopred špecifikovaná v pláne analýzy).

Tabuľka 2: Liečebný účinok vrcholovej hodnoty VO_2 naprieč štúdiami

Štúdia	**Populácia**	**Bayesovský odhad VO_2**	**Bayesovská posteriórna pravdepodobnosť**
Primárna analýza s vypožičaním FIX-HF-5C a FIX-HF-5	Pripočítanie (úmrtie = 0)	0,836	0,989
	Pripočítanie (úmrtie = najnižší vrchol VO_2)	0,693	0,988
	Dokončené prípady (bez pripočítania)	0,603	0,978
Spojené FIX-HF-5C a FIX-HF-5	Dokončené prípady (bez pripočítania)	0,749	0,999
Len FIX-HF-5C	Pripočítanie (úmrtie = 0)	0,799	0,960
	Pripočítanie (úmrtie = najnižší vrchol VO_2)	0,611	0,957
	Dokončené prípady (bez pripočítania)	0,480	0,916
Len FIX-HF-5	Pripočítanie (úmrtie = 0)	1,074	1,00
	Dokončený prípad (bez pripočítania)	1,080	1,00

b. Sekundárne ukazovatele účinnosti

Výsledky dotazníka MLWHFQ v 24. týždni sú uvedené v tabuľke 3 a ukazujú, že skupina CCM bola v každej štúdii štatisticky významne nadradená nad kontrolnou skupinou (p < 0,001).

Tabuľka 3: Zmena v dotazníku MLWHFQ v 24. týždni podľa štúdie

	Rozdiel (95 % CI) v celkovom skóre v MLWHFQ medzi skupinami	**p-hodnota (1-stranná)**
Spojené údaje	–10,9 (–14,6; –7,2)	< 0,001
FIX-HF-5C	–11,7 (–17,6; –5,9)	< 0,001
Podskupina FIX-HF-5	–10,8 (–15,6; –6,1)	< 0,001

Percento pacientov, ktorých stav sa zlepšil o 1 alebo viac tried NYHA podľa štúdie, bolo štatisticky významne nadradené v skupine CCM v porovnaní s kontrolnou skupinou (p < 0,001 v každej štúdii; tabuľka 4).

Tabuľka 4: Pacienti so zlepšením triedy NYHA ≥ 1 v 24. týždni podľa štúdie

Zmena triedy NYHA ≥ 1	**CCM**	**Kontrolná**	**p-hodnota (1-stranná)**
Spojené údaje	104/173 (60,1 %)	59/169 (34,9 %)	< 0,001
FIX-HF-5C	57/70 (81,4 %)	32/75 (42,7 %)	< 0,001
Podskupina FIX-HF-5	47/103 (45,6 %)	27/94 (28,7 %)	< 0,001

V štúdii FIX-HF-5C p-hodnota na porovnanie strednej hodnoty pre vrcholovú hodnotu VO_2 v 24. týždni pre skupinu CCM v porovnaní s kontrolnou skupinou medzi pozorovaniami s RER > 1,05 bola 0,1100. Preto tento sekundárny ukazovateľ účinnosti nebol splnený len s údajmi z FIX-HF-5C. Keď boli spojené údaje zo štúdií FIX-HF-5 a FIX-HF-5C, liečebný účinok bol odhadnutý ako 0,62 ml/kg/min s p-hodnotou 0,009. Okrem toho bol príslušný ukazovateľ splnený v podskupine FIX-HF-5 (tabuľka 5).

Tabuľka 5: Zmena vrcholovej hodnoty VO_2 v testoch s RER ≥ 1,05 v 24. týždni podľa štúdie

	Rozdiel (95 % CI) vo vrcholovej hodnote VO_2 (ml/kg/min) medzi skupinami	**p-hodnota (1-stranná)**
Spojené údaje	0,62 (0,11; 1,14)	0,009
FIX-HF-5C	0,43 (–0,25; 1,11)	0,1100
Podskupina FIX-HF-5	0,83 (0,06; 1,61)	0,017

Významný liečebný účinok bol pozorovaný v 6 výskumných výsledkoch. Nedošlo k žiadnemu významnému účinku na zmenu VE/VCO_2 v 24. týždni.

4.0 Výsledky bezpečnosti

Výskyt AE v tejto štúdii bol relatívne nízky. Porovnania medzi skupinami neukázali žiadne štatistické rozdiely medzi skupinou CCM a kontrolnou skupinou, čo sa týka akýchkoľvek AE v tabuľkách pre príslušnú analýzu.

a. Primárny ukazovateľ bezpečnosti

Primárny ukazovateľ bezpečnosti bol splnený, ako ukazuje ***Tabuľka*** 6. Podiel bez komplikácií v kohorte skupiny CCM bol 89,7 % (61/68) s dolným limitom spoľahlivosti (LCL) 79,9 % (jednostranná alfa = 0,025), ktorý bol väčší ako preddefinovaná prahová hodnota 70 %. Väčšina komplikácií (5/7, 71,4 %) súvisela s posunutím zvodu.

Tabuľka 6: Primárny ukazovateľ bezpečnosti (FIX-HF-5C, len liečebná skupina CCM)

Pomer bez komplikácií n/N (%)	95 % LCL	95 % UCL
61/68 (89,7 %)	79,9 %	95,8 %

b. Sekundárne ukazovatele bezpečnosti (FIX-HF-5C)

Ako je uvedené v tabuľke 7, podiel bez úmrtia, bez kardiovaskulárneho úmrtia a bez úmrtia zo všetkých príčin alebo hospitalizácie zo všetkých príčin v 24. týždni bol podobný v oboch skupinách.

Tabuľka 7: Sekundárne ukazovatele bezpečnosti v 24. týždni (FIX-HF-5C)

Podiel bez	CCM	Kontrolná	p-hodnota
Úmrtie zo všetkých príčin	98,3 %	95,3 %	0,2549
Kardiovaskulárne úmrtie	100 %	96,5 %	0,1198
Úmrtie zo všetkých príčin alebo hospitalizácia zo všetkých príčin	78,1 %	77,7 %	0,9437

Literatúra:

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. Súhrn výsledkov klinického skúšania: FIX-HF-5C2

Úvod

Predchádzajúce verzie pomôcky OPTIMIZER používané pod aktuálnou US IDE vyžadovali na správne časovanie dodávania impulzov CCM snímanie predsieňovej depolarizácie cez predsieňový zvod. Prítomnosť predsieňovej fibrilácie alebo flutteru preto predstavovala technické obmedzenie pre dodávanie signálov CCM. Aktuálna verzia pomôcky OPTIMIZER, 2-zvodová pomôcka OPTIMIZER Smart, prekonáva potrebu predsieňového snímania za súčasného udržiavania bezpečného a účinného dodávania signálov CCM do komory. Pomôcka OPTIMIZER Smart s 2 zvodmi znižuje celkovú požiadavku na zvody z 3 zvodov na 2 zvody, čím umožňuje poskytovanie terapie CCM širšiemu rozsahu symptomatických pacientov so srdcovým zlyhávaním a súčasne u všetkých pacientov prijímajúcich terapiu CCM znižuje celkové hardvérové zaťaženie a príslušné nežiaduce udalosti súvisiace so zvodmi.

Najčastejšie komplikácie pozorované v klinických skúšaniach FIX-HF-5 a FIX-HF-5C boli posunutie zvodu, porušenie izolácie zvodu a zlomenie zvodu vyžadujúce dodatočnú operáciu na revíziu alebo výmenu zvodu. Podobné komplikácie súvisiace so zvodmi sú najčastejšie uvádzanými komplikáciami v prípade pomôcok CRT, ICD a stimulátorov. Schopnosť zníženia celkového počtu zvodov potrebných pre ktorúkoľvek uvedenú pomôcku, ako napr. OPTIMIZER Smart, má potenciál znížiť celkový pomer komplikácií spojených s danou pomôckou. Zlepšenie vlastnej bezpečnosti pomôcky OPTIMIZER Smart umožní lekárom rozšíriť jej použitie, čím sa pomôže väčšiemu počtu pacientov s chronickým srdcovým zlyhávaním.

1.0 Prehľad návrhu klinickej štúdie

Štúdia FIX-HF-5C2 bola multicentrická, prospektívna štúdia 2-zvodovej konfigurácie systému OPTIMIZER Smart System len s jednou liečebnou skupinou. Do štúdie bolo zaradených šesťdesiat pacientov, ktorým bol implantovaný systém OPTIMIZER Smart System. Primárnym ukazovateľom účinnosti bolo zlepšenie tolerovania námahy podľa merania vrcholovej hodnoty VO_2 získanej z kardiopulmonálnych záťažových testov (CPX). Údaje CPX vyhodnocovalo nezávislé centrálne laboratórium. Výsledky účastníkov klinického skúšania s implantovanou pomôckou OPTIMIZER Smart sa porovnali s výsledkami vrcholovej hodnoty VO_2 u účastníkov klinického skúšania v kontrolnej skupine štúdie FIX-HF-5C s ohľadom na zmenu strednej hodnoty pre vrcholovú hodnotu VO_2 v 24. týždni od začiatku štúdie.

Sekundárnym ukazovateľom účinnosti pre štúdiu FIX-HF-5C2 bolo hodnotenie priemerného denného množstva poskytnutej terapie CCM v priebehu 24-týždňovej štúdie. Vykonalo sa porovnanie účastníkov s 2-zvodovou pomôckou OPTIMIZER v štúdii FIX-HF-5C2 a účastníkov s 3-zvodovou pomôckou OPTIMIZER v štúdii FIX-HF-5C, aby sa zistilo, či existuje alebo neexistuje rozdiel medzi terapiou poskytovanou príslušnými dvomi konfiguráciami pomôcky.

Primárnym ukazovateľom bezpečnosti pre štúdiu FIX-HF-5C2 bolo percento účastníkov s komplikáciami v súvislosti s pomôckou OPTIMIZER alebo procedúrou počas 24-týždňovej kontrolnej doby. Komplikácie boli posudzované nezávislou posudkovou komisiou.

2.0 Prehľad metodológie

Pracoviská klinického skúšania identifikovali potenciálnych pacientov z populácie pacientov s chronickým srdcovým zlyhávaním z ich zdravotníckych zariadení. Cieľová pacientska populácia pozostávala z účastníkov s ejekčnými frakciami od 25 do 45 % (vrátane), ktorých príznaky boli konzistentné s funkčnou triedou III podľa NYHA alebo ambulantnou triedou IV podľa NYHA. Od potenciálnych účastníkov bol získaný informovaný súhlas a títo účastníci boli potom zaradení do štúdie na úvodné skríningové testovanie, aby bola určená ich spôsobilosť pre štúdiu. Medzi vyšetrenia úvodného skríningu patria: zdravotná anamnéza, zdravotná prehliadka, rozbor krvi, kardiopulmonálne záťažové testy (CPX) na stanovenie vrcholovej hodnoty VO_2, echokardiografia na stanovenie ejekčnej frakcie ľavej komory (LVEF), 12-zvodové EKG a hodnotenie triedy NYHA. Testy CPX a echokardiografiu vyhodnocovalo nezávislé centrálne laboratórium.

Účastníkom, ktorí úspešne absolvovali úvodné testovanie a splnili kritériá spôsobilosti, bola naplánovaná najskoršia možná implantácia pomôcky OPTIMIZER Smart s 2 zvodmi. Účastníci sa potom vrátili do príslušného zdravotníckeho zariadenia na hodnotenie po 2 týždňoch, 12 týždňoch a 24 týždňoch od úvodnej implantácie. Pri návšteve v 12. týždni a 24. týždni účastníci podstúpili zdravotnú prehliadku, lekársky posudok, rozbor krvi, testy CPX, hodnotenie NYHA a hodnotenie nežiaducich udalostí. Zber údajov na hodnotenie ukazovateľov štúdie sa dokončil návštevou v 24. týždni.

3.0 Výsledky

3.1 Počet skúšajúcich a počet pracovísk

V štúdii FIX-HF-5C2 sa zúčastnilo 8 pracovísk a 8 zodpovedných skúšajúcich uvádza *Tabuľka 1* nižšie.

Tabuľka 1: Zoznam pracovísk

Skúšajúci/pracovisko klinického skúšania	Testovaných	Zaradených
Pracovisko A	7	4 (6,7 %)
Pracovisko B	33	18 (30,0 %)
Pracovisko C	3	1 (1,7 %)
Pracovisko D	43	12 (20,0 %)
Pracovisko E	8	3 (5,0 %)

Skúšajúci/pracovisko klinického skúšania	Testovaných	Zaradených
Pracovisko F	14	3 (5,0 %)
Pracovisko G	6	1 (1,7 %)
Pracovisko H	39	18 (30,0 %)
CELKOM	**153**	**60**

3.2 Sumár účastníkov s návštevami v rámci štúdie

Tabuľka 2 obsahuje rozvrhnutie pacientov. Skríningové testovanie absolvovalo 153 účastníkov. Z tohto počtu bolo 60 účastníkov zaradených do štúdie a všetkým 60 účastníkom bola implantovaná skúšaná pomôcka. Jeden účastník ukončil účasť v štúdii pred návštevou v 24. týždni. Nedošlo k žiadnym úmrtiam. Kontrola podľa návštev v rámci štúdie je uvedená v príslušnej tabuľke spolu s počtom a percentom účastníkov, ktorí úspešne absolvovali záťažové testovanie pre primárny ukazovateľ. Celkom 53 účastníkov absolvovalo záťažové testovanie v 12. týždni, zatiaľ čo 55 účastníkov absolvovalo návštevu so záťažovým testovaním v 24. týždni. Testovanie jedného (1) účastníka bolo vyhodnotené ako neadekvátne v 12. týždni, zatiaľ čo 3 účastníci mali neadekvátne testy v 24. týždni, čo znamenalo 52 hodnotiteľných testov v 12. týždni a 52 hodnotiteľných testov v 24. týždni. Jeden účastník ukončil účasť v štúdii pred návštevou v 24. týždni.

Tabuľka 2: Rozvrhnutie pacientov

Premenná	FIX-HF-5C2 OPTIMIZER
Testovaných	153
Zaradených/implantovaných	60 (39,2 %)
Podľa protokolu (PP)	59 (98,3 %)
Zomrelo[1]	0 (0,0 %)
Ukončilo účasť[1]	1 (1,7 %)
Absolvovalo návštevu v 12. týždni	59 (98,3 %)
Absolvovalo záťažový test v 12. týždni	53 (88,3 %)
Hodnotiteľné záťažové testy v 12. týždni[2]	52 (86,7 %)
Absolvovalo návštevu v 24. týždni	59 (98,3 %)
Absolvovalo záťažový test v 24. týždni	55 (91,7 %)
Hodnotiteľné záťažové testy v 24. týždni[2]	52 (86,7 %)

[1] Pred návštevou v 24. týždni
[2] Zahŕňa len účastníkov s platnou vrcholovou hodnotou VO_2 počas indikovanej návštevy podľa stanovenia centrálneho laboratória.

3.3 Charakteristiky na začiatku štúdie

Charakteristiky na začiatku štúdie u účastníkov v štúdii FIX-HF-5C2 uvádza ***Tabuľka 4*** spolu s charakteristikami na začiatku štúdie u skupín v štúdii FIX-HF-5C. Primárnu dôležitosť majú porovnania medzi skupinou s pomôckou OPTIMIZER v štúdii FIX-HF-5C2 a kontrolnou skupinou v štúdii FIX-HF-5C, keďže tieto skupiny tvoria primárne porovnávacie skupiny pre analýzy účinnosti. Na nominálnej úrovni významnosti 0,05 boli účastníci štúdie FIX-HF-5C2 starší (66,3 ± 8,9 verzus 62,8 ± 11,4), mali nižšiu prevalenciu diabetu (30 % verzus 48,8 %) a nižšiu hodnotu LVEDD (57,7 ± 6,8 verzus 60,2 ± 7,0) ako účastníci z kontrolnej skupiny v štúdii FIX-HF-5C. I keď účastníci štúdie FIX-HF-5C2 mali nižšiu hodnotu LVEDD, hodnota LVEF medzi týmito dvomi skupinami (34,1 + 6,1 verzus 32,5 + 5,2 %) nebola štatisticky významne rozdielna. Vrcholová hodnota VO_2 pri testovaní CPX na začiatku štúdie bola medzi uvedenými dvomi skupinami podobná, ale účastníci štúdie FIX-HF-5C2 cvičili v priemere o celú minútu dlhšie ako účastníci z kontrolnej skupiny v štúdii FIX-HF-5C (11,6 + 2,9 verzus 10,6 + 3,1 minút). Tento rozdiel bol štatisticky významný ($p < 0,04$).

Konzistentne s príslušným účelom a návrhom štúdie malo významne viac účastníkov štúdie FIX-HF-5C2 trvalú predsieňovú fibriláciu na začiatku štúdie, čo bolo potvrdené prítomnosťou predsieňovej fibrilácie na EKG krivke na začiatku štúdie. Aj keď táto skutočnosť nedosiahla štatistickú významnosť, v štúdii FIX-HF-5C2 bol len 1 účastník s triedou IV podľa NYHA, zatiaľ čo v štúdii FIX-HF-5C bolo 8 účastníkov s triedou IV podľa NYHA. Tento rozdiel reflektuje klinickú prax. Nejde o regulačné obmedzenie, keďže príslušný protokol bol stanovený predtým, ako boli indikácie na použitie zúžené na účastníkov s triedou III podľa NYHA a ako bolo povolené zaradenie účastníkov s triedou IV podľa NYHA do štúdie FIX-HF-5C2. Jasný výber účastníkov s triedou III podľa NYHA do štúdie FIX-HF-5C2 podľa klinickej praxe potvrdzuje, že skupina s funkčnou triedou III podľa NYHA je vhodnou cieľovou skupinou pre terapiu CCM. Všetky ostatné charakteristiky boli medzi uvedenými skupinami podobné.

Užívané lieky na začiatku štúdie obsahuje ***Tabuľka 5.***

Tabuľka 4: Charakteristiky na začiatku štúdie: populácia ITT

	FIX-HF-5C2	FIX-HF-5C			
Premenná	**OPTIMIZER**	**OPTIMIZER**	**P-hodnota[1]**	**Kontrolná**	**P-hodnota[1]**
Vek (roky)	66,3 ± 8,9 (60)	63,1 ± 10,9 (74)	0,071	62,8 ± 11,4 (86)	0,049
Muži	53 (88,3 %)	54 (73,0 %)	0,032	68 (79,1 %)	0,182
Etnicita (belosi)	40 (66,7 %)	55 (74,3 %)	0,346	61 (70,9 %)	0,590
Etiológia CHF (ischemické)	41 (68,3 %)	46 (62,2 %)	0,473	51 (59,3 %)	0,299
Predchádzajúci IM	36 (60,0 %)	36 (48,6 %)	0,224	51 (59,3 %)	1,000
Predchádzajúce CABG	13 (21,7 %)	18 (24,3 %)	0,837	23 (26,7 %)	0,560
Predchádzajúci ICD alebo stim. systém	55 (91,7 %)	67 (94,4 %)	0,731	73 (85,9 %)	0,432
Predchádzajúci ICD (ICD, CRT-D, S-ICD)	53 (88,3 %)	66 (93,0 %)	0,382	73 (85,9 %)	0,804
Predchádzajúci stim.	2 (3,3 %)	1 (1,4 %)	0,593	0 (0,0 %)	0,170
Angína	2 (3,3 %)	5 (6,8 %)	0,459	6 (7,0 %)	0,471
Diabetes	18 (30,0 %)	38 (51,4 %)	0,014	42 (48,8 %)	0,027
Trvalá predsieňová fibrilácia na zač. štúdie	9 (15,0 %)	0 (0 %)	0,0005	0 (0 %)	0,0002
Anamnéza predsieňových arytmií	34 (56,7 %)	25 (33,8 %)	0,009	35 (40,7 %)	0,065
Predsieňový flutter	5 (8,3 %)	8 (10,8 %)	0,772	6 (7,0 %)	0,761
Predsieňová fibrilácia	28 (46,7 %)	20 (27,0 %)	0,029	27 (31,4 %)	0,082
Časté PAC	3 (5,0 %)	3 (4,1 %)	1,000	1 (1,2 %)	0,306
Iné predsieňové abnormality	2 (3,3 %)	2 (2,7 %)	1,000	3 (3,5 %)	1,000
Anamnéza komorových arytmií	17 (28,3 %)	26 (35,1 %)	0,459	28 (32,6 %)	0,716
Komorová fibrilácia	5 (8,3 %)	5 (6,8 %)	0,752	8 (9,3 %)	1,000
Komorová tachykardia	13 (21,7 %)	19 (25,7 %)	0,685	19 (22,1 %)	1,000
Časté PVC	5 (8,3 %)	8 (10,8 %)	0,772	7 (8,1 %)	1,000

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

[1]V porovnaní so skupinou s pomôckou OPTIMIZER v štúdii FIX-HF-5C2 cez Fisherov presný test pre binárne premenné a dvojvzorkový t-test pre kontinuálne premenné.

Tabuľka 5: Užívané lieky na začiatku štúdie: populácia ITT

	FIX-HF-5C2	FIX-HF-5C			
Premenná	**OPTIMIZER**	**OPTIMIZER**	**P-hodnota[1]**	**Kontrolná**	**P-hodnota[1]**
ACEi/ARB/ARNi	45 (75,0 %)	61 (82,4 %)	0,393	72 (83,7 %)	0,212
Inhibítor 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-blokátor	57 (95,0 %)	72 (97,3 %)	0,656	82 (95,3 %)	1,000
Diuretikum	44 (73,3 %)	57 (77,0 %)	0,689	67 (77,9 %)	0,558
Sekundárne diuretikum	5 (8,3 %)	6 (8,1 %)	1,000	8 (9,3 %)	1,000
Ivabradín	3 (5,0 %)	2 (2,7 %)	0,656	4 (4,7 %)	1,000
Digoxín	4 (6,7 %)	10 (13,5 %)	0,260	8 (9,3 %)	0,762
Inhibítor aldosterónu	25 (41,7 %)	26 (35,1 %)	0,477	33 (38,4 %)	0,733
Hydralazín	3 (5,0 %)	5 (6,8 %)	0,731	10 (11,6 %)	0,240
Nitráty	11 (18,3 %)	18 (24,3 %)	0,527	26 (30,2 %)	0,124
Blokátor vápnikových kanálov	6 (10,0 %)	9 (12,2 %)	0,787	8 (9,3 %)	1,000

	FIX-HF-5C2	FIX-HF-5C			
Premenná	**OPTIMIZER**	**OPTIMIZER**	**P-hodnota[1]**	**Kontrolná**	**P-hodnota[1]**
Antiarytmikum	19 (31,7 %)	14 (18,9 %)	0,108	12 (14,0 %)	0,013
Antiagregačný liek	41 (68,3 %)	54 (73,0 %)	0,572	59 (68,6 %)	1,000
Antikoagulačný liek	27 (45,0 %)	19 (25,7 %)	0,028	18 (20,9 %)	0,003

[1]V porovnaní so skupinou s pomôckou OPTIMIZER v štúdii FIX-HF-5C2 cez Fisherov presný test.

Súhrn liekov na srdcové zlyhávanie užívaných na začiatku štúdie uvádza ***Tabuľka 5.*** Jediným významným rozdielom bolo väčšie užívanie ARNi, antiarytmík a antikoagulačných liekov u účastníkov štúdie FIX-HF-5C2. Väčšie užívanie ARNi reflektuje skutočnosť, že boli uvedené na trh ku koncu štúdie FIX-HF-5C. Väčšie užívanie antiarytmík a antikoagulačných liekov je pravdepodobne dôsledkom zahrnutia pacientov s predsieňovou fibriláciou; títo pacienti boli zo štúdie FIX-HF-5C vyradení. ***Tabuľka 6*** na porovnanie rozoberá užívanie antiarytmík v štúdiách FIX-HF-5C2 a FIX-HF-5C.

Tabuľka 6: Antiarytmiká na začiatku štúdie

	FIX-HF-5C2	**FIX-HF-5C**	
Premenná	**OPTIMIZER**	**OPTIMIZER**	**Kontrolná**
Antiarytmikum	19 (31,7 %)	14 (18,9 %)	12 (14,0 %)
Amiodarón	12 (20,0 %)	11 (14,9 %)	6 (7,0 %)
Sotalol	5 (8,3 %)	3 (4,1 %)	2 (2,3 %)
Mexiletín	1 (1,7 %)	0	3 (3,5 %)
Dofetilid	1 (1,7 %)	0	1 (1,2 %)

3.5 Primárny ukazovateľ účinnosti

a. Bayesovská analýza

Bayesovský model opakovaných meraní bol použitý na odhad skupinových rozdielov v strednej hodnote pre vrcholovú hodnotu VO_2 v 24. týždni od začiatku štúdie u pacientov s pomôckou v štúdii FIX-HF-5C2 v porovnaní s pacientmi z kontrolnej skupiny v štúdii FIX-HF-5C, s 30 % vypožičaním informácií (70 % neprihliadanie) z korešpondujúceho skupinového rozdielu pozorovaného v údajoch podskupiny FIX-HF-5.

V skupine s pomôckou v štúdii FIX-HF-5C2 poskytlo 55 zo 60 pacientov minimálne jedno meranie vrcholovej hodnoty VO_2 po začiatku štúdie a 52 pacientov poskytlo merania vrcholovej hodnoty VO_2 po dobu 24 týždňov. V prípade účastníkov štúdie FIX-HF-5C2 nedošlo počas 24-týždňovej doby hodnotenia k žiadnym úmrtiam ani k žiadnym vynechaným pozorovaniam z dôvodu hospitalizácie pre srdcové zlyhávanie. No pacienti v kontrolnej skupine štúdie FIX-HF-5C, ktorým chýbajú pozorovania vrcholovej hodnoty VO_2 z dôvodu úmrtia, sú pripočítaní ako nuly podľa protokolu štúdie FIX-HF-5C. V kombinácii skupiny s pomôckou v štúdii FIX-HF-5C2 a kontrolnej skupiny v štúdii FIX-HF-5C je pre túto analýzu k dispozícii celkom 146 pacientov a 397 nechýbajúcich pozorovaní vrcholovej hodnoty VO_2.

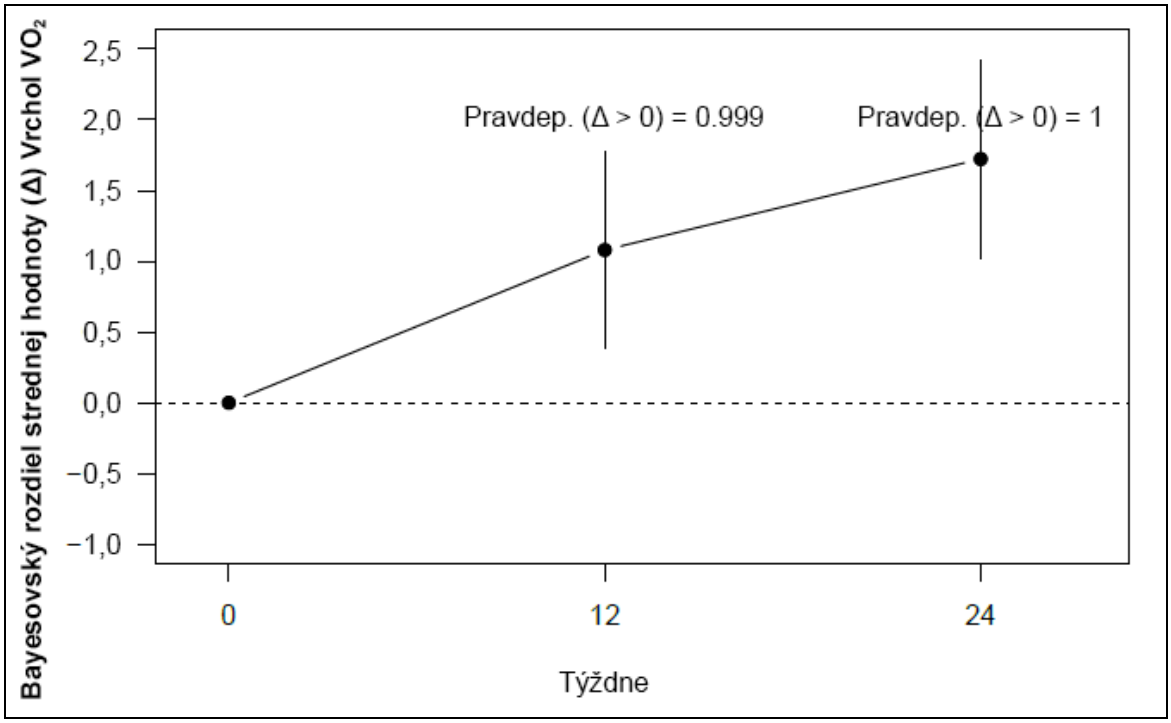
Tabuľky 7 a 8 poskytujú výsledky Bayesovských analýz a obrázky 1 a 2 uvádzajú výsledky vrcholovej hodnoty VO_2 v grafickej forme.

Tabuľka 7: Počet pozorovaní, stredná hodnota, štandardná odchýlka (SD) vrcholovej hodnoty VO_2 podľa skupiny a času

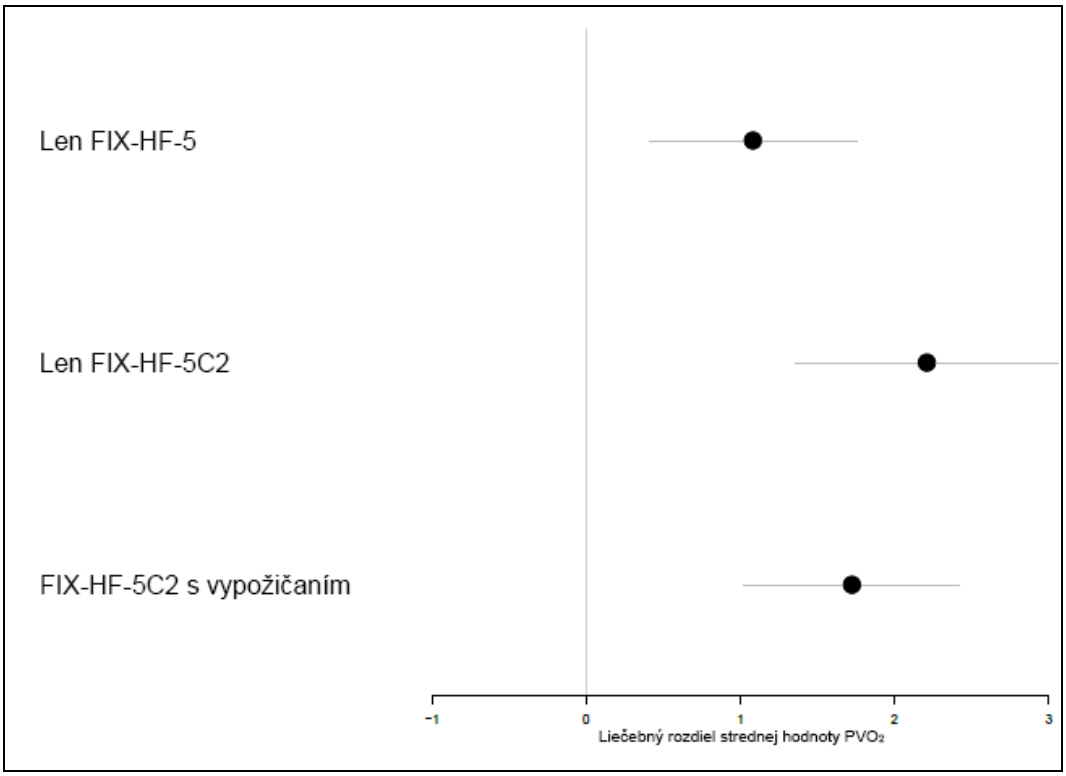
	Poč. pozor. (pozorované)		**Poč. pozor. (chýbajúce)**		**Stredná hodnota**		**Štandardná odchýlka**	
	Kontrol-ná	**S pomôckou**	**Kontrol-ná**	**S pomôckou**	**Kontrol-ná**	**S pomôckou**	**Kontrol-ná**	**S pomôckou**
Zač. štúdie	86	60	0	0	15,36	15,01	2,81	2,94
12. týždeň	73	52	13	8	14,59	16,01	4,29	3,34
24. týždeň	74	52	12	8	14,34	16,22	4,69	3,09

Tabuľka 8: Výsledky Bayesovskej primárnej analýzy (s vypožičaním)

		Vypožičanie (Bayes)			
Čas	**Lieč. roz.**	**LL**	**UL**	**SE**	**P (nadradená)**
12. týždeň	1,079	0,381	1,776	0,356	0,999
24. týždeň	1,722	1,021	2,417	0,356	1,000



Obrázok 1: Bayesovský modelovaný liečebný rozdiel strednej hodnoty (Δ) pre vrcholovú hodnotu VO_2 podľa času



Obrázok 2: 24-týždňový modelovaný liečebný rozdiel strednej hodnoty pre vrcholovú hodnotu PVO_2 podľa štúdie

Bayesovská posteriórna pravdepodobnosť, že Δ_3 je väčší ako 0 (indikujúca nadradenosť skupiny s pomôckou štúdie FIX-HF-5C2 nad kontrolnou skupinou štúdie FIX-HF-5C), je 1. Keďže táto hodnota prekračuje hodnotu 0,975, nultá hypotéza je odmietnutá a nadradenosť je tvrdená v súvislosti s primárnym ukazovateľom.

b. Frekventistická analýza

Bayesovská analýza indikuje, že skupina s pomôckou OPTIMIZER v štúdii FIX-HF-5C2 má nadradené zvýšenie vrcholovej hodnoty VO_2 nad kontrolnou skupinou štúdie FIX-HF-5C s posteriórnou pravdepodobnosťou, ktorá prekračuje hodnotu 0,975 požadovanú pre štatistickú významnosť.

Podpornú, inú ako Bayesovskú analýzu vrcholovej hodnoty VO_2 obsahuje ***Tabuľka 9*** (celkové súhrny).

Jedenástim (11) účastníkom chýbali hodnotiteľné výsledky vrcholovej hodnoty VO_2 v 12. alebo 24. týždni. Piati (5) účastníci chýbali na oboch návštevách.

Nedošlo k žiadnym úmrtiam ani chýbajúcim výsledkom z dôvodu hospitalizácií pre srdcové zlyhávanie, čiže nedošlo k žiadnemu pripočítaniu núl ani najnižšej hodnoty v údajoch štúdie FIX-HF-5C2. Predchádzajúce výsledky štúdie sú uvedené na účely porovnania, vrátane rozdielov medzi aktuálnymi výsledkami s pomôckou OPTIMIZER a výsledkami zo štúdie FIX-HF-5C. Vrcholová hodnota VO_2 sa významne zvýšila v 12. ako aj v 24. týždni v skupine s pomôckou OPTIMIZER v štúdii FIX-HF-5C2 a zmena od začiatku štúdie bola významne odlišná od kontrolnej skupiny v štúdii FIX-HF-5C. Toto sa potvrdilo vo výsledkoch frekventistického zmiešaného modelu porovnaných s kontrolnou skupinou v štúdii FIX-HF-5C.

Celkovo sme pozorovali zlepšenie vrcholovej hodnoty VO_2 u účastníkov s pomôckou v štúdii FIX-HF-5C2, ktoré nebolo závislé od zníženia hodnoty VO_2 pre kontrolnú skupinu.

Tabuľka 9: Súhrn účinnosti: populácia ITT

		FIX-HF-5C2	FIX-HF-5C			
Premenná		**OPTIMIZER**	**OPTIMIZER**	**Rozdiel[1]**	**Kontrolná**	**Rozdiel[1]**
Vrchol VO_2 (ml/kg/min)						
Zač. štúdie	Stredná hodnota ± SD (n)	15,0 ± 2,9 (60)	15,5 ± 2,6 (73)	–0,48 ± 2,76	15,4 ± 2,8 (86)	–0,36 ± 2,87
	(min, max)	(9,8; 19,9)	(9,8; 19,7)		(9,1; 19,9)	
	[95 % CI]	[14,2; 15,8]	[14,9; 16,1]	[–1,44; 0,47]	[14,8; 16,0]	[–1,31; 0,60]
	P-hodnota[2]			0,317		0,462
12. týždeň	Stredná hodnota ± SD (n)	16,0 ± 3,3 (52)	15,6 ± 3,2 (67)	0,43 ± 3,25	15,2 ± 3,1 (70)	0,80 ± 3,20
	(min, max)	(10,2; 22,2)	(9,0; 23,3)		(8,5; 21,9)	
	[95 % CI]	[15,1; 16,9]	[14,8; 16,4]	[–0,76; 1,62]	[14,5; 15,9]	[–0,36; 1,96]
	P-hodnota[2]			0,478		0,174
Zmena od zač. štúdie – 12. týždeň	Stredná hodnota ± SD (n)	0,77 ± 1,64 (52)	0,10 ± 2,34 (67)	0,67 ± 2,06	–0,35 ± 2,11 (70)	1,13 ± 1,92
	(min, max)	(–5,30; 4,60)	(–7,35; 5,95)		(–6,10; 4,80)	
	[95 % CI]	[0,32; 1,23]	[–0,47; 0,67]	[–0,09; 1,42]	[–0,86; 0,15]	[0,43; 1,82]
	P-hodnota[2]	0,001	0,716	0,082	0,164	0,002
24. týždeň	Stredná hodnota ± SD (n)	16,2 ± 3,1 (52)	15,5 ± 3,5 (66)	0,73 ± 3,33	15,2 ± 3,3 (70)	1,06 ± 3,20
	(min, max)	(10,2; 23,9)	(8,9; 23,2)		(8,8; 22,7)	
	[95 % CI]	[15,4; 17,1]	[14,6; 16,3]	[–0,49; 1,95]	[14,4; 15,9]	[–0,10; 2,21]
	P-hodnota[2]			0,239		0,074

		FIX-HF-5C2	FIX-HF-5C			
Premenná		**OPTIMIZER**	**OPTIMIZER**	**Rozdiel[1]**	**Kontrolná**	**Rozdiel[1]**
Zmena od zač. štúdie – 24. týždeň	Stredná hodnota ± SD (n)	1,13 ± 1,50 (52)	–0,027 ± 2,745 (66)	1,15 ± 2,28	–0,50 ± 2,36 (70)	1,63 ± 2,04
	(min, max)	(–2,60; 4,20)	(–7,30; 5,90)		(–6,85; 4,90)	
	[95 % CI]	[0,71; 1,54]	[–0,701; 0,648]	[0,32; 1,99]	[–1,07; 0,06]	[0,89; 2,37]
	P-hodnota[2]	< 0,001	0,938	0,007	0,078	< 0,001

[1]V porovnaní so skupinou s pomôckou OPTIMIZER v štúdii FIX-HF-5C2.
[2]Hodnoty sa porovnávajú so začiatkom štúdie pomocou párového t-testu a rozdiely sa porovnávajú pomocou dvojvzorkového t-testu bez zohľadnenia iných časových bodov.

3.6 Analýzy sekundárnej účinnosti

Keďže primárny ukazovateľ bol splnený, bolo možné formálne testovať sekundárny ukazovateľ celkového dodávania signálov CCM. Celkové dodávanie signálov CCM uvádza ***Tabuľka 10*** pre populácie IP. Výsledky sú prezentované pre všetky dostupné údaje a pre prístup viacnásobného pripočítania, ako je uvedené vyššie. Aj keď všetci účastníci štúdie FIX-HF-5C2 podstúpili implantáciu, 1 účastník v skupine s pomôckou OPTIMIZER v štúdii FIX-HF-5C zomrel pred začiatkom štúdie a ďalších 5 účastníkov nepodstúpilo implantáciu, čiže príslušná populácia IP sa líši pre štúdiu FIX-HF-5C použitú v porovnaní. Ako ukazuje ***Tabuľka 10*****,** pre všetky dostupné údaje a pripočítané údaje, celkové dodávanie signálov CCM v 24. týždni je ekvivalentné medzi skupinami s pomôckou OPTIMIZER v štúdiách FIX-HF-5C2 a FIX-HF-5C, keďže 95 % interval spoľahlivosti rozdielu medzi týmito 2 skupinami leží úplne v rámci intervalu definovaného pomocou (Θ_L,Θ_U).

Tabuľka 10: Sekundárna účinnosť – dopytovanie pomôcky OPTIMIZER: populácia IP

		FIX-HF-5C2	FIX-HF-5C		FIX-HF-5C2 Zač. št. trvalá AFIB
Premenná		**OPTIMIZER (N = 60)**	**OPTIMIZER (N = 60)**	**Rozdiel[1]**	**OPTIMIZER (N = 9)**
Celkové dodávanie CCM					
24. týždeň	Stredná hodnota ± SD (n)	19892 ± 3472 (59)	19583 ± 4998 (67)	310 ± 4352	19734 ± 4187 (9)
	(min, max)	(11618; 28284)	(3645; 31009)		(12787; 24578)
	[95 % CI]	[18988, 20797]	[18364, 20802]	[–1228; 1847]	[16515, 22952]
	P-hodnota[2]			0,691	
	(ThetaL, ThetaU)			(–2448, 2448)	
Celkové dodávanie CCM (PRIPOČÍTANÉ)					
24. týždeň	Stredná hodnota ± SE	19897 ± 463	19618 ± 610	279 ± 783	
	(min, max)	(19811; 20037)	(19553; 19722)		
	[95 % CI]	[18988, 20805]	[18421, 20814]	[–1256, 1813]	
	P-hodnota[2]			0,722	
	(ThetaL, ThetaU)			(–2452, 2452)	

[1]Bioekvivalencia je pripustená, ak dvojstranný 95 % interval spoľahlivosti pre príslušný rozdiel je úplne obsiahnutý v rámci intervalu (ThetaL, ThetaU).
[2]P-hodnota pre strednú hodnotu z dvojvzorkového t-testu pre rozdiel medzi skupinami.

3.7 Primárny ukazovateľ bezpečnosti

Primárny ukazovateľ bezpečnosti bol kombinovaný ukazovateľ percenta účastníkov v skupine s pomôckou OPTIMIZER s komplikáciami v súvislosti s pomôckou OPTIMIZER alebo implantáciou pomôcky OPTIMIZER počas 24-týždňovej kontrolnej doby podľa hodnotenia nezávislej posudkovej komisie (EAC). EAC skontrolovala všetky hlásenia závažných nežiaducich udalostí (SAE), potvrdila klasifikáciu „závažná“ a posúdila súvislosť príslušnej udalosti so systémom OPTIMIZER System alebo jeho implantáciou. SAE, ktoré EAC označila ako definitívne súvisiace buď so systémom OPTIMIZER System alebo s implantáciou pomôcky OPTIMIZER, sa považovali za komplikáciu.

U účastníkov štúdie FIX-HF-5C2 bola pozorovaná len 1 komplikácia. Išlo o účastníka, ktorému sa v mieste implantácie generátora OPTIMIZER IPG vytvoril malý hematóm a ktorý po implantácii pomôcky zostal v nemocnici cez noc na pozorovanie. Hematóm sa vstrebal bez liečby a v tomto prípade nenastali žiadne ďalšie komplikácie. EAC posúdila túto udalosť ako komplikáciu súvisiacu s implantáciou na zdôvodnenie predĺženej indexovej hospitalizácie o dodatočný deň na pozorovanie. U účastníkov s 2-zvodovou pomôckou neboli hlásené žiadne SAE súvisiace s pomôckou OPTIMIZER.

Pomer komplikácií v skupine ITT štúdie FIX-HF-5C2 teda bol 1,7 % (1/60) s presným 95 % CI (0,0 %; 8,9 %). Ako ukazuje ***Tabuľka 11***, pomer komplikácií v štúdii FIX-HF-5C2 bol nominálne nižší ako pomer pozorovaný v predchádzajúcej štúdii, aj keď nie štatisticky významný. Malá veľkosť vzorky pre štúdiu FIX-HF-5C2 sťažuje preukázanie štatistického rozdielu v percentuálnych bodoch. No absolútny rozdiel medzi pomerom komplikácií pre štúdiu FIX-HF-5C2 (1,7 %) a pre štúdiu FIX-HF-5C (10,3 %) je klinicky relevantný.

Môžeme preto uzavrieť, že primárny ukazovateľ bezpečnosti štúdie FIX-HF-5C2 bol splnený a že dodávanie signálov CCM cez 2-zvodovú pomôcku je rovnako bezpečné ako poskytovanie terapie CCM cez 3-zvodovú pomôcku. Tieto výsledky môžu byť sčasti spôsobené znížením počtu implantovaných zvodov v prípade 2-zvodovej pomôcky ako aj znížením celkového množstva zvodov zavedených do venóznej vaskulatúry.

Tabuľka 11: Bezpečnosť: populácia ITT

		FIX-HF-5C2	FIX-HF-5C	
Premenná		**OPTIMIZER 2-zvodová**	**OPTIMIZER 3-zvodová**	**P-hodnota[1]**
Primárna bezpečnosť				
Komplikácia súvisiaca s pomôckou OPTIMIZER alebo je implantáciou počas 24 týždňov	n (%)	1 (1,7 %)	7 (10,3 %)	0,0660
	[95 % CI]	(0,0 %; 8,9 %)	(4,2 %; 20,1 %)	
Sekundárna bezpečnosť				
SAE v podobe PVC alebo VT	n (%)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	
PVC	n (%)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	
VT	n (%)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	

[1]V porovnaní so skupinou s pomôckou OPTIMIZER v štúdii FIX-HF-5C2 cez Fisherov presný test.
* Hodnoty sú počet a percento účastníkov. Účastníci sú počítaní len raz v každej kategórii.

3.8 Nežiaduce udalosti

Všetky nezávažné nežiaduce udalosti hlásené pracoviskami a posúdené závažné nežiaduce udalosti od dátumu začiatku klinického skúšania po 24. týždeň uvádzajú ***Tabuľka 12*** a ***Tabuľka 13*** v populácii ITT. Uvádza sa tu celkový počet udalostí a počet a percento účastníkov s aspoň jednou udalosťou uvedeného typu. Pomery udalostí boli podobné ako pomery pozorované v skupine s pomôckou OPTIMIZER a kontrolnej skupine v štúdii FIX-HF-5C. Na nominálnej úrovni významnosti v hodnote 0,05 bolo nižšie percento účastníkov s vážnou poruchou systému OPTIMIZER System v štúdii FIX-HF-5C2 ako v predchádzajúcej štúdii (p = 0,03).

Tabuľka 12: Posúdené závažné nežiaduce udalosti, deň 0 – 168: populácia ITT

	FIX-HF-5C2 OPTIMIZER		FIX-HF-5C OPTIMIZER			FIX-HF-5C kontrolná		
Premenná	**Počet udalostí**	**Účastníci[2]**	**Počet udalostí**	**Účastníci**	**P-hodnota[1]**	**Počet udalostí**	**Účastníci**	**P-hodnota[1]**
Všetky	26	19 (31,7 %)	29	20 (27,0 %)	0,572	27	19 (22,1 %)	0,250
		(20,3 %; 45,0 %)		(17,4 %; 38,6 %)			(13,9 %; 32,3 %)	
Všeobecné zdravotné	8	7 (11,7 %)	7	7 (9,5 %)	0,779	8	7 (8,1 %)	0,571
		(4,8 %; 22,6 %)		(3,9 %; 18,5 %)			(3,3 %; 16,1 %)	
Arytmia	3	2 (3,3 %)	3	3 (4,1 %)	1,000	2	2 (2,3 %)	1,000
		(0,4 %; 11,5 %)		(0,8 %; 11,4 %)			(0,3 %; 8,1 %)	
Zhoršenie srdcového zlyhávania	7	5 (8,3 %)	4	3 (4,1 %)	0,466	8	7 (8,1 %)	1,000
		(2,8 %; 18,4 %)		(0,8 %; 11,4 %)			(3,3 %; 16,1 %)	
Všeobecné kardiopulmonálne	2	2 (3,3 %)	4	3 (4,1 %)	1,000	2	2 (2,3 %)	1,000
		(0,4 %; 11,5 %)		(0,8 %; 11,4 %)			(0,3 %; 8,1 %)	
Krvácanie	1	1 (1,7 %)	0	0 (0,0 %)	0,448	1	1 (1,2 %)	1,000
		(0,0 %; 8,9 %)		(0,0 %; 4,9 %)			(0,0 %; 6,3 %)	
Neurologické	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 %)	
Tromboembolizmus	1	1 (1,7 %)	1	1 (1,4 %)	1,000	1	1 (1,2 %)	1,000
		(0,0 %; 8,9 %)		(0,0 %; 7,3 %)			(0,0 %; 6,3 %)	
Lokálna infekcia	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 %)	
Sepsa	1	1 (1,7 %)	1	1 (1,4 %)	1,000	1	1 (1,2 %)	1,000
		(0,0 %; 8,9 %)		(0,0 %; 7,3 %)			(0,0 %; 6,3 %)	

	FIX-HF-5C2 OPTIMIZER		FIX-HF-5C OPTIMIZER			FIX-HF-5C kontrolná		
Premenná	**Počet udalostí**	**Účastníci[2]**	**Počet udalostí**	**Účastníci**	**P-hodnota[1]**	**Počet udalostí**	**Účastníci**	**P-hodnota[1]**
Porucha ICD alebo stimulátora	1	1 (1,7 %)	2	2 (2,7 %)	1,000	0	0 (0,0 %)	0,411
		(0,0 %; 8,9 %)		(0,3 %; 9,4 %)			(0,0 %; 4,2 %)	
Porucha systému OPTIMIZER	0	0 (0,0 %)	6	6 (8,1 %)	0,033		–	
		(0,0 %; 6,0 %)		(3,0 %; 16,8 %)				

Názov programu: AE.sas
[1]V porovnaní so skupinou s pomôckou OPTIMIZER v štúdii FIX-HF-5C2 cez Fisherov presný test.
[2]Počet a percento účastníkov. Účastníci sú počítaní len raz v každej kategórii.

Tabuľka 13: Nezávažné nežiaduce udalosti, deň 0 – 168: populácia ITT

	FIX-HF-5C2 OPTIMIZER		FIX-HF-5C OPTIMIZER			FIX-HF-5C kontrolná		
Premenná	**Počet udalostí**	**Účastníci[2]**	**Počet udalostí**	**Účastníci**	**P-hodnota[1]**	**Počet udalostí**	**Účastníci**	**P-hodnota[1]**
Všetky	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 %)	
Všeobecné zdravotné	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 %)	
Zhoršenie srdcového zlyhávania	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 %)	
Všeobecné kardiopulmonálne	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 %)	
Krvácanie	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 %)	
Neurologické	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 %)	
Tromboembolizmus	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 %)	
Lokálna infekcia	5	5 (8,3 %)	3	3 (4,1 %)	0,466	1	1 (1,2 %)	0,043
		(2,8 %; 18,4 %)		(0,8 %; 11,4 %)			(0,0 %; 6,3 %)	
Sepsa	0	0 (0,0 %)	0	0 (0,0 %)		0	0 (0,0 %)	
		(0,0 %; 6,0 %)		(0,0 %; 4,9 %)			(0,0 %; 4,2 %)	

	FIX-HF-5C2 OPTIMIZER		FIX-HF-5C OPTIMIZER			FIX-HF-5C kontrolná		
Premenná	**Počet udalostí**	**Účastníci[2]**	**Počet udalostí**	**Účastníci**	**P-hodnota[1]**	**Počet udalostí**	**Účastníci**	**P-hodnota[1]**
Porucha ICD alebo stimulátora	0	0 (0,0 %)	0	0 (0,0 %)		0	0 (0,0 %)	
		(0,0 %; 6,0 %)		(0,0 %; 4,9 %)			(0,0 %; 4,2 %)	
Porucha systému OPTIMIZER	0	0 (0,0 %)	3	2 (2,7 %)	0,502		–	
		(0,0 %; 6,0 %)		(0,3 %; 9,4 %)				

Názov programu: AE.sas
[1]V porovnaní so skupinou s pomôckou OPTIMIZER v štúdii FIX-HF-5C2 cez Fisherov presný test.
[2]Počet a percento účastníkov. Účastníci sú počítaní len raz v každej kategórii.

Výskyt celkových nezávažných nežiaducich udalostí bol významne vyšší v kohorte účastníkov s pomôckou OPTIMIZER v štúdii FIX-HF-5C2 ako v kontrolnej skupine štúdie FIX-HF-5C. Tento výskyt nebol významne vyšší ako výskyt nezávažných nežiaducich udalostí v skupine v pomôckou OPTIMIZER v štúdii FIX-HF-5C. Vyšší pomer medzi účastníkmi s pomôckou OPTIMIZER v štúdii FIX-HF-5C2 a účastníkmi v kontrolnej skupine štúdie FIX-HF-5C je možné prisúdiť rozdielom vo všeobecných zdravotných udalostiach a lokálnej infekcii. Všeobecné zdravotné udalosti zahŕňajú veľký rozsah nežiaducich udalostí od menej závažných, ako napr. bolesť hrdla, po závažnejšie udalosti ako cholelitiáza. Klinicky interpretovať význam akýchkoľvek rozdielov vo všeobecných zdravotných udalostiach je náročné. Len 1 z 5 nezávažných lokálnych infekcií sa týkala pomôcky (vrecko pre generátor IPG). Dôležité je, že pomer lokálnych infekcií nebol vôbec vysoký a nebol významne odlišný medzi účastníkmi s pomôckou OPTIMIZER v štúdii FIX-HF-5C2 a účastníkmi s pomôckou OPTIMIZER v štúdii FIX-HF-5C.

4.0 Diskusia

Štúdia splnila svoj primárny ukazovateľ účinnosti na základe prezentovanej Bayesovskej analýzy, ktorá bola podporená frekventistickými analýzami. Čo sa týka bezpečnosti, nevyskytli sa žiadne komplikácie súvisiace s pomôckou a len 1 komplikácia súvisiaca s implantáciou (< 2 %). Toto bol významne nižší výskyt ako pomer pozorovaný v štúdii FIX-HF-5C s 3-zvodovou pomôckou. Nepotvrdil sa rozdiel medzi skupinami v štúdii, čo sa týka nežiaducich udalostí alebo posúdených závažných nežiaducich udalostí, aj keď sa zdalo, že skupina s pomôckou v štúdii FIX-HF-5C2 mala nižší pomer závažných udalostí súvisiacich so systémom OPTIMIZER, ako bolo pozorované predtým.

Preto je možné prísť k záveru, že štúdia FIX-HF-5C2 splnila svoje vopred špecifikované ukazovatele a že 2-zvodová konfigurácia pomôcky OPTIMIZER Smart je minimálne tak bezpečná a účinná ako 3-zvodová konfigurácia pomôcky OPTIMIZER Smart schválená FDA v P180036.

Vrcholová hodnota VO_2 sa zlepšila viac u pacientov s pomôckou OPTIMIZER v súčasnej štúdii FIX-HF-5C2 ako v kontrolnej skupine predchádzajúcej štúdie FIX-HF-5C, a to rovnako v Bayesovských ako aj frekventistických štatistických analýzach.

5.0 Pomer riziká-prínosy

Prínosy 2-zvodovej konfigurácie pomôcky OPTIMIZER Smart sú zlepšenie vrcholovej hodnoty VO_2, zlepšený funkčný stav potvrdený zlepšením funkčnej triedy NYHA a znížený výskyt implantačných komplikácií v porovnaní s 3-zvodovou konfiguráciou pomôcky OPTIMIZER Smart (štúdia FIX-HF-5C). Riziká spojené so systémom OPTIMIZER Smart System sú podobné ako riziká spojené s ICD a stimulátormi. Tieto riziká sú dobre zdokumentované v príslušnej literatúre. V štúdii FIX-HF-5C2 boli primárnou hlásenou komplikáciou posunutia zvodov. V štúdii FIX-HF-5C2 neboli hlásené žiadne posunutia zvodov. Je teda zrejmé, že potenciálne prínosy 2-zvodovej konfigurácie pomôcky OPTIMIZER Smart prevažujú potenciálne riziká.

6.0 Závery

Na základe výsledkov štúdie FIX-HF-5C2 opísanej v tomto dokumente robíme nasledujúce závery:

1. 2-zvodová konfigurácia systému OPTIMIZER Smart System je bezpečná a účinná na poskytovanie terapie CCM u pacientov s príznakmi srdcového zlyhávania triedy III podľa NYHA.
2. Tolerancia námahy potvrdená zlepšenou vrcholovou hodnotou VO_2 je zlepšená terapiou CCM poskytovanou 2-zvodovou konfiguráciou systému OPTIMIZER Smart System.
3. Poskytovanie terapie CCM pomocou 2-zvodového systému je klinicky účinné a rovnaké ako poskytovanie tejto terapie pomocou 3-zvodovej pomôcky.
4. Pomery komplikácií sú nižšie v prípade 2-zvodovej pomôcky pravdepodobne z dôvodu nižšieho počtu implantovaných zvodov.
5. Profil závažných nežiaducich udalostí pre 2-zvodovú pomôcku sa významne nelíši od profilu 3-zvodovej pomôcky.

Literatúra:
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. Registračná štúdia CCM

Abstrakt

Názov: Srdcová kontrakčná modulácia zlepšuje dlhodobé prežívanie a hospitalizácie u srdcového zlyhávania so zníženou ejekčnou frakciou.

CIELE:
Srdcová kontrakčná modulácia (CCM) zlepšuje príznaky a toleranciu námahy a znižuje počet hospitalizácii z dôvodu srdcového zlyhávania v priebehu 6-mesačnej kontroly u pacientov s príznakmi triedy III alebo IV podľa New York Heart Association (NYHA), s QRS < 130 ms a 25 % $\leq$ ejekčnou frakciou ľavej komory (LVEF) ≤ 45 % (štúdia FIX-HF-5C). Aktuálna prospektívna registračná štúdia (CCM-REG) mala za cieľ vyhodnotiť dlhodobý dopad terapie CCM na hospitalizácie a mortalitu v praktickej skúsenosti v tejto istej populácii.

METÓDY A VÝSLEDKY:
Zahrnutých bolo celkom 140 pacientov s 25 % ≤ LVEF ≤ 45 % prijímajúcich terapiu CCM (CCM-REG25-45) pre klinické indikácie. Počas 2 rokov sa hodnotili kardiovaskulárne hospitalizácie a hospitalizácie z dôvodu srdcového zlyhávania, dotazník „Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire“ (MLHFQ) a trieda NYHA. Mortalita sa sledovala v priebehu 3 rokov a porovnávala sa s predikciami modelu Seattle Heart Failure Model (SHFM). Samostatná analýza bola vykonaná u pacientov s 35 % ≤ LVEF ≤ 45 % (CCM-REG35-45) a 25 % ≤ LVEF < 35 % (CCM-REG25-34). Hospitalizácie sa znížili o 75 % (z 1,2/pacientorok rok predtým) na 0,35/pacientorok počas 2 rokov po terapii CCM, P < 0,0001 v CCM-REG25-45 a o podobné percento v CCM-REG35-45 (P < 0,0001) a CCM-REG25-34. Dotazník MLHFQ a trieda NYHA sa zlepšili vo všetkých troch kohortách s progresívnymi zlepšeniami v priebehu času (P < 0,002). Trojročné prežívanie v CCM-REG25-45 (82,8 %) a CCM-REG24-34 (79,4 %) bolo podobné prežívaniu podľa predikcie SHFM (76,7 %, P = 0,16; 78,0 %, P = 0,81, v uvedenom poradí) a bolo lepšie ako predikcia v CCM-REG35-45 (88,0 % verzus 74,7 %, P = 0,046).

ZÁVER:
Terapia CCM v praktickej skúsenosti dosahuje výsledky podobné výsledkom z predchádzajúcich štúdií u účastníkov s 25 % ≤ LVEF ≤ 45 % a QRS < 130 ms; znížil sa počet kardiovaskulárnych hospitalizácií a hospitalizácií z dôvodu srdcového zlyhávania a zlepšili sa dotazník MLHFQ a trieda NYHA. Celková mortalita bola porovnateľná s predikciou SHFM, no bola nižšia ako príslušná predikcia u pacientov s 35 % ≤ LVEF ≤ 45 %.

KĽÚČOVÉ SLOVÁ:
Hospitalizácie, ejekčná frakcia ľavej komory, dotazník „Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire“, prežívanie

Literatúra:

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