



Hope is Here

**Имплантируемый
генератор импульсов
OPTIMIZER[®] Smart**

**ИНСТРУКЦИЯ ПО
ПРИМЕНЕНИЮ**



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



Impulse Dynamics Germany GmbH
Breitwiesenstraße 19
70565 Stuttgart
Germany (Германия)

OPTIMIZER® – товарный знак компании Impulse Dynamics, зарегистрированный в США.
CCM™ – товарный знак, принадлежащий компании Impulse Dynamics.

В этот документ могут быть внесены изменения без предварительного уведомления.

Никакая часть данного документа не может воспроизводиться или передаваться каким бы то ни было образом и какими бы то ни было средствами, будь то электронными или механическими, с любой целью без прямого письменного согласия компании Impulse Dynamics.

Система OPTIMIZER® Smart и технология CCM™ защищены несколькими патентами США. Для просмотра актуального списка соответствующих патентов и заявок на выдачу патентов посетите нашу страницу патентов: <http://www.impulse-dynamics.com/us/patents>.

Прежде чем приступать к использованию устройства, полностью прочтите этот документ.



[2016]

ОГЛАВЛЕНИЕ

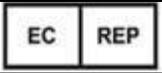
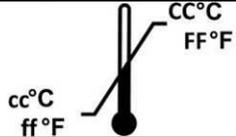
УСЛОВНЫЕ ОБОЗНАЧЕНИЯ	I
1. СИСТЕМА OPTIMIZER SMART: ОБЗОР	3
1.1 Описание ИГИ OPTIMIZER Smart.....	3
1.2 Разъемы электродов ИГИ OPTIMIZER Smart.....	4
1.3 Физические характеристики ИГИ OPTIMIZER Smart	4
1.4 Аккумулятор ИГИ OPTIMIZER Smart	6
1.5 Свойства аккумулятора ИГИ OPTIMIZER Smart	6
1.6 Экстраполированный срок эксплуатации аккумулятора	7
1.7 Экстраполированная длительность зарядки аккумулятора	7
1.8 Профиль пользователя и обучение	8
2. ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ	9
3. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ И ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ	9
4. ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ	9
4.1 Возможные осложнения при имплантации устройства	9
4.1.1 Предсердные и желудочковые аритмии, возможно обусловленные имплантацией электродов	10
4.1.2 Желудочковая аритмия, возможно обусловленная сигналами МСС	10
4.1.3 Аритмия предсердий, возможно обусловленная сигналами МСС	11
4.2 Обращение с устройством	11
4.3 Хранение и обращение.....	12
4.4 Сведения об упаковке	12
4.5 Повторная стерилизация и повторное использование	12
4.6 Кремация.....	12
5. ПРЕДОСТЕРЕЖЕНИЯ	12
5.1 Условия окружающей среды	12
5.2 Электрокаутер.....	14
5.3 Радиочастотная абляция	14
5.4 Диатермия (медицинский «коротковолновой» индукционный нагрев).....	14
5.5 Дефибрилляция и кардиоверсия	16
5.6 Лучевая терапия.....	16
5.7 Ядерный магнитный резонанс (ЯМР), магнитно-резонансная томография (МРТ).....	16
5.8 Литотрипсия.....	17
5.9 Ультразвуковая терапия.....	17
5.10 Чрескожная электронейростимуляция (ЧЭНС).....	17
5.11 Бытовые приборы	17
5.12 Охранные системы/системы проверки багажа в аэропортах.....	18

5.13	Промышленное оборудование.....	18
5.14	Передающие устройства	18
5.15	Сотовые и мобильные телефоны.....	18
6.	ВОЗМОЖНЫЕ НЕБЛАГОПРИЯТНЫЕ ЭФФЕКТЫ	20
7.	ИМПЛАНТАЦИЯ УСТРОЙСТВА	20
7.1	Общая информация	20
7.2	Вскрытие стерильных пакетов с электродами	21
7.3	Вскрытие стерильного пакета OPTIMIZER Smart	21
7.4	Проверка размещения электродов.....	22
7.4.1	Использование удлинительного кабеля электродов и испытательного устройства OPTIMIZER.....	22
7.4.2	Без использования удлинительного кабеля электродов	24
7.5	Подключение имплантированных электродов к ИГИ OPTIMIZER Smart	25
7.6	Рассечение кармана ИГИ	27
7.7	Помещение в карман ИГИ OPTIMIZER Smart и закрытие кармана	27
8.	ЭКСПЛАНТАЦИЯ/ЗАМЕНА УСТРОЙСТВА	28
9.	ИГИ OPTIMIZER SMART: ФУНКЦИИ И ПАРАМЕТРЫ ПРОГРАММИРОВАНИЯ.....	29
9.1	Рабочие режимы	29
9.2	Состояние ССМ Off (МСС выключены)	29
9.3	Считывание A/V (В предсердии/ желудочках)	29
9.3.1	Электроды считывания A/V	30
9.3.2	Параметры считывания A/V.....	30
9.3.3	Рефрактерный период	30
9.4	Параметры передачи МСС.....	30
9.5	Передача сигналов МСС	32
9.5.1	Каналы.....	32
9.5.2	Параметры сигналов МСС.....	32
9.5.3	Balancing Phase (Уравновешивающая фаза)	32
9.5.4	Взаимодействие параметров	33
9.6	Параметры подавления МСС.....	33
9.6.1	Число сердечных сокращений для подавления МСС	33
9.6.2	Условия, вызывающие подавление.....	35
9.7	Local Sensing (Местное измерение)	36
9.8	Включение МСС по событиям местного измерения	36
9.8.1	Окно срабатывания местных измерений.....	37
9.8.2	Рефрактерные периоды местных измерений	37
9.8.3	Замечания.....	38
9.8.4	Взаимодействие параметров	38

10. ГАРАНТИЯ И ОБСЛУЖИВАНИЕ	39
10.1 Информация об ограниченной гарантии	39
10.2 Обязательная зарядка аккумулятора.....	39
ПРИЛОЖЕНИЕ I	40
Физические характеристики	40
Аккумулятор	40
Потребление тока	41
Безопасный режим.....	41
Программируемые параметры.....	41
Заводские настройки	43
Аварийное программирование	45
ПРИЛОЖЕНИЕ II.....	47
Обмен данными/телеметрия	47
ПРИЛОЖЕНИЕ III	47
Процедура испытания взаимодействия двух устройств	47
ПРИЛОЖЕНИЕ IV	48
А. Резюме текущих клинических данных: FIX-HF-5C	48
В. Резюме текущих клинических данных: FIX-HF-5C2.....	55
С. Регистровое исследование модуляции сердечных сокращений	77

**ДАННАЯ СТРАНИЦА НАМЕРЕННО
ОСТАВЛЕНА НЕЗАПОЛНЕННОЙ**

УСЛОВНЫЕ ОБОЗНАЧЕНИЯ

СИМВОЛ	ОПИСАНИЕ
	Изготовитель
 YYYYY-MM	Дата изготовления
	Conformité Européenne 0344 = номер органа технической экспертизы для AIMDD (Директивы по активным имплантируемым медицинским приборам)
	Ознакомьтесь с инструкциями по применению
	Предупреждение – сверьтесь с сопроводительными документами!
	Европейское представительство
	Интервал допустимых температур при транспортировке
	Стерилизовано этиленоксидом
 YYYYY-MM-DD	Срок годности
	Не используйте повторно
	Номер части
	Номер партии
	Серийный номер
	Открывать здесь
	Ключ с ограничением по крутящему моменту
	Разъем для порта
	Не использовать, если упаковка повреждена

**ДАННАЯ СТРАНИЦА НАМЕРЕННО
ОСТАВЛЕНА НЕЗАПОЛНЕННОЙ**

1. СИСТЕМА OPTIMIZER SMART: ОБЗОР

Система OPTIMIZER Smart предназначена для лечения сердечной недостаточности тяжелой и средней степени. Система состоит из таких компонентов:

- Программируемый имплантируемый генератор импульсов (ИГИ) OPTIMIZER Smart, модель ССМ X10; разъем для порта, динамометрический ключ № 2 для крепления имплантированных электродов
- Программатор OMNI Smart, модель программатора OMNI™ II (с программным обеспечением OMNI Smart)
- Зарядное устройство OPTIMIZER Smart, модель Mini Charger

ИГИ Optimizer SMART предназначен для использования с двумя доступными для приобретения желудочковыми электродами, но также может использоваться с дополнительным предсердным электродом.

1.1 Описание ИГИ OPTIMIZER Smart

Имплантируемый генератор импульсов OPTIMIZER Smart – это программируемое устройство с внутренним аккумулятором и телеметрическими функциями. Система предназначена для лечения сердечной недостаточности – состояния, при котором сердечная мышца недостаточно хорошо прокачивает кровь, что ведет к снижению сердечного выброса. ИГИ OPTIMIZER Smart отслеживает внутреннюю активность сердца и посылает сигналы модуляции сердечных сокращений (МСС) в ткани сердца во время желудочковых абсолютных рефрактерных периодов, когда сердечная ткань не может активироваться, таким образом доставляя невозбуждающий сигнал МСС. Передача сигналов МСС синхронизируется с обнаруженной локальной электрической активностью и может оказывать на ткани требуемое воздействие, то есть лечить сердечную недостаточность путем увеличения сердечного выброса либо увеличения сокращений сердечной мышцы.

Упомянутая выше программируемость ИГИ OPTIMIZER Smart предполагает умение медицинского персонала регулировать рабочие параметры прибора для каждого отдельного пациента при помощи приложения программатора OMNI Smart. Питание ИГИ OPTIMIZER Smart осуществляется от аккумулятора (см. раздел 1.4), заряжаемого через кожу индуктивным методом при помощи зарядного устройства OPTIMIZER Mini Charger.

ИГИ OPTIMIZER Smart и программатор OMNI II (с ПО OMNI Smart) взаимодействуют телеметрически (подробнее см. в Приложении II). Телеметрия используется как для программирования имплантируемого генератора импульсов (ИГИ), так и для получения от устройства диагностических данных путем их считывания. Программатор записывает данные устройства, поддерживает системный журнал, сохраняет стандартные программы для дальнейшего использования, обеспечивает функцию программирования «безопасных» параметров в аварийной ситуации и т.п.

ИГИ OPTIMIZER Smart подключается 2 (двум) или 3 (трем) имплантируемым электродам, 2 (два) из которых имплантируются в правый желудочек, 1 (один) – в правое предсердие. ИГИ OPTIMIZER Smart совместим со стандартными электродами водителя ритма с разъемами IS-1.

Врач, выполняющий имплантацию, может выбрать любые стандартные желудочковые электроды, предназначенные для стимуляции сердца и обладающие следующими характеристиками:

- Биполярные электроды, предназначенные для трансвенозной внутрисердечной желудочковой стимуляции.
- Стандартный биполярный разъем IS-1.
- Активная фиксация электрически активным штопорным дистальным электродом с минимальной площадью электрически активной поверхности 3,6 мм².
- Дистальный электрод со слабо поляризующимся покрытием (например, из нитрида титана или двуокиси иридия).

Примечание. В качестве электродов, предназначенных для передачи сигналов МСС от ИГИ OPTIMIZER, необходимо использовать коммерческие модели, утвержденные регуляторными органами географических регионов, в которых их предстоит использовать.

Врач, выполняющий имплантацию, может выбрать, на свое усмотрение, дополнительный предсердный электрод.

1.2 Разъемы электродов ИГИ OPTIMIZER Smart

Блок разъемов соединяется с 3 (тремя) биполярными разъемами IS-1-VI. Маркировка разъемов:

- A: предсердие
- V: желудочек
- LS: местное измерение

1.3 Физические характеристики ИГИ OPTIMIZER Smart

Высота (мм)	69,4 ± 2,0
Ширина (мм)	47,5 ± 0,5
Толщина (мм)	11,5 ± 0,5
Объем (см ³)	30,5 ± 0,5
Масса (г)	46 ± 3,0
Площадь открытой металлической поверхности ^a (см ²)	58,1
Идентификатор рентгенографической установки	ID. OS. y
Идентификатор состоит из следующих 3 элементов:	«y» заменяется буквенным кодом года выпуска (см. Приложение I).
<ul style="list-style-type: none"> • Идентификатор изготовителя Impulse Dynamics: «ID» • Код номера модели: «OS» для OPTIMIZER Smart • Код года: A – 2015, B – 2016, C – 2017 и т.д. 	
Материалы, соприкасающиеся с человеческой тканью ^b	Титан, эпоксидная смола, силиконовый каучук
Разъемы электродов	3,2 мм; IS-1/VS-1
^a В случае униполярного измерения в желудочке или предсердии корпус устройства OPTIMIZER Smart служит нейтральным электродом. Местное измерение (LS) всегда биполярное.	
^b Испытания показали биологическую совместимость этих материалов. ИГИ OPTIMIZER Smart не разогревает	

окружающие ткани до опасной температуры.



**Рисунок 1. ИГИ OPTIMIZER Smart
(вид спереди)**



**Рисунок 2. ИГИ OPTIMIZER Smart
(вид сзади)**

1.4 Аккумулятор ИГИ OPTIMIZER Smart

Питание ИГИ OPTIMIZER Smart осуществляется от литий-ионного (Li-Ion) аккумулятора емкостью 0,2 Ач модели QL0200I-A, производимого компанией Quallion. Текущее потребление энергии генератором импульсов ИГИ OPTIMIZER Smart в большой мере зависит от мощности сигналов МСС, передаваемых пациенту.

1.5 Свойства аккумулятора ИГИ OPTIMIZER Smart

Напряжение аккумулятора ИГИ OPTIMIZER Smart при полной его зарядке составляет примерно 4,1 В. Если напряжение аккумулятора падает до 3,3 В, устройство автоматически переходит в режим ожидания (ООО) и прекращает все действия, кроме телеметрической связи с программатором и зарядным устройством OPTIMIZER Mini Charger. Устройство возвращается в нормальный рабочий режим после возрастания напряжения выше 3,4 В. Если напряжение аккумулятора опускается ниже 3,0 В, устройство полностью отключает питание и прекращает выполнять любые функции, в том числе телеметрический обмен данными с программатором и зарядным устройством OPTIMIZER Mini Charger. Устройство возвращается в режим ожидания (ООО), если напряжение поднимается выше 3,0 В.

Поэтому рекомендуется выполнять зарядку OPTIMIZER Mini Charger не реже одного раза в неделю. Дозарядка требуется также в случае считывания данных устройства, если напряжение аккумулятора не превышает 3,5 В.

1.6 Экстраполированный срок эксплуатации аккумулятора

Расчетный срок эксплуатации ИГИ OPTIMIZER Smart ограничен сроком эксплуатации аккумулятора. Аккумулятор, установленный внутри ИГИ OPTIMIZER Smart, рассчитан на минимум пятнадцать лет работы. Со временем после множества подзарядок аккумулятор в ИГИ OPTIMIZER Smart утрачивает способность заряжаться до полной емкости.

Через пятнадцать лет после имплантации для устройства начинается период желательной замены. ИГИ Optimizer Smart потребует замены, если не сможет поддерживать стимуляцию при плановой еженедельной зарядке. Очень важно, чтобы через пятнадцать лет после имплантации устройства врач проинструктировал пациента выполнять полную зарядку ИГИ Optimizer Smart за семь дней до плановых визитов, что позволит врачу проверить готовность устройства выполнять свои терапевтические функции модуляции сердечных сокращений в течение полной недели.

Замена ИГИ Optimizer Smart показана в случае, если он более не сможет поддерживать терапевтическую МСС при плановой еженедельной зарядке.

1.7 Экстраполированная длительность зарядки аккумулятора

Продолжительность зарядки аккумулятора можно оценить по следующим таблицам. Это будет консервативная оценка длительности зарядки аккумулятора ИГИ OPTIMIZER Smart при напряжении 5 и 7 В.

При передаче МСС 7 часов в день как функции полного сопротивления параллельных электродов параметры будут следующими:

Полное сопротивление каналов (Ом)	Амплитуда стимуляции (В)	Длительность зарядки (дней)
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

То же самое, но при 5 часах в день:

Полное сопротивление каналов (Ом)	Амплитуда стимуляции (В)	Длительность зарядки (дней)
220	5	28
220	7	15
300	5	36
300	7	21
600	5	65

600	7	39
900	5	84
900	7	53
1200	5	90
1200	7	62

Это соответствует следующим условиям:

- Число импульсов на серию МСС: 2
- Длительность фазы: 5,14 мс
- Частота сердечных сокращений: 85 уд./мин.

В этих условиях среднее потребление тока от аккумулятора на протяжении передачи МСС примерно равно:

НАПР. АКК. (В)	Полное сопротивление (Ом)	Амплитуда стимуляции (В)	Среднее измеренное потребление тока (мкА)
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

Если вовремя не зарядить ИГИ OPTIMIZER Smart, он переходит в режим ожидания (ООО) с прекращением передачи сигналов МСС. В этом режиме устройство пребывает до зарядки, после чего возобновляет терапевтический процесс.

1.8 Профиль пользователя и обучение

Операторы системы OPTIMIZER Smart – это пациенты, врачи (вместе со вспомогательным медицинским персоналом) и представители компании Impulse Dynamics. Врачи, медицинский персонал и представители компании должны знать принципы функционирования электронного оборудования – в частности, ИГИ и программаторов.

Врачи и медицинский персонал должны принимать участие в программе обучения, спонсируемой Компанией и предусматривающей прохождение теоретического и практического курсов по технологии, приборным функциям и подробным инструкциям работы с ИГИ, программатором и зарядным устройством. Необходимость в дальнейшем переобучении для работы с системой OPTIMIZER Smart определяется персоналом Компании на основе истории и частоты использования имплантата отдельным пользователем.

Обучение пациента будет ограничено использованием зарядного устройства OPTIMIZER Mini Charger и проведено представителями компании Impulse Dynamics после имплантации.

2. ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ¹

Система OPTIMIZER Smart показана к применению пациентам старше 18 лет с симптоматикой сердечной недостаточности вследствие систолической дисфункции левого желудочка несмотря на применение надлежащей терапии. Терапия МСС, обеспечиваемая системой OPTIMIZER, продемонстрировала эффективность в улучшении клинического состояния, функциональной возможности и качества жизни, а также профилактики госпитализаций у пациентов с симптоматикой недостаточности левой стороны сердца – у тщательно отобранных пациентов в руках специализирующихся на сердечной недостаточности кардиологов.

Данные, которые подтверждают заявленное выше в показаниях по применению, пользователь может найти в публикациях Abraham W et al., 2018 (JACC HF) и Anker S et al., 2019 (EHJF). Три публикации (Kuschyk et al., 2015; Liu et al., 2016; Kloppe et al., 2016) демонстрируют 109 совокупных лет долговременного последующего наблюдения у более чем 200 пациентов. Более того, доступны данные долговременного последующего наблюдения из 2 регистровых исследований (Mueller et al., 2017 и Anker S et al., 2019), охвативших 283 пациента за максимум 3 года последующего наблюдения. В ведущихся в настоящее время послерегистрационных исследованиях проводится продолжительная оценка безопасности и эффективности в течение длительного срока.

3. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ И ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ

Использование системы OPTIMIZER Smart **противопоказано**:

1. Пациентам с механическим трехстворчатым клапаном.
2. Пациентам, у которых отсутствует сосудистый доступ для имплантации электродов.

4. ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ

4.1 Возможные осложнения при имплантации устройства

¹ Сведения о безопасности и производительности системы OPTIMIZER Smart основываются на клинических исследованиях, проведенных с устройством предыдущего поколения, систем OPTIMIZER IVs и III, с учетом сходств относительно функций, назначения, конструктивных характеристик и сигналов МСС. Краткие сведения об этих исследованиях приведены на веб-странице Impulse Dynamics.

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

Как и любая хирургическая процедура, имплантация ИГИ OPTIMIZER Smart связана с определенным риском. Ниже перечислены некоторые осложнения, связанные с имплантацией ИГИ и описанные в медицинской литературе: аритмии, вызванные ИГИ, в том числе опасные для жизни (например, фибрилляция желудочков), инфекция, некроз кожи, миграция устройства, образование гематом, серома и гистотоксические реакции (см. также: «Возможные отрицательные реакции», раздел 6).

Установка высоких значений чувствительности (т.е., достаточной для измерения напряжения меньше 2 мВ) может привести к повышенной восприимчивости системы к электромагнитным помехам, что может отрицательно сказаться на передаче сигналов.

Ниже перечислены некоторые осложнения, связанные с имплантацией медицинских устройств и описанные в медицинской литературе: разрыв электрода, смещение электрода, перфорация предсердия или желудочка и редкие случаи перикардиальной тампонады. Перфорация стенки желудочка может повлечь прямую стимуляцию диафрагмального нерва или диафрагмы. Изменение полного сопротивления при проверке может указывать на обрыв или смещение электрода либо перфорацию (см. также: «Возможные отрицательные реакции», раздел 6).

В очень редких случаях (<1%) смещение трансвенозного электрода может вызывать также венозный тромбоз с последующим синдромом верхней полой вены.

Потеря чувствительности вскоре после имплантации может быть следствием смещения электрода. Кроме этого, причиной потери сигнала МСС может быть обрыв электрода.

4.1.1 Предсердные и желудочковые аритмии, возможно обусловленные имплантацией электродов

Как замечено выше, использование трансвенозных электродов может вызывать аритмии, и некоторые из них – например, фибрилляция или тахикардия желудочков, – могут быть опасными для жизни. Применение ввинчиваемых электродов, используемых, к примеру, для передачи сигнала МСС, также чревато нарушениями проводимости – например, блокированием ножки пучка Гиса. Эти опасности можно свести к минимуму, если выполнять имплантацию с флюороскопическим контролем, обеспечивающим фиксацию электродов в надлежащем положении и сведение к минимуму количество манипуляций с ними. Необходимо прочесть оригинал Руководства для врача по эксплуатации электродов, которые предстоит имплантировать, и следовать всем его указаниям для сведения к минимуму нежелательных явлений, связанных с имплантацией электродов.

4.1.2 Желудочковая аритмия, возможно обусловленная сигналами МСС

Сигналы МСС превышают по мощности обычные импульсы водителей ритма, поэтому в случае генерирования вне абсолютных рефрактерных периодов могут активировать сердечную ткань. Сигналы МСС, генерированные вне абсолютных рефрактерных периодов, могут порождать аритмии (в том числе угрожающие жизни – например, желудочковую фибрилляцию и тахикардию). Поэтому очень важно тщательно регулировать параметры генерирования сигналов МСС, и что особенно важно, различные настройки, связанные с условиями подавления доставки сигнала МСС, – например, значения Long AV Delay (слишком длительная атриовентрикулярная задержка), Short AV Delay (слишком короткая атриовентрикулярная задержка), LS Alert Window (окно срабатывания местного измерения), рефрактерные периоды и значения чувствительности IEGM (внутрисердечная запись сигналов сердечной деятельности) необходимо выбирать

таким образом, чтобы сигналы МСС подавались только по нормальным сердцебиениям и подавлялись по ожидаемым эктопическим или преждевременным.

Кроме того, сигналы МСС могут вызывать изменение электропроводности ткани. Поэтому подача сигналов МСС на межжелудочковую перегородку может вызывать блокирование ножки пучка Гиса, а это может приводить к брадикардии. Через подобные механизмы изменения электропроводности миокарда под влиянием МСС могут вызывать рефрактерность ткани, что может способствовать развитию реципрокной тахикардии. Рекомендуется тщательно отслеживать ритм пациента на предмет его изменений при подаче сигналов МСС во время имплантации электродов, а также во время первого включения ИГИ OPTIMIZER Smart и последующих визитов для наблюдения. Изменения желудочкового ритма вследствие подачи сигналов МСС может потребовать изменения в расположении электродов, а также перепрограммирования задержки и амплитуды МСС в настояшках без изменения желудочкового ритма пациента.

4.1.3 Аритмия предсердий, возможно обусловленная сигналами МСС

Аритмия предсердия и наджелудочковая аритмия могут теоретически возникать в случае желудочковой активности, вызванной МСС и ретроградной относительно предсердия, в результате чего происходит преждевременная деполяризация последнего. ИГИ OPTIMIZER Smart может измерять активирование желудочков в результате ретроградно вызванного осложнения в предсердии и подавать МСС как запрограммировано. Кроме того, мощные сигналы МСС, переданные по электродам, которые имплантированы в базальном положении рядом с предсердием, могут напрямую стимулировать предсердие. Если подача МСС активизирует предсердие по любому из данных механизмов, а сигнал от предсердия проводится затем к желудочкам, этот цикл может перейти в состояние, подобное опосредованной водителем ритма тахикардии (ОВРТ).

Основные переменные, которые могут оказывать влияние на осложнения, связанные с МСС и вызывающие активацию предсердия, – это расположение электрода на правой желудочковой перегородке, амплитуда МСС и задержка МСС. Для предупреждения аритмий предсердия вследствие передачи сигнала МСС рекомендуется избегать базального расположения имплантированного электрода. Возможность непосредственной активации предсердия сигналами МСС можно проверить во время имплантации передачей сигнала МСС максимальной мощности, превышающего по длительности на 20-30 мс задержку МСС LS, которая, в конечном итоге, будет установлена для ИГИ, при условии, что благодаря этой задержке сигнал МСС, в том числе компенсационное смещение фазы на 40 мс полностью попадают в абсолютный желудочковый рефрактерный период, и отслеживанием осложнений предсердия. В этом случае необходимо установить более длительную задержку и подтвердить отсутствие активации предсердия. Помимо надлежащих расположения электрода и программирования параметра МСС, необходимо установить достаточно низкое значение «частоты предсердной тахикардии», что должно послужить мерой защиты от предсердных аритмий, которые могут возбуждаться сигналами МСС.

4.2 Обращение с устройством

ИГИ OPTIMIZER Smart запрещается имплантировать в случае повреждения упаковки или падения устройства в упаковке с высоты 30 см и более. Нельзя имплантировать устройство, если после распаковки оно упало на твердую поверхность. Устройства после падения или в поврежденной упаковке необходимо возвращать компании Impulse Dynamics.

4.3 Хранение и обращение

Рекомендуемая температура хранения ИГИ OPTIMIZER Smart – от 0 °С до 40 °С. Атмосферное давление и относительная влажность не оказывают влияния на ИГИ OPTIMIZER Smart.

4.4 Сведения об упаковке

ИГИ OPTIMIZER Smart поставляется в картонной коробке, содержащей пакет с инструкцией и стерильную упаковку. Стерильная упаковка стерилизована этиленоксидом и содержит внешнюю блистерную упаковку TYVEK/PET, в которую вложена внутренняя блистерная упаковка TYVEK/PET.

В картонную коробку помещено следующее:

- Наклейки, предназначенные для использования с документацией по имплантации
- Стерильная упаковка

Внутренняя блистерная упаковка содержит:

- 1 (один) ИГИ OPTIMIZER Smart
- 1 (один) универсальный динамометрический ключ № 2 (11 унция-дюйм = 77,68 мНм)
- 1 (один) разъем для порта

Прежде чем вскрывать стерильную упаковку, необходимо проверить его на наличие повреждений, которые могли бы нарушить стерильность. Поврежденные упаковки необходимо возвращать компании Impulse Dynamics. Не допускается повторная стерилизация содержимого стерильной упаковки в случае ее повреждения или иного дефекта.

4.5 Повторная стерилизация и повторное использование

Не допускается повторная стерилизация ИГИ OPTIMIZER Smart, разъема для порта или универсального ключа, прилагаемых к устройству. Эксплантированный по какой-либо причине ИГИ OPTIMIZER Smart не может быть имплантирован другому пациенту.

4.6 Кремация

ИГИ OPTIMIZER Smart содержит герметичный химический аккумулятор, поэтому его нельзя сжигать. Перед кремацией умершего пациента следует в полной мере убедиться, что имплантированное ему устройство было извлечено.

5. ПРЕДОСТЕРЕЖЕНИЯ

5.1 Условия окружающей среды

Нижеприведенное рассмотрение возможных экологических опасностей сосредоточено на максимальной безопасности пациента. Невзирая на то, что в ИГИ OPTIMIZER Smart предусмотрена максимальная защита от такого рода опасностей, гарантировать полную защиту невозможно.

Примечание. Не допускается использование ИГИ OPTIMIZER Smart вблизи другого электрического оборудования. Если не удастся найти более подходящее место, необходимо следить за нормальной работой ИГИ OPTIMIZER Smart.

Как и любой ИГИ, OPTIMIZER Smart подвержен влиянию помех – магнитных, электрических и электромагнитных сигналов, – если они достаточно мощны или сходны по характеристикам с сигналами сердечной деятельности. Как правило, помехи подавляют сигналы МСС. В редких случаях помеха может инициировать ненадлежащий сигнал МСС. Кроме того, помехи, превышающие по мощности определенный уровень, могут привести к поглощению ИГИ опасного количества энергии, которая может повредить его электрические схемы и (или) ткани миокарда вблизи электродов. Эти условия описаны в руководстве для пациента, и соответствующие риски должны быть объяснены пациенту.

Восприимчивость к помехам конкретного устройства зависит от расположения кармана ИГИ, типа помехового сигнала и программируемых рабочих параметров.

Ввиду разнообразия возможных источников электромагнитных помех компания Impulse Dynamics не может характеризовать и описать в данном руководстве все источники и их влияние.

Предупреждение. Пациентов необходимо проинструктировать относительно необходимости осторожного поведения вблизи оборудования, генерирующего электрические и электромагнитные поля, и вхождения в зоны, помеченные предупреждениям для пациентов с водителями ритма (или иным имплантированными устройствами), только после консультации с врачом.

5.2 Электрокаутер

Использование хирургических электрокаутеров может повлечь за собой подавление сигнала МСС или перевод ИГИ OPTIMIZER Smart в режим «DOWN» (Пониженный) (режим ожидания (ООО), без генерирования МСС) с возможной потерей статистических данных. Поглощение большого количества энергии может привести к повреждению устройства.

Использование электрокаутера вблизи имплантированного генератора импульсов OPTIMIZER Smart также может привести к поглощению радиочастотной энергии, через электроды и насадки электродов, ткань сердечной мышцы, что приведет к ожогам и, возможно, сердечным аритмиям. При использовании электрокаутера можно посылать только короткие последовательности сигналов, а нейтральный электрод должен быть расположен так, чтобы ток, воздействующий на ИГИ OPTIMIZER Smart и подключенные к нему электроды, был минимальным. Можно снизить риск возникновения неблагоприятных эффектов переводом ИГИ OPTIMIZER Smart в режим ожидания (ООО). На протяжении этой процедуры необходимо отслеживать периферический пульс пациента, а сразу после окончания процедуры – проверить надлежащее функционирование ИГИ OPTIMIZER Smart. Если устройство перейдет в режим «DOWN», необходимо будет выполнить его сброс.

5.3 Радиочастотная абляция

Радиочастотная абляция может подавить передачу сигналов МСС или перевести ИГИ OPTIMIZER Smart в режим «DOWN» (Пониженный) (режим ожидания (ООО)) без генерирования МСС) с возможной потерей статистических данных. В зависимости от количества энергии, накопленной в системе, возможно повреждение устройства. Если вблизи электродов выполняется процедура радиочастотной абляции, электроды могут накапливать радиочастотную энергию через наконечники электродов в миокарде, вызывая ожоги и, возможно, сердечные аритмии.

Если предстоит выполнение процедуры радиочастотной абляции, нейтральный электрод необходимо расположить так, чтобы ток, проходящий через ИГИ OPTIMIZER Smart и электроды, был минимальным. Необходимо избегать непосредственного контакта абляционного катетера с ИГИ OPTIMIZER Smart или его электродами. Можно снизить риск возникновения неблагоприятных эффектов переводом ИГИ OPTIMIZER Smart в режим ожидания (ООО). На протяжении этой процедуры необходимо отслеживать периферический пульс пациента, а сразу после окончания процедуры – проверить надлежащее функционирование ИГИ OPTIMIZER Smart. Если устройство перейдет в режим «DOWN», необходимо будет выполнить его сброс.

5.4 Диатермия (медицинский «коротковолновой» индукционный нагрев)

Медицинская диатермия обычно противопоказана пациентам с имплантированными устройствами. Сильное энергетическое воздействие на ИГИ OPTIMIZER Smart невозможно спрогнозировать. Повреждение электрических схем ИГИ и (или) миокарда маловероятно, но возможно.

Если, несмотря на противопоказания, необходимо провести диатермию, это не следует делать вблизи ИГИ OPTIMIZER Smart или его электродов. Можно снизить риск возникновения неблагоприятных эффектов переводом ИГИ OPTIMIZER Smart в режим ожидания (ООО). На протяжении этой процедуры необходимо отслеживать периферический пульс пациента, а сразу после окончания процедуры – проверить

надлежащее функционирование ИГИ OPTIMIZER Smart. Если устройство перейдет в режим «DOWN», необходимо будет выполнить его сброс.

5.5 Дефибрилляция и кардиоверсия

Любое имплантированное устройство может быть повреждено наружной кардиоверсией или дефибрилляцией. Кроме того, возможно повреждение миокарда, контактирующего с наконечниками электродов, и (или) ткани в месте имплантации устройства. Одно из возможных последствий – изменение пороговых значений сигналов. Ток дефибрилляции может также перевести ИГИ OPTIMIZER Smart в режим «DOWN» (пониженный) (режим ожидания (ООО), без генерирования МСС) с возможной потерей статистических данных. Воздействие высоких энергий может повредить систему.

Никакой заслон не может предотвратить такое повреждение. Чтобы уменьшить риск, рекомендуется располагать заслоны как можно дальше от ИГИ OPTIMIZER Smart. Кроме того, следует избегать такого расположения заслонов, при котором ИГИ OPTIMIZER Smart окажется на пути дефибрилляционного тока.

После дефибрилляции необходимо внимательно наблюдать за ИГИ OPTIMIZER Smart. В маловероятном случае нарушений функционирования может понадобиться изменение положения (либо замена) электродов и перепрограммирование ИГИ. Если обнаружится, что устройство перешло в режим «DOWN», необходимо будет выполнить его сброс.

Внутренняя дефибрилляция не повредит устройству.

5.6 Лучевая терапия

Предупреждение. Терапевтическое оборудование, генерирующее ионизирующее излучение, – например, линейные ускорители или кобальтовые пушки, используемые для лечения злокачественных болезней, – могут повредить электрические схемы наиболее активных имплантируемых устройств. Ввиду кумулятивности этого эффекта вероятность и серьезность повреждения определяются как мощностью дозы, так и полной дозой облучения. Следует иметь в виду, что некоторые виды повреждений не удастся сразу обнаружить. Кроме того, электромагнитные поля, порождаемые некоторыми видами радиационного оборудования для «направления» луча, могут влиять на функционирование ИГИ OPTIMIZER Smart.

Лучевая терапия может породить широкий спектр воздействий – от помех переходных процессов до необратимых повреждений. Поэтому в случае применения лучевой терапии рекомендуется локально экранировать ИГИ OPTIMIZER Smart от излучения. В ходе проведения лучевой терапии и после необходимо отслеживать функционирование ИГИ. Если приходится облучать ткань вблизи импланта, следует рассмотреть возможность смещения ИГИ.

5.7 Ядерный магнитный резонанс (ЯМР), магнитно-резонансная томография (МРТ)

Мощные магнитные поля и электромагнитные сигналы, используемые в магнитно-резонансных методах исследований, могут подавить передачу сигналов МСС или перевести ИГИ OPTIMIZER Smart в режим «DOWN» (Пониженный) (режим ожидания (ООО), без генерирования МСС) с возможной потерей статистических данных. Помимо этого, существует риск перегрева или миграции устройства, а также индукции опасных токов в имплантированных электродах. В маловероятном случае это может приводить также к повреждению электрических схем. Пациентам с имплантированными генераторами импульсов OPTIMIZER Smart не следует находиться вблизи магнитно-резонансного оборудования. При необходимости использования методов магнитного резонанса можно снизить риск возникновения неблагоприятных эффектов переводом ИГИ

OPTIMIZER Smart в режим ожидания (OOO). В течение всего времени использования метода магнитного резонанса необходимо отслеживать периферический пульс пациента. По окончании процедуры следует незамедлительно проверить функционирование ИГИ OPTIMIZER Smart. Если обнаружится, что устройство перешло в режим «DOWN», необходимо будет выполнить его сброс.

5.8 Литотрипсия

Предупреждение. Прямое воздействие ударных волн на ИГИ OPTIMIZER Smart может привести к его повреждению. Имплантация устройства в стороне от пути прохождения ударных волн никоим образом не входит в противоречие с литотрипсией. Для снижения риска неблагоприятных эффектов следует переводить ИГИ OPTIMIZER Smart в режим ожидания (OOO). На протяжении всей процедуры необходимо отслеживать периферический пульс пациента. Сразу же по окончании процедуры следует незамедлительно проверить функционирование ИГИ OPTIMIZER Smart. Если обнаружится, что устройство перешло в режим «DOWN», необходимо будет выполнить его сброс.

5.9 Ультразвуковая терапия

Предупреждение. Прямое воздействие ультразвуковой терапии на ИГИ OPTIMIZER Smart может привести к его повреждению. Кроме того, случайное фокусирование ультразвукового луча может повредить пациенту.

Ультразвуковую терапию можно применять при условии расположения импланта далеко от ультразвукового поля и безусловно вне его. Для снижения риска неблагоприятных эффектов следует переводить ИГИ OPTIMIZER Smart в режим ожидания (OOO). На протяжении всей процедуры необходимо отслеживать периферический пульс пациента. Сразу же по окончании процедуры следует незамедлительно проверить функционирование ИГИ OPTIMIZER Smart. Если обнаружится, что устройство перешло в режим «DOWN», необходимо будет выполнить его сброс.

5.10 Чрескожная электронейростимуляция (ЧЭНС)

Обычно ЧЭНС противопоказана пациентам с имплантированными устройствами. Подача на тело импульсов высокого напряжения от установки ЧЭНС может нарушить работу ИГИ OPTIMIZER Smart.

Если все же придется использовать ЧЭНС, следует накладывать электроды как можно дальше от ИГИ OPTIMIZER Smart и его электродов. Кроме того, с целью ограничения пути тока следует располагать электроды ЧЭНС как можно ближе друг к другу. На протяжении всей процедуры ЧЭНС необходимо отслеживать периферический пульс пациента. Для снижения риска неблагоприятных эффектов следует переводить ИГИ OPTIMIZER Smart в режим ожидания (OOO).

5.11 Бытовые приборы

Бытовые и коммерческие микроволновые печи не оказывают влияния на функционирование ИГИ OPTIMIZER Smart при условии их надлежащего состояния и правильного использования. Прямой микроволновой луч от неисправной микроволновой печи не повредит ИГИ, но может нарушить чувствительность, что, в конечном итоге, повлияет на передачу сигналов МСС.

Однако пациентам с имплантированными генераторами импульсов OPTIMIZER Smart следует рекомендовать не пользоваться индукционными варочными панелями и не

находиться в непосредственной близости к такому оборудованию, поскольку оно может стать причиной помех.

Пациентам с имплантированными генераторами импульсов OPTIMIZER Smart необходимо разъяснить возможность образования помех от электробрить, электроинструментов и электрических систем зажигания, в том числе установленных в оборудовании с бензиновыми двигателями. В целом, пациентам с имплантированными генераторами импульсов OPTIMIZER Smart можно работать с оборудованием на бензиновых двигателях при условии наличия в надлежащих местах всех защитных кожухов, колпаков и прочих экранирующих устройств.

5.12 Охранные системы/системы проверки багажа в аэропортах

Некоторые виды охранных систем – например, устанавливаемые на входах и выходах магазинов, библиотек и иных бытовых заведений, – могут создавать помехи для ИГИ OPTIMIZER Smart. Чаще всего эти помехи подавляют передачу сигналов МСС. Пациентам рекомендуется проходить через такие системы нормальным шагом – то есть, не замедляя ход. Прежде чем проходить через систему проверки в аэропорту, пациентам следует извещать обслуживающий персонал об имплантированном им устройстве с предъявлением идентификационной карты.

5.13 Промышленное оборудование

Электролинии высокого напряжения, электро- и дуговая сварка, электрические плавильные печи и электрогенераторы могут создавать помехи для ИГИ OPTIMIZER Smart. Поэтому необходимо принимать во внимание напряжения полей и модуляционные характеристики всех электромагнитных полей, воздействующих на пациента на его рабочем месте или в связи с его образом жизни. Пациенты должны быть предупреждены о таких рисках, или же ИГИ OPTIMIZER Smart должен быть запрограммирован на минимальную восприимчивость.

5.14 Передающие устройства

Оборудование связи, такое как радио- и телевизионные передатчики (в том числе любительские, микроволновые и общественного диапазона с усилителями мощности), а также радиолокаторы могут создавать помехи для ИГИ OPTIMIZER Smart. Поэтому необходимо принимать во внимание напряжения полей и модуляционные характеристики всех электромагнитных полей, воздействующих на пациента на его рабочем месте или в связи с его образом жизни. Пациенты должны быть предупреждены о таких рисках, или же ИГИ OPTIMIZER Smart должен быть запрограммирован на минимальную восприимчивость.

5.15 Сотовые и мобильные телефоны

Сотовые и другие мобильные телефоны могут оказывать влияние на функционирование ИГИ OPTIMIZER Smart. Это влияние может быть вызвано радиочастотным излучением телефонов или магнитами их громкоговорителей. Возможные помехи включают подавление или искажение сигналов МСС телефоном, расположенным рядом (не далее 25 см/10 дюймов) с ИГИ OPTIMIZER Smart и соответствующими электродами. Ввиду огромного разнообразия мобильных телефонов и существенного различия физиологических особенностей пациентов невозможно сформулировать какие бы то ни было универсальные рекомендации.

Что же касается общих рекомендаций, то пациентам с имплантированным ИГИ OPTIMIZER Smart следует прикладывать мобильный телефон к уху, противоположному стороне имплантации. Пациенты не должны носить телефон в нагрудном кармане или на

поясе ближе, чем в 25 см (10 дюймах) от имплантированного генератора импульсов, поскольку некоторые телефоны излучают сигналы даже тогда, когда не используются.

По сравнению с маленькими сотовыми телефонами, портативные (носимые в сумках) и мобильные (устанавливаемые в автомобилях и на судах) порождают более сильное излучение. Антенны телефонов, обладающих более сильным излучением, рекомендуется держать на расстоянии от имплантированного генератора импульсов не менее 50 см (20 дюймов).

6. ВОЗМОЖНЫЕ НЕБЛАГОПРИЯТНЫЕ ЭФФЕКТЫ

Примеры неблагоприятных явлений, которые могут возникать после хирургических процедур, перечислены ниже, в порядке их клинической тяжести:

1. Летальный исход.
2. Аритмии (бради- или тахикардии, в том числе фибрилляция).
3. Инсульт или преходящее ишемическое нарушение мозгового кровообращения.
4. Респираторная/вентиляторная недостаточность.
5. Перфорация правого предсердия/правого желудочка.
6. Кровоизлияние.
7. Инфекция.
8. Выпот в полость плевры или перикарда.
9. Пневмоторакс.

Примеры других неблагоприятных явлений, которые могут возникать на фоне нарушения передачи сигналов МСС, перечислены ниже, в порядке их клинической тяжести:

1. Аномальная сердечная функция.
2. Предсердная и желудочковая тахикардии.
3. Предсердная и желудочковая брадикардии.
4. Ухудшающаяся сердечная недостаточность.
5. Повреждение ткани миокарда.
6. Боль в груди.

7. ИМПЛАНТАЦИЯ УСТРОЙСТВА

7.1 Общая информация

Как правило, ИГИ OPTIMIZER Smart имплантируется в правую часть груди. Доступ через подключичную вену предпочтительнее по сравнению с доступом через подкрыльцовую или головную вену из-за необходимости вставить два внутрисердечных электрода. Дополнительный, предсердный электрод можно расположить в правом ушке предсердия (ПУП). Два правых желудочковых электрода предназначены для передачи сигналов МСС. Один из них следует помещать в переднюю перегородку, другой – в заднюю, примерно посередине между основанием и верхушкой. Допустимо помещение обоих электродов в переднюю или заднюю перегородку при условии разведения минимум на 2 см. Если пациенту имплантирован ИКД, необходимо развести электроды МСС и ИКД на достаточное расстояние.

Предупреждение. Прокладывая электроды, старайтесь не повредить подключичную вену. После имплантации пациенты нуждаются в тщательном наблюдении.

Предупреждение. Будьте внимательны при перемещении электродов, обходите стероидные пробки и сгустки крови, которые могут затруднить извлечение винтообразного наконечника электрода.

Предупреждение. Очень важно избегать длительных манипуляций с электродами и катетерами в венозной системе, так как это может привести к венозному тромбозу.

Предупреждение. Во время имплантации следует крайне осторожно манипулировать электродами и катетерами, чтобы избежать перфорации желудочковой стенки. Чтобы обнаружить перфорации даже в отсутствие соответствующих симптомов, после имплантации получите рентгенограммы, выполните эхокардиографию, изучите настройки прибора.

Предупреждение. Для предотвращения сосудистой травмы и кровотечения соблюдайте крайнюю осторожность при вводе катетеров и электродов в артерии и вены.

7.2 Вскрытие стерильных пакетов с электродами

Внимательно осмотрите пакеты перед их вскрытием для имплантации. Следуйте инструкциям изготовителя электродов. Если изготовителем электродов не указано иное, действуйте в отношении каждого стерильного пакета следующим образом:

- Откройте картонную коробку вне стерильного поля и извлеките из нее формованный лоток TYVEK/PET.
- За ушко отклейте пленку TYVEK от наружного лотка PET, стараясь не касаться стерильного пакета внутри.
- Не нарушая стерильность, откройте внутренний стерильный блистерный пакет и предоставьте к нему доступ для операционной сестры. Внутренний пакет TYVEK/PET можно извлечь из наружного лотка щипцами через паз, расположенный рядом с ушком.
- Отклейте внутреннюю крышку, начиная с ушка.
- Извлеките электрод из внутренней упаковки и поместите его на стерильную рабочую поверхность.

7.3 Вскрытие стерильного пакета OPTIMIZER Smart

Импантируемый генератор импульсов OPTIMIZER Smart поставляется в картонной коробке, содержащей пакет с инструкцией и стерильную упаковку, обработанную этиленоксидом. Стерильная упаковка содержит внешнюю блистерную упаковку TYVEK/PET, в которую вложена внутренняя упаковка TYVEK/PET. Внимательно осмотрите пакет перед его вскрытием для имплантации. В случае повреждения пакета или пломбы обратитесь к представителю Impulse Dynamics. Внутренняя блистерная упаковка содержит:

- 1 (один) ИГИ OPTIMIZER Smart
- 1 (один) универсальный динамометрический ключ № 2 (11 унция-дюйм = 77,68 мНм)
- 1 (один) разъем для порта

Откройте картонную коробку вне стерильного поля и извлеките из нее формованный вкладыш TYVEK/PET. Чтобы открыть стерильный пакет, действуйте следующим образом:

- За ушко отклейте пленку TYVEK от наружного формованного лотка PET, стараясь не касаться стерильного пакета внутри.

- Не нарушая стерильность, обеспечьте доступ к внутреннему стерильному блистерному пакету для операционной сестры. Внутренний пакет TYVEK/PET можно извлечь из наружного лотка щипцами через паз, расположенный рядом с ушком.
- Отклейте внутреннюю крышку, начиная с ушка.
- Извлеките ИГИ OPTIMIZER Smart и принадлежности.

7.4 Проверка размещения электродов

Примечание. Зонд программатора системы программатора OMNI II (с ПО OMNI Smart) не стерилен и не подлежит стерилизации. Прежде чем помещать зонд в стерильную область, необходимо положить его на стерильную крышку.

Поместите зонд программатора на ИГИ. Попросите лицо, работающее с программатором (вне стерильного поля) измерить полные сопротивления электродов и проверить их соответствие требованиям.

Примечание. Любое существенное отклонение полного сопротивления электродов при последующей проверке может свидетельствовать об их смещении либо иной проблеме, требующей дальнейшего изучения.

7.4.1 Использование удлинительного кабеля электродов и испытательного устройства OPTIMIZER

- Не нарушая стерильность, откройте стерильную упаковку удлинительного кабеля электродов (УКЭ) и предоставьте к нему доступ для операционной сестры.
- Попросите операционную медсестру/лицо в стерильном поле передать серый соединительный разъем LEMO техническому помощнику вне стерильного поля.
- Соединительный разъем LEMO следует подключить к кабелю адаптера IS-1 испытательного устройства OPTIMIZER.
- Лицо в стерильном поле должно подсоединить зубчатые зажимы удлинительного кабеля электродов к имплантированным электродам, используя следующее описание:
 - Подсоедините электрод, имплантированный как «электрод правого желудочка», к зубчатым зажимам с КРАСНОЙ (наконечник) и ЧЕРНОЙ (кольцо) цветовыми метками.
 - Подсоедините электрод, имплантированный как «электрод левого желудочка», к зубчатым зажимам с ЖЕЛТОЙ (наконечник) и ЗЕЛЕННОЙ (кольцо) цветовыми метками.
 - Если используется предсердный электрод, подсоедините электрод, имплантированный как «электрод правого предсердия», к зубчатым зажимам с СИНЕЙ (наконечник) и БЕЛОЙ (кольцо) цветовыми метками.

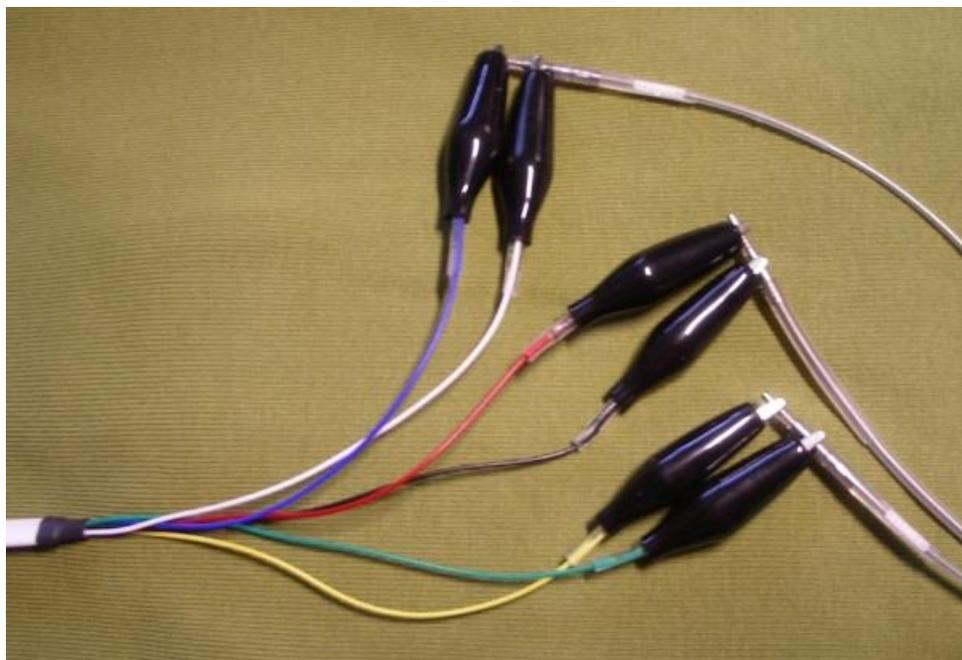


Рисунок 3. Зубчатые зажимы удлинительного кабеля электродов, подсоединенные к электродам

- Технический помощник теперь должен иметь возможность считывать данные испытательного устройства OPTIMIZER и видеть маркеры всех 2 имплантированных электродов (3).

Примечание. Окончательное решение касательно того, какой электрод будет назначен для правого желудочка или для местного измерения, должно основываться на том, какой из них раньше считывает электрический сигнал от желудочка. В целом, электрод правого желудочка должен определить сигнал от желудочка раньше, чем электрод местного измерения.

- Попросите лицо, работающее с программатором (вне стерильного поля) разместить зонд программатора поверх испытательного устройства OPTIMIZER и считать данные.
- Измерьте показатели чувствительности электродов и проверьте их достаточность.
- Отрегулируйте параметры чувствительности для каждого электрода, пока не будет достигнуто согласовывающееся считывание электрических сигналов сердца, а затем запустите терапию МСС со сниженной амплитудой 5,0 В.
- Измерьте показатели сопротивления электродов и убедитесь в их соответствии ожидаемым значениям.

Примечание. Любое существенное отклонение показаний полного сопротивления или чувствительности электродов при последующей проверке может свидетельствовать об их смещении либо иной проблеме, требующей дальнейшего изучения.

- Спросите у пациента о наличии каких-либо ощущений при проведении терапии МСС испытательным устройством OPTIMIZER. Если пациент не сообщает о каких-либо ощущениях, увеличьте амплитуду сигналов МСС до 7,5 В.

- Если пациент сообщает об ощущении дискомфорта или любых других ощущениях, определите вызывающий их электрод, отключив передачу МСС на канал V. Если эта процедура не дала результата, снова включите канал V и выключите канал LS. По возможности следует переместить электрод, вызывающий указанные ощущения, для получения возможности проведения терапии МСС с максимальной амплитудой.
- После установки электродов можно отсоединить от них удлинительный кабель электродов. Закрепите каждый из электродов соответствующей фиксирующей муфтой. Прежде чем крепить фиксирующую муфту к электроду, протрите его стерильным солевым раствором. Закрепите фиксирующую муфту двумя не абсорбируемыми лигатурами и слегка затяните. **Не затягивайте чрезмерно сильно.**

7.4.2 Без использования удлинительного кабеля электродов

Примечание. Зонд программатора системы программатора OMNI II (с ПО OMNI Smart) не стерилизован и не подлежит стерилизации. Прежде чем помещать зонд в стерильную область, необходимо положить его на стерильную крышку.

- Подключите имплантированные электроды к ИГИ OPTIMIZER Smart (подробные сведения см. в разделе 7.5).
- Поместите зонд программатора на ИГИ.
- Попросите лицо, работающее с программатором (вне стерильного поля) выполнить нижеуказанные действия.
 - Измерьте показатели чувствительности электродов и удостоверьтесь, что они достаточные.
 - Отрегулируйте параметры чувствительности для каждого электрода, пока не будет достигнуто согласовывающееся считывание электрических сигналов сердца, а затем запустите терапию МСС со сниженной амплитудой 5,0 В.
 - Измерьте показатели сопротивления электродов и убедитесь в их соответствии ожидаемым значениям.

Примечание. Любое существенное отклонение показаний полного сопротивления или чувствительности электродов при последующей проверке может свидетельствовать об их смещении либо иной проблеме, требующей дальнейшего изучения.

- Спросите у пациента о наличии каких-либо ощущений при проведении терапии МСС испытательным устройством OPTIMIZER. Если пациент не сообщает о каких-либо ощущениях, увеличьте амплитуду сигналов МСС до 7,5 В.
- Если пациент сообщает об ощущении дискомфорта или любых других ощущениях, определите вызывающий их электрод, отключив передачу МСС на канал V. Если эта процедура не дала результата, снова включите канал V и выключите канал LS. По возможности следует переместить электрод, вызывающий указанные ощущения, для получения возможности проведения терапии МСС с максимальной амплитудой.

- После установки электродов закрепите каждый из электродов соответствующей фиксирующей муфтой. Прежде чем крепить фиксирующую муфту к электроду, протрите его стерильным солевым раствором. Закрепите фиксирующую муфту двумя не абсорбируемыми лигатурами и слегка затяните. **Не затягивайте чрезмерно сильно.**

7.5 Подключение имплантированных электродов к ИГИ OPTIMIZER Smart

Важные замечания:

- Затягивая или ослабляя регулировочные винты, полностью вставляйте в них динамометрический ключ, выравнивая его по винту. Не вставляйте ключ в регулировочный винт под углом.
- Прежде чем вставлять разъемы электродов IS-1-VI, проверьте визуально, не проник ли какой-то из регулировочных винтов в пустоту головки ИГИ (см. схему на ИГИ). Выверните любой винт, проникший сквозь стенку в пустоту головки, проворачивая его универсальным ключом против часовой стрелки. Проверните установочный винт ровно настолько, чтобы его конец не проникал в пустоту головки. Не вывинчивайте установочный винт полностью.
- В любых обстоятельствах недопустимо вводить в порт разъема ИГИ какие бы то ни было элементы, кроме разъемов имплантируемых электродов (или разъема для порта).

Примечание. Если разъемы установлены правильно, сила зажима разъемов в гнездах должна составлять не менее 10 Н.

Промойте разъемы электродов стерильной дистиллированной водой (в случае использования солевого раствора протрите разъемы насухо хирургической губкой) и полностью вставьте каждый разъем в гнездо на ИГИ. Проследите за тем, чтобы штырьковые концы разъемов электродов вставлялись на некотором расстоянии от насадок соответствующих электродов.

Примечание. Перед затягиванием установочных винтов необходимо убедиться в том, что штырек разъема каждого электрода полностью входит в соответствующее гнездо ИГИ OPTIMIZER Smart.

Затяните установочные винты стерильным универсальным динамометрическим ключом № 2, входящим в пакет ИГИ. Проверните динамометрический ключ по часовой стрелке до отчетливого щелчка. Таким образом предотвращается чрезмерное затягивание установочного винта. Осторожно приложите усилие к эластичной муфте каждого электрода, чтобы убедиться в надежной их фиксации в гнездах. Наконец, затяните установочные винты, фиксирующие контакт между кольцами разъемов и соответствующими частями клеммной колодки.

Примечание. В случае установки ИГИ OPTIMIZER Smart без предсердного электрода вставьте разъем для порта, входящий в пакет ИГИ OPTIMIZER Smart, в порт «А» на ИГИ и осторожно затяните только винт гнездовой частей разъема. Выступающие части разъема для порта можно окоротить, однако рекомендуется оставить не менее 1 см для возможности разъединения в будущем случае необходимости установки предсердного измерительного электрода.

Предупреждение. НЕ затягивайте винт штырьковой части разъема, поскольку это может повредить разъем для порта!

Примечание. В качестве альтернативы можно использовать для подключения к предсердечному порту ИГИ OPTIMIZER Smart любой доступный для приобретения биполярный разъем для порта IS-1.

7.6 Рассечение кармана ИГИ

Предпочтительный способ создания достаточно большого кармана для размещения ИГИ с электродами – отслаивание вверху фасции.

Примечание. При отслаивании кармана следует помнить о том, что для зарядки устройства расстояние между зарядным зондом и ИГИ OPTIMIZER Smart не должно превышать 4 см (1,5 дюйма).

Перед затягиванием установочных винтов необходимо убедиться в том, что штырек разъема каждого электрода полностью входит в соответствующее гнездо ИГИ OPTIMIZER Smart.

7.7 Помещение в карман ИГИ OPTIMIZER Smart и закрытие кармана

Поместите ИГИ OPTIMIZER Smart в подкожный карман. Несмотря на теоретическую возможность обмена данными ИГИ OPTIMIZER Smart и его зарядного устройства в любом положении, предпочтительно размещать это устройство надписями вперед, обеспечивая таким образом наилучшую связь между зарядной обмоткой внутри головки и и зарядным устройством OPTIMIZER Mini Charger.

Рекомендованная максимальная глубина имплантации устройства для надежных зарядки и связи не должна превышать 2,5 см. Избыточную часть длины электродов следует обмотать вокруг ИГИ или уложить под ним. Электроды возле разъема ИГИ должны иметь плавные изгибы, без натяжений. Прикрепите ИГИ к фасции не абсорбируемым шовным материалом и закройте карман.

После имплантации устройства необходимо сделать рентгенограммы для проверки на пневмоторакс – даже в отсутствие симптомов. Кроме того, необходимо проверить надлежащее функционирование устройства путем считывания его параметров, что позволяет, кроме прочего, обнаружить смещение электродов. После этого должен следовать стандартный послеоперационный уход до выписки, длящийся не менее 24 часов. Необходимо свести к минимуму прием наркотических веществ в качестве обезболивающего.

Замечание. В случае имплантации пациенту также ИКД следует провести сопутствующее тестирование взаимного влияния устройств (см. Приложение III).

8. ЭКСПЛАНТАЦИЯ/ЗАМЕНА УСТРОЙСТВА

При открытии кармана ИГИ следует проявлять особую осторожность, чтобы не повредить электроды, имплантированные вместе с ИГИ OPTIMIZER Smart. После извлечения ИГИ из кармана можно ослабить установочные винты, воспользовавшись для этого стерильным универсальным ключом № 2. Удерживая ИГИ одной рукой, ухватите каждый силиконовый разъем электрода большим и указательным пальцами. Осторожно, прилагая равномерное усилие, вытяните разъемы из гнезда. Для большего удобства можно обхватывать разъемы через стерильную салфетку. Недопустимо тянуть за электрод – так можно повредить его.

Примечание.

- Затягивая или ослабляя регулировочный винт, полностью вставляйте в него динамометрический ключ, выравнивая его по винту. Не вставляйте динамометрический ключ в регулировочный винт под углом.
- Прежде чем вставлять разъемы электродов IS-1-BI, проверьте визуально, не проник ли какой-то из регулировочных винтов в пустоту головки ИГИ. Выверните любой винт, проникший сквозь стенку в пустоту головки, проворачивая его универсальным ключом против часовой стрелки. Проверните установочный винт ровно настолько, чтобы его конец не проникал в пустоту головки. Не вывинчивайте установочный винт полностью.

Промойте разъемы электродов стерильной дистиллированной водой (в случае использования солевого раствора протрите разъемы насухо хирургической губкой) и полностью вставьте разъем в соответствующее гнездо на ИГИ OPTIMIZER Smart. Проследите за тем, чтобы концы разъемов электродов вставлялись на некотором расстоянии от насадок соответствующих электродов. Затяните установочные винты стерильным универсальным ключом № 2, входящим в комплект ИГИ OPTIMIZER Smart. Проверните универсальный ключ по часовой стрелке до отчетливого щелчка, означающего достижение максимального крутящего момента на установочном винте. Осторожно приложите усилие к эластичной муфте каждого электрода, чтобы убедиться в надежной их фиксации в гнездах. Наконец, затяните установочные винты, фиксирующие контакт между кольцами разъемов и соответствующими частями клеммной колодки.

При замене ИГИ OPTIMIZER Smart обязательно осмотрите изоляцию на предмет повреждений. В это время необходимо при помощи ПСА оценить полные сопротивления и пороги чувствительности.

В случае экплантации ИГИ OPTIMIZER Smart без замены остающиеся имплантированными электроды после их отсоединения от ИГИ необходимо закрыть колпачками.

Все эксплантированные ИГИ OPTIMIZER Smart необходимо возвращать компании Impulse Dynamics для тестирования и анализа с целью получения ценной информации о возможности повышения качества и надежности устройства.

Предупреждение. Не сжигайте ИГИ OPTIMIZER SMART. Перед кремацией умершего пациента необходимо эксплантировать имплантированное ему ИГИ.

Предупреждение. Имплантируемые части не подлежат повторному использованию, если ранее они имплантировались другому пациенту.

9. ИГИ OPTIMIZER SMART: ФУНКЦИИ И ПАРАМЕТРЫ ПРОГРАММИРОВАНИЯ

9.1 Рабочие режимы

В имплантируемом ИГИ OPTIMIZER Smart предусмотрены три режима работы:

- Standby (Режим ожидания) (OOO): прибор в режиме ожидания не регистрирует никаких событий, не посылает сигналов МСС.
- Active (Активный) ODO-LS-CCM: устройство считывает предсердные, желудочковые и локальные события, способно передавать сигналы МСС.
- Active (Активный) OVO-LS-CCM: устройство считывает желудочковые и локальные события, способно передавать сигналы МСС без необходимости обнаружения предсердных событий.

9.2 Состояние CCM Off (МСС выключены)

В определенных условиях, которые перечислены ниже, ИГИ OPTIMIZER Smart переходит в особое состояние «Off» (Выключен):

- **Permanent Off (Постоянно выключен):** в этом состоянии ИГИ OPTIMIZER Smart не передает сигналы МСС, но считывает и классифицирует сердечные события. Устройство можно вывести из этого состояния только при помощи приложения программатора OMNI Smart, перепрограммировав ИГИ OPTIMIZER Smart под надзором врача. Пациент или врач могут переводить ИГИ OPTIMIZER Smart в режим **Permanent Off (Постоянно выключен)**, поместив на место его имплантации магнит и удерживая этот магнит в непосредственной близости от устройства на протяжении минимум двух сердцебиений (2-3 секунды).

Примечание. Состояние **Permanent Off (Постоянно выключен)** сохраняется даже после удаления магнита от места имплантации.

- **DOWN (Пониженный):** в этом состоянии ИГИ OPTIMIZER Smart не передает сигналы МСС и не считывает сердечные события. Выход из этого состояния возможен только путем сброса ИГИ OPTIMIZER Smart под надзором врача при помощи приложения программатора OMNI Smart. В маловероятном случае сбоев в работе логических схем системы ИГИ OPTIMIZER Smart автоматически переходит в режим «**DOWN**» (**Пониженный**).

9.3 Считывание A/V (В предсердии/ желудочках)

С помощью электродов, имплантированных в сердце, ИГИ OPTIMIZER Smart может обнаруживать, считывать и анализировать активность в форме электрических сигналов, генерируемых сердцем, например, явления электрической деполяризации, возникающие в сердечном цикле. Электрические схемы контроллера и генерирования сигналов ИГИ OPTIMIZER Smart запрограммированы на прием сигналов, обнаруживаемых электродами и считывающими электрическими схемами, и анализ характеристик обнаруженных сигналов (в том числе, например, интенсивности и синхронизации), а также определение необходимости инициации передачи сигналов МСС или отсутствия таковой, и времени подачи сигнала МСС.

Примечание. Настройки предсердных (A) параметров действуют только если ИГИ OPTIMIZER Smart находится в режиме Active ODO-LS-CCM.

9.3.1 Электроды считывания A/V

Правые сердечные события определяются через два электрода считывания:

- **Электрод A:** электрод располагается в правом предсердии (A).
- **Электрод V:** электрод располагается в правом желудочке (V).

9.3.2 Параметры считывания A/V

Полярность и чувствительность A и V – это параметры, определяющие способ считывания правых сердечных событий.

- **Чувствительность:** с помощью приложения программатора OMNI Smart для чувствительности в предсердии может устанавливаться любое из 13 значений от 0,1 мВ до 5,0 мВ, чувствительность в желудочке – на любое из 18 значений от 0,1 мВ до 10,0 мВ.

Примечание. В случае установки ИГИ OPTIMIZER Smart в режим Active OVO-LS-CCM минимально допустимое значение чувствительности в желудочке равно 1,0 мВ.

- **Полярность:** для конфигурирования чувствительности A и V в ИГИ OPTIMIZER Smart предусмотрены следующие параметры:
 - **Bipolar (биполярный):** измеряется сигнал между «наконечником» (дистальным электродом) и «кольцом» (проксимальным электродом) биполярного электрода.
 - **Unipolar (униполярный)** измеряется сигнал между «наконечником» (дистальным электродом) и корпусом ИГИ OPTIMIZER Smart.

9.3.3 Рефрактерный период

Рефрактерный период – это временной интервал, в течение которого ИГИ OPTIMIZER Smart не обнаруживает входных событий. Рефрактерный период применим к измерению правых сердечных событий:

- **Рефрактерный период:** сигналы, принимаемые в течение этого периода после предсердного или желудочкового события, не регистрируются в качестве предсердных или желудочковых событий. Приложение программатора OMNI Smart позволяет устанавливать рефрактерный период A/V со значением от 148 мс до 453 мс с шагом 8 мс.

9.4 Параметры передачи МСС

В имплантируемом генераторе импульсов OPTIMIZER Smart предусмотрены три программируемых режима передачи сигналов МСС:

- **CCM OFF (МСС ВЫКЛЮЧЕНЫ):** передача сигналов МСС отключена.
- **Timed (по времени):** устройство программируется для генерирования сигналов МСС в течение временного периода от Start Time (Время начала) (по умолчанию: 0:00) до End Time (Время окончания) (по умолчанию: 23:59) длительностью ON Time (Время действия) (по умолчанию: 1 ч.), с паузой, длящейся OFF Time (Время паузы) (по умолчанию: 2 ч. 25 м.). Настройка по умолчанию для терапии МСС – 7 часов в день.

Примечание. Фаза ON (Вкл.) начинается после каждой зарядки. Таймер вернет устройство в нормальный режим в следующую полночь.

- **Continuous (Непрерывно):** непрерывная передача сигналов МСС (только с целью тестирования).

9.5 Передача сигналов МСС

В этом разделе описана передача устройством ИГИ OPTIMIZER Smart сердцу сигналов МСС.

9.5.1 Каналы

Сигналы МСС могут передаваться по одному из следующих каналов или их сочетанию:

- Электрод V (желудочковый)
- Электрод LS (локальное измерение)

9.5.2 Параметры сигналов МСС

Сигнал МСС представляет собой программируемую серию импульсов, каждая из которых имеет две фазы противоположной полярности и программируемую длительность.

- **Number of Pulses (Число импульсов):** приложение программатора OMNI Smart позволяет устанавливать число импульсов равным 1, 2 или 3.
- **Задержка:** передача сигналов МСС синхронизируется с обнаружением локальной электрической активности. Параметр задержки (предэкстрасистолический интервал) – временной интервал между передним фронтом запускающего события (импульса) локального измерения и передачей серии импульсов МСС. Приложение программатора OMNI Smart позволяет устанавливать значения параметра задержки от 3 мс до 140 мс с шагом 1 мс.

Примечание. В случае установки ИГИ OPTIMIZER Smart в режим Active OVO-LS-CCM максимально допустимое значение этого параметра равно 45 мс.

- **Amplitude (Амплитуда):** это исходное напряжение сигнала МСС. Приложение программатора OMNI Smart позволяет устанавливать значения амплитуды от 4,0 В до 7,5 В с шагом 0,5 В.
- **Phase Duration (Длительность фазы):** длительность фазы импульсов, составляющих сигнал МСС, можно запрограммировать с помощью приложения программатора OMNI Smart, задав одно из 4 возможных значений от 5,14 мс до 6,60 мс. Длительность обеих фаз автоматически устанавливается на одно и то же значение.
- **Phase Polarity (Полярность фазы):** полярность фазы импульсов, составляющих сигнал МСС, можно запрограммировать с помощью приложения программатора OMNI Smart как «Positive» (Положительная) или «Negative» (Отрицательная). Если для полярности фазы PHASE 1 установлено одно из двух значений, для полярности PHASE 2 автоматически устанавливается противоположное значение.

9.5.3 Balancing Phase (Уравновешивающая фаза)

Передача каждой последовательности импульсов МСС завершается фазой Balancing Phase (Уравновешивающая фаза), устраняющей остаточную поляризацию на границе электрод/ткань. Уравновешивание завершается коротким замыканием на 40 мс каналов передачи сигналов МСС.

9.5.4 Взаимодействие параметров

Для исключения ошибочных обнаружений событий сигнал МСС должен подаваться полностью в течение правого предсердного и правого желудочкового рефрактерных периодов. Перед окончанием этих рефрактерных периодов активируется длительное – на 86 мс – шумовое окно для обнаружения внешних помех. Следовательно, передача сигналов МСС должна завершаться до открытия шумового окна. Это делается со следующим ограничением:

- Сумма значений параметров *Alert Start* (Запуск срабатывания), *Alert Width* (Ширина срабатывания), *CCM Delay* (Задержка МСС) и *CCM Train Total Duration* (Общая длительность серии МСС) должна быть меньше меньшего из следующих двух значений: правый предсердный рефрактерный период, правый желудочковый рефрактерный период минус 86 мс.

Если для передачи сигналов МСС используется канал V, уравнивающая фаза также должна быть завершена до запуска шумового окна. Это может быть гарантировано следующим ограничением:

- Если для передачи сигналов МСС используется канал V, сумма значений параметров *Alert Start* (Запуск срабатывания), *Alert Width* (Ширина срабатывания), *CCM Delay* (Задержка МСС), *CCM Train Total Duration* (Общая длительность серии МСС) и *Balancing Phase* (Уравнивающая фаза) (40 мс) должна быть меньше меньшего из следующих двух значений: правый предсердный рефрактерный период, правый желудочковый рефрактерный период минус 86 мс.

Время *Alert Start* (Запуск срабатывания) относится к правому желудочковому событию. Таким образом, если значение *Alert Start* отрицательно, а событие локального измерения обнаружено в атриовентрикулярном интервале AV interval, должно произойти правое желудочковое событие, и это событие должно быть обнаружено до того, как устройство сможет определить, произошло ли это событие в окне срабатывания. Это означает, что ИГИ OPTIMIZER Smart не смог передать сигнал МСС до возникновения правого желудочкового события. Это подвергается следующему ограничению:

- Сумма значений *Alert Start* и *CCM Delay* должна быть больше или равна 3 мс

9.6 Параметры подавления МСС

Анализируя последовательность считанных сердечных событий по их последовательности в временном порядке, ИГИ OPTIMIZER Smart «принимает решение» по каждому элементу сердечной деятельности о необходимости передачи сигналов МСС.

9.6.1 Число сердечных сокращений для подавления МСС

В течение периода подавления передачи сигналов МСС можно задать число сердечных сокращений, на протяжении которых передача сигналов МСС будет подавляться после исходного события подавления. Приложение программатора OMNI Smart позволяет устанавливать полное число подавленных сердечных сокращений на любое значение от 1 до 16. Это означает возможность подавления от нуля до 15 сердцебиений дополнительно к исходному событию подавления.

Следует отметить, что это число подавленных циклов связано с текущим событием, приводящим к подавлению сигнала – т.е., новое условие подавления,

возникающее в период уже действующего подавления передачи сигнала, запускает новый период подавления.

9.6.2 Условия, вызывающие подавление

Следующие события обнаруживаются ИГИ OPTIMIZER Smart, пребывающим в состоянии **Active (Активно)**. Кроме того, эти события включаются в набор статистических данных как события передачи маркеров. Когда **включена** передача последовательности сигналов МСС, эти события подавляют ее.

- **Short AV (Краткие AV):** интервалы между предсердными и желудочковыми событиями рассматриваются как «Краткие AV», если они меньше установленного предела. Приложение программатора OMNI Smart позволяет установить пороговое значение «Краткие AV» равным одному из 49 возможных значений от 23 см до 398 мс. Передача сигналов МСС *непрерывно подавляется* в случае обнаружения условия «Краткие AV».

Примечание. Этот параметр действует только если ИГИ OPTIMIZER Smart пребывает в режиме Active ODO-LS-CCM.

- **Long AV (Длинные AV):** интервалы между предсердными и желудочковыми событиями рассматриваются как «Длинные AV», если они превышают установленный предел. Приложение программатора OMNI Smart позволяет установить пороговое значение «Длинные AV» равным одному из 49 возможных значений от 23 см до 398 мс. Передача сигналов МСС *непрерывно подавляется* в случае обнаружения условия «Длинные AV».

Примечание. Этот параметр действует только если ИГИ OPTIMIZER Smart пребывает в режиме Active ODO-LS-CCM.

- **Atrial Tachycardia (Предсердная тахикардия):** любой предсердный ритм, превышающий определенный порог, рассматривается как предсердная тахикардия. Приложение программатора OMNI Smart позволяет установить порог предсердной тахикардии на одно из 51 возможных значений, равных от 62 ударов в минуту до 179 ударов в минуту. Передача сигналов МСС *непрерывно подавляется* в случае обнаружения предсердной тахикардии.

Примечание. Этот параметр действует только если ИГИ OPTIMIZER Smart пребывает в режиме Active ODO-LS-CCM.

- **Premature Ventricular Contractions (PVC) (Преждевременное сокращение желудочков):** измеренное событие правого желудочка рассматривается как «PVC», если ему предшествовало другое событие правого желудочка, и между этими двумя событиями не возникло предсердное событие. Передача сигналов МСС *непрерывно подавляется* в случае обнаружения «PVC».

Примечание. Этот параметр действует только если ИГИ OPTIMIZER Smart пребывает в режиме Active ODO-LS-CCM.

- **LS Out of Alert (Местное измерение вне условий срабатывания):** событие местного измерения, обнаруженное после Local Sense Alert Window (Окно срабатывания местного измерения) инициирует условие LS Out of Alert. Окно срабатывания местного измерения – это временной интервал, в течение которого передний фронт действительных событий LS (местного измерения) инициирует передачу сигнала МСС. Программирование этого условия см. в разделе 9.8.1.

- **Ventricular Tachycardia (VT) (Желудочковая тахикардия):** любой желудочковый ритм, превышающий определенный порог, рассматривается как желудочковая тахикардия. Приложение программатора OMNI Smart позволяет установить порог желудочковой тахикардии на одно из 19 возможных значений, равных от 62 ударов в минуту до 110 ударов в минуту. Передача сигналов МСС *непрерывно подавляется* в случае обнаружения желудочковой тахикардии.

Примечание. Этот параметр действует только если ИГИ OPTIMIZER Smart пребывает в режиме Active OVO-LS-CCM.

- **Atrial and ventricular noise (Предсердные и желудочковые шумы):** несмотря на существование множества методов обнаружения и фильтрации шумовых сигналов, реализованных в ИГИ OPTIMIZER Smart, шум от мощных источников электромагнитных полей (например, от портативных телефонов, радиопередатчиков и т.п.), а также от физиологических явлений (например, миопотенциалов и т.п.) могут создавать помехи кардиальным событиям.

Любые сигналы повышенной частоты (выше 11,6 Гц) обнаруживаемые в предсердном или желудочковом канале, оцениваются ИГИ OPTIMIZER Smart как наличие шумов, вследствие чего устанавливается состояние предсердно-желудочкового (A/V) шума. Передача сигналов МСС *непрерывно подавляется* в случае обнаружения предсердного или желудочкового шума.

9.7 Local Sensing (Местное измерение)

Местная электрическая активность желудочкового миокарда обнаруживается по электроду местного измерения (LS). Чувствительность канала LS можно устанавливать с помощью приложения программатора OMNI Smart на одно из 18 значений от 0,1 мВ до 10,0 мВ.

Примечание. В случае установки ИГИ OPTIMIZER Smart в режим Active OVO-LS-CCM минимально допустимое значение этого параметра равно 1,0 мВ.

9.8 Включение МСС по событиям местного измерения

Передача последовательностей сигналов МСС синхронизируется с собственной электрической активностью миокарда вблизи электрода местного измерения (LS). Канал LS настраивается для считывания электрической активности небольшой локализованной области сердца (возле места крепления электрода местного измерения). В ответ на такую считанную активность ИГИ OPTIMIZER Smart оценивает электрический сигнал миокарда для определения его соответствия критериям, заданным набором значений параметров местного измерения, запрограммированным на данном устройстве. Если критерии соблюдены, устройство передает стимулирующие сигналы МСС. Синхронизация сигнала, поступившего по каналу LS в пределах сердечного цикла, особенно в отношении положения зубца R, является основным критерием классификации ИГИ OPTIMIZER Smart этого цикла как нормального или аномального. Сигналы МСС *не передаются* во время циклов, классифицированных как аномальные.

С учетом того, что передача сигнала МСС не запрещается при обнаружении события местного измерения, не совпадающего с окном срабатывания, ИГИ OPTIMIZER Smart может передавать импульсы МСС при тысячах биений сердца на протяжении дня. Например, он может передавать сигналы МСС для нескольких тысяч сердцебиений из 50 000 последовательных биений.

9.8.1 Окно срабатывания местных измерений

Когда внутренняя логика устройства обнаруживает события желудочка, соответствующие сердечным циклам, не классифицированным как аномальные из-за шума, предсердной тахикардии или PVC (преждевременного сокращения желудочков), открывается окно срабатывания местных измерений. Окно срабатывания может располагаться в интервале AV (предсердно-желудочковом), VA (желудочково-предсердном) или частично в каждом из двух.

Первое событие, обнаруженное в этом окне, запускает передачу сигнала МСС.

Действительные события местных измерений, обнаруженные вне окна срабатывания, рассматриваются как PVC (преждевременное сокращение желудочков) и подавляют передачу сигналов МСС на программируемое число циклов. Подавление событий местного измерения может обнаруживаться даже между событием срабатывания местного измерения и генерированием соответствующего сигнала МСС, который в данной ситуации не будет передан по назначению.

Окно срабатывания местного измерения – это временной интервал, в течение которого передний фронт действительных событий LS (местного измерения) инициирует передачу сигнала МСС.

Положение этого окна во времени определяется двумя программируемыми параметрами:

- **Alert Start (Запуск срабатывания):** начинается с событием правого желудочка. Приложение программатора OMNI Smart позволяет устанавливать значения этого параметра от -100 мс до 100 мс с шагом 2 мс. Следует иметь в виду, что если это значение отрицательно, окно срабатывания начинается внутри интервала AV.
- **Alert Width (Ширина срабатывания):** эквивалентно длительности окна срабатывания. Приложение программатора OMNI Smart позволяет устанавливать значения этого параметра от 1 мс до 40 мс с шагом 1 мс. Если сумма параметров «Запуск срабатывания» и «Ширина срабатывания» отрицательна, **окно срабатывания заканчивается внутри интервала AV (предсердно-желудочкового).**

Примечание. В случае установки ИГИ OPTIMIZER Smart в режим Active OVO-LS-CCM максимально допустимое значение этого параметра равно 30 мс.

Передний фронт первого события, обнаруженного внутри этого окна, используется для запуска передачи сигнала МСС. После обнаружения события окно срабатывания локального события немедленно закрывается. Любые местные события, обнаруженные после закрытия окна, рассматриваются как возникшие вне окна срабатывания и приводят к установке состояния **LS Out of Alert (Местное измерение вне условий срабатывания).**

Если событие местного измерения обнаруживается вне окна срабатывания, передача сигналов МСС *всегда подавляется.*

9.8.2 Рефрактерные периоды местных измерений

За исключением событий, происходящих в течение рефрактерных периодов местных измерений, любое событие, обнаруженное через канал LS, рассматривается как действительное событие местного измерения.

Рефрактерные периоды местных измерений включают:

- **Рефрактерный период Pre A (пред-предсердный):** заканчивается с предсердным событием. Приложение программатора OMNI Smart позволяет устанавливать значения этого параметра от 0 мс до 55 мс с шагом 5 мс.
Примечание. Этот параметр действует только если ИГИ OPTIMIZER Smart пребывает в режиме Active ODO-LS-CCM.
- **Рефрактерный период Post A (после-предсердный):** начинается с предсердного события. Приложение программатора OMNI Smart позволяет устанавливать значения этого параметра от 0 мс до 55 мс с шагом 5 мс.
Примечание. Этот параметр действует только если ИГИ OPTIMIZER Smart пребывает в режиме Active ODO-LS-CCM.
- **Рефрактерный период Pre V (пред-желудочковый):** заканчивается желудочковым событием. Приложение программатора OMNI Smart позволяет устанавливать значения этого параметра от 0 мс до 55 мс с шагом 5 мс.
- **Рефрактерный период Post V (после-желудочковый):** начинается с желудочкового события. Приложение программатора OMNI Smart позволяет устанавливать значения этого параметра от 0 мс до 39 мс с шагом 1 мс.
- **Рефрактерный период Post LS (после местного измерения):** начинается с действительного события LS (местного измерения). Приложение программатора OMNI Smart позволяет установить для длительности этого периода одно из 56 возможных значений, равных от 15 мс до 250 мс.
- **Рефрактерный период Post CCM (после сигнала МСС):** начинается с запуска последовательности сигнала МСС и заканчивается с окончанием рефрактерного периода Right V (правый желудочковый).

9.8.3 Замечания

Если пред- и после-желудочковые рефрактерные периоды местных измерений располагаются внутри окна срабатывания местных измерений, (т.е., если запуск отрицательный, а установка ширины длительнее после-желудочного рефрактерного периода), только события местных измерений, возникающие внутри окна срабатывания и вне рефрактерных периодов желудочковых местных измерений, инициируют передачу сигналов CCM.

Если событие местного измерения обнаруживается после закрытия окна и перед передачей последовательности сигналов МСС, это новое событие рассматривается как произошедшее вне окна срабатывания, и передача сигналов МСС подавляется.

В активном режиме ODO-LS-CCM окно срабатывания локального события не может запускаться до этого предсердного события. Поэтому, если запуск происходит перед окончанием после-предсердного рефрактерного периода (запуск отрицателен, а интервал AV (предсердно-желудочковый) минус после-предсердный рефрактерный период меньше абсолютного значения запуска), окно срабатывания местных измерений будет запущено в конце после-предсердного рефрактерного периода.

9.8.4 Взаимодействие параметров

Сигналы местных измерений игнорируются в течение рефрактерных периодов местных измерений. Поэтому приложение программатора OMNI Smart не разрешит запуск или закрытие окна срабатывания внутри пред- или после-желудочкового рефрактерного периода.

10. ГАРАНТИЯ И ОБСЛУЖИВАНИЕ

В экстренных случаях можно обращаться к Impulse Dynamics за профессиональной технической помощью круглосуточно. В случае каких-либо затруднений обращайтесь к местному представителю компании Impulse Dynamics.

10.1 Информация об ограниченной гарантии

Компания Impulse Dynamics гарантирует, что все ИГИ (вместе с программно-аппаратным и программным обеспечением) не будут иметь дефектов изготовления и материалов в течение 24 месяцев после первичной имплантации ИГИ, если действующим законодательством не установлен более продолжительный срок («Гарантийный срок»).

Если окажется, что какой-либо ИГИ или его часть имеет дефекты изготовления либо материалов или же не соответствует надлежащим техническим требованиям, компания Impulse Dynamics должна заменить неисправные либо не соответствующие требованиям имплантируемые компоненты или отремонтировать либо заменить неисправные либо не соответствующие требованиям не имплантируемые компоненты. Гарантийный срок на замененные либо отремонтированные ИГИ должен быть равным неиспользованной части первоначального гарантийного срока либо девяти месяцам (большему из этих двух значений).

Согласно условиям этой гарантии, компания Impulse Dynamics не может нести ответственность, если испытания и анализы показали отсутствие неисправности или несоответствия ИГИ, или же таковые неисправность или несоответствие стали результатом ненадлежащего использования, небрежности, ненадлежащих имплантации или наблюдения, самовольных попыток ремонта пользователем или следствием несчастного случая, пожара, поражения молнией или иных бедствий.

10.2 Обязательная зарядка аккумулятора

Оптимальные характеристики аккумулятора ИГИ OPTIMIZER Smart достигаются при условии еженедельной полной зарядки. При том, что редкие нарушения недельного цикла зарядки неопасны, регулярная еженедельная зарядка необходима для предотвращения ухудшения качества аккумулятора и значительного сокращения его срока эксплуатации.

ПРИЛОЖЕНИЕ I

Для удобства пользователя ниже приведен краткий перечень характеристик ИГИ OPTIMIZER Smart. Некоторые из этих данных представлены в руководстве в текстовой форме.

Физические характеристики

Модель	ИГИ OPTIMIZER Smart
Высота (мм)	69,4 ± 2,0
Ширина (мм)	47,5 ± 0,5
Толщина (мм)	11,5 ± 0,5
Объем (см ³)	30,5 ± 0,5
Масса (г)	46 ± 3,0
Площадь открытой металлической поверхности (см ²)	58,1
Рентгеноконтрастная идентификационная метка	ID OS y ¹
Материалы, соприкасающиеся с человеческими тканями	Титан Эпоксидная смола Силиконовый каучук
Разъемы электродов	3,2 мм; IS-1/VS-1
¹ Обозначение изготовителя – Impulse Dynamics; идентификационный код модели OPTIMIZER – «OS»; y соответствует коду года: А – 2015, В – 2016, С – 2017, D – 2018 и т.д.	

Аккумулятор

Модель и тип согласно МЭК)	QL02001, заряжаемый
Изготовитель	Quallion
Тип	Ионно-литиевый
Индикатор низкого заряда аккумулятора	3,3 В
Срок эксплуатации аккумулятора до замены	6 лет
Максимальный срок эксплуатации	15 лет ¹
Примерная емкость до срабатывания индикатора низкого заряда	200 мАч

¹ Замена ИГИ показана в случае, если он более не сможет поддерживать терапевтическую МСС при плановой еженедельной зарядке.

Потребление тока

Режим	Ток
ООО	Менее 40 мкА
ODO-LS – CCM OFF (MCC выкл.)	Менее 45 мкА
ODO-LS – CCM ON (MCC вкл.)	Менее 1200 мкА ¹

¹Потребление тока устройством ИГИ OPTIMIZER Smart в большой мере зависит от мощности сигналов серий импульсов MCC.

Безопасный режим

Режим	Описание
Режим DOWN (Пониженный)	Когда в устройстве возникают условия, которые можно считать результатом неисправности схем или программного обеспечения, оно переходит в режим DOWN (Пониженный). В этом режиме устройство полностью бездействует: не посылает сигналов MCC, не регистрирует кардиальных событий. Для вывода устройства из этого режима необходимо выполнить его сброс под наблюдением врача.

Программируемые параметры

РАБОЧИЕ РЕЖИМЫ

Режим	Характеристики
ООО	Режим ожидания: события не считываются, серии импульсов MCC не передаются
ODO-LS-CCM	Активный режим, в котором устройство считывает предсердные, желудочковые события и события местных измерений, способно передавать сигналы MCC.
OVO-LS-CCM	Активный режим, в котором устройство считывает желудочковые события и события местных измерений, способно передавать сигналы MCC без необходимости обнаружения предсердных событий.

ПАРАМЕТРЫ СЧИТЫВАНИЯ A/V (предсердных и желудочковых событий)

Наименование параметра	Значения
Чувствительность предсердного усилителя считывания	13 возможных значений от 0,1 мВ до 5,0 мВ ¹
Чувствительность желудочкового усилителя считывания	18 возможных значений от 0,1 мВ до 10,0 мВ
Полярность предсердного измерения ¹	Монополярное, Биполярное
Полярность желудочкового измерения	Монополярное, Биполярное
Предсердный рефрактерный период ¹	От 148 мс до 453 мс с шагом в 8 мс
Желудочковый рефрактерный период	От 148 мс до 453 мс с шагом в 8 мс

¹: Этот параметр действует только если ИГИ OPTIMIZER Smart находится в режиме Active ODO-LS-CCM.

ПАРАМЕТРЫ СЕРИЙ МСС

Наименование параметра	Значения	
Режим МСС	ССМ OFF (МСС ВЫКЛ.)	Отсутствие серий импульсов
	По времени	Как определено значениями параметров, запрограммированных на вкладке ССМ Scheduling (Планирование МСС).
	Непрерывно	Серия импульсов разрешена на протяжении дня.
Число импульсов	1, 2 или 3	
Задержка серий МСС	От 3 мс до 140 мс с шагом 1 мс	
Амплитуда импульса МСС	От 4,0 В до 7,5 В с шагом 0,5 В	
Каналы передачи МСС	LS (местных измерений) и/или V (желудочковый)	
Длительность фазы 1	4 возможных значения от 5,14 мс до 6,60 мс.	
Полярность фазы 1	«Положительная» или «Отрицательная».	

ПАРАМЕТРЫ ПОДАВЛЕНИЯ МСС

Наименование параметра	Значения
Счет	От 1 до 16 с шагом 1
Краткие AV ¹	49 возможных значений от 23 мс до 398 мс.
Длинные AV ¹	49 возможных значений от 23 мс до 398 мс.
Ритм предсердной тахикардии ¹	51 возможное значение от 62 ударов в минуту до 179 ударов в минуту.
Ритм желудочковой тахикардии ²	19 возможное значение от 62 ударов в минуту до 110 ударов в минуту.

¹: Этот параметр действует только если ИГИ OPTIMIZER Smart находится в режиме Active ODO-LS-CCM.

²: Этот параметр действует только если ИГИ OPTIMIZER Smart находится в режиме Active OVO-LS-CCM.

ПАРАМЕТР МЕСТНЫХ ИЗМЕРЕНИЙ

Наименование параметра	Значения
Чувствительность местных измерений	18 возможных значений от 0,1 мВ до 10,0 мВ
Запуск местных измерений	От -100 мс до 100 мс с шагом 2 мс
Установка ширины местных измерений	От 1 мс до 40 мс с шагом 1 мс
Пред-предсердный рефрактерный период местных измерений ¹	От 0 мс до 55 мс с шагом 5 мс
После-предсердный рефрактерный период местных измерений ¹	От 0 мс до 55 мс с шагом 5 мс
Пред-желудочковый рефрактерный период местных измерений	От 0 мс до 55 мс с шагом 5 мс
После-желудочковый рефрактерный период местных измерений	От 0 мс до 39 мс с шагом 1 мс

ПАРАМЕТР МЕСТНЫХ ИЗМЕРЕНИЙ

Рефрактерный период после местных измерений	От 15 до 25 мс с шагом 1 мс и от 25 до 250 мс с шагом 5 мс
---	--

¹: Этот параметр действует только если ИГИ OPTIMIZER Smart находится в режиме Active ODO-LS-CCM.

Заводские настройки

ПАРАМЕТРЫ, СВЯЗАННЫЕ С ИЗМЕРЕНИЯМИ В ПРАВЫХ ОТДЕЛАХ СЕРДЦА

Режим	ООО
Чувствительность предсердного усилителя считывания	1,3 мВ
Чувствительность желудочкового усилителя считывания	2,0 мВ
Полярность желудочкового измерения	Биполярная
Полярность предсердного измерения	Биполярная
Желудочковый рефрактерный период	250 мс
После-желудочковый предсердный рефрактерный период	250 мс

АКТИВИРОВАНИЕ СЕРИЙ ИМПУЛЬСОВ МСС

Включение серий импульсов МСС	ВЫКЛ.
-------------------------------	-------

СИНХРОНИЗАЦИЯ СЕРИЙ ИМПУЛЬСОВ МСС

Число импульсов	2
Задержка серий	35 мс
Длительность фазы 1	5,14 мс
Длительность фазы 2	5,14 мс
Полярность фазы 1	Положительная
Полярность фазы 2	Отрицательная
Амплитуда импульса МСС	7,5 В
Канал передачи сигналов МСС	LS (местных измерений), V (желудочковый)
Интервал	0 мс

АЛГОРИТМ ПОДАВЛЕНИЯ МСС

Счет подавления МСС	2 сердцебиения
Короткая AV задержка	70 мс
Длинная AV задержка	398 мс
Ритм предсердной тахикардии	154 уд./мин.

ПРОГРАММИРУЕМЫЕ ПАРАМЕТРЫ КАНАЛА LS (МЕСТНЫХ ИЗМЕРЕНИЙ)

LS Sensitivity (Чувствительность LS)	2,0 мВ
LS Alert Window Start (Запуск окна срабатывания LS)	-10 мс
LS Alert Window Width (Ширина окна срабатывания LS)	30 мс
LS Pre-Atrial LS Refractory Period (Рефрактерный период перед предсердным LS)	5 мс
LS Post-Atrial LS Refractory Period (Рефрактерный период после предсердного LS)	5 мс
LS Pre-Ventricular LS Refractory Period (Рефрактерный период перед желудочковым LS)	0 мс
LS Post-Ventricular LS Refractory Period (Рефрактерный период после желудочкового LS)	0 мс
LS Post-LS Refractory Period (Рефрактерный период после LS)	20 мс

ПАРАМЕТРЫ ГРАФИКА МСС

Start time (Время запуска)	00:00
End time (Время останова)	23:59
On Time (Время включения)	01:00
Off Time (Время выключения)	02:25

ПАРАМЕТРЫ АВАРИЙНОЙ СИГНАЛИЗАЦИИ ЗАРЯДНОГО УСТРОЙСТВА

Minimum Target % for CCM Delivery (Минимальное целевое процентное соотношение передачи МСС)	30%
Maximum Lead Displacement (Максимальное смещение электродов)	20%

Аварийное программирование

ПАРАМЕТРЫ, СВЯЗАННЫЕ С ИЗМЕРЕНИЯМИ В ПРАВЫХ ОТДЕЛАХ СЕРДЦА

Режим	000
Чувствительность предсердного усилителя считывания	1,3 мВ
Чувствительность желудочкового усилителя считывания	2,0 мВ
Полярность желудочкового измерения	Биполярная
Полярность предсердного измерения	Биполярная
Желудочковый рефрактерный период	250 мс
После-желудочковый предсердный рефрактерный период	250 мс

АКТИВИРОВАНИЕ СЕРИЙ ИМПУЛЬСОВ МСС

Включение серий импульсов МСС	ВЫКЛ.
-------------------------------	-------

СИНХРОНИЗАЦИЯ СЕРИЙ ИМПУЛЬСОВ МСС

Число импульсов	2
Задержка серий	35 мс
Длительность фазы 1	5,14 мс
Длительность фазы 2	5,14 мс
Полярность фазы 1	Положительная
Полярность фазы 2	Отрицательная
Амплитуда импульса МСС	7,5 В
Канал передачи сигналов МСС	LS (местных измерений), V (желудочковый)
Интервал	0 мс

АЛГОРИТМ ПОДАВЛЕНИЯ МСС

Программируемые параметры подавления передачи сигналов МСС	
Счет подавления МСС	2 сердцебиения
Short AV Delay (Короткая AV задержка)	70 мс
Long AV Delay (Длинная AV задержка)	398 мс
Atrial tachycardia rate (Ритм предсердной тахикардии)	154 уд./мин.

ПРОГРАММИРУЕМЫЕ ПАРАМЕТРЫ КАНАЛА LS (МЕСТНЫХ ИЗМЕРЕНИЙ)

LS Sensitivity (Чувствительность LS)	2,0 мВ
LS Alert Window Start (Запуск окна срабатывания LS)	-10 мс
LS Alert Window Width (Ширина окна срабатывания LS)	30 мс
LS Pre-Atrial LS Refractory Period (Рефрактерный период перед предсердным LS)	5 мс
LS Post-Atrial LS Refractory Period (Рефрактерный период после предсердного LS)	5 мс
LS Pre-Ventricular LS Refractory Period (Рефрактерный период перед желудочковым LS)	0 мс
LS Post-Ventricular LS Refractory Period (Рефрактерный период после желудочкового LS)	0 мс
LS Post-LS Refractory Period (Рефрактерный период после LS)	20 мс

ПАРАМЕТРЫ ГРАФИКА МСС

Start time (Время запуска)	00:00
End time (Время останова)	23:59
On Time (Время включения)	01:00
Off Time (Время выключения)	02:25

ПАРАМЕТРЫ АВАРИЙНОЙ СИГНАЛИЗАЦИИ ЗАРЯДНОГО УСТРОЙСТВА

Minimum Target % for CCM Delivery (Минимальное целевое процентное соотношение передачи МСС)	30%
Maximum Lead Displacement (Максимальное смещение электродов)	20%

ПРИЛОЖЕНИЕ II

Обмен данными/телеметрия

Между ИГИ OPTIMIZER Smart и программатором OMNI II (с ПО OMNI Smart)

- **От ИГИ OPTIMIZER Smart к программатору OMNI II (с ПО OMNI Smart):**
 - Фазово-импульсная модуляция: «0» = 180 мкс, «1» = 270 мкс
 - Контур LC на 14,5 кГц, возбуждаемый импульсами
 - 1 цикл на импульс до подавления на 10 %
 - Расход энергии на импульс 0,36 мкДж → 5,14 мВт_{пиковое} на импульс; 1,8 мВт_{среднее}
- **От программатора OMNI II (с ПО OMNI Smart) к ИГИ OPTIMIZER Smart:**
 - Амплитудная модуляция: «0» = нет носителя, «1» = носитель на 305 мкс
 - Частота носителя 23 кГц
 - Мощность: 0,56 Вт_{пиковая}; 0,27 Вт_{средняя}

ПРИЛОЖЕНИЕ III

Процедура испытания взаимодействия двух устройств

Пациентам с сопутствующим устройством (например, ИКД, водителем ритма) необходимы дополнительные испытания в конце процедуры имплантации для обеспечения надлежащего функционирования как ИГИ OPTIMIZER Smart, так и сопутствующего устройства. Процедура испытаний проводится следующим образом:

1. Запрограммируйте ИКД таким образом, чтобы во время испытаний он не проводил противотихикардийную терапию.
2. Активируйте терапию МСС и запрограммируйте окна измерения ИГИ OPTIMIZER Mini для непрерывного проведения терапии МСС при наличии сопутствующего устройства.
3. Несколько раз увеличивайте задержку серий МСС и следите за внутрисердечными электрограммами реального времени (ICD-EGM) для определения максимального допустимого размера задержки серий МСС до момента начала неправильного считывания ИКД импульсов терапии МСС как зубцов R.
4. Задокументируйте максимальную задержку серий МСС.
5. Перепрограммируйте задержку серий МСС, чтобы установить значение предварительного испытания.
6. Задокументируйте перепрограммирование задержки серий МСС с распечаткой параметров настройки ИКД.
7. Перепрограммируйте ИКД, чтобы он смог проводить противотихикардийную терапию.
8. Задокументируйте включение противотихикардийной терапии с распечаткой параметров настройки ИКД.

ПРИЛОЖЕНИЕ IV

А. Резюме текущих клинических данных: FIX-HF-5C

1.0 Дизайн исследования

FIX-HF-5C – это проспективное рандомизированное многоцентровое исследование с «ослеплением» третьих лиц, включающее 160 пациентов. Основные критерии включения в исследование включали фракцию выброса $\geq 25\%$ и $\leq 45\%$, нормальный синусовый ритм, длительность QRS-комплекса < 130 мс и сердечную недостаточность класса III по NYHA либо амбулаторное внутривенное лечение сердечной недостаточности, несмотря на лекарственную терапию в соответствии с руководствами (включая ИКД по показаниям). Основные критерии исключения включали исходный пиковый $VO_2 < 9$ или > 20 мл/мин/кг, госпитализацию из-за сердечной недостаточности в течение 30 дней до вовлечения в исследование, клинически значимую внешнюю эктопию ($> 8\ 900$ преждевременных желудочковых сокращений (ПЖС)/24 часа), PR-интервал > 375 мс и хроническую фибрилляцию предсердий или трепетание предсердий в течение 30 дней вовлечения.

Для всех соответствующих критериям пригодности пациентов была запланирована дата имплантации устройства, которая служила датой начала исследования (ДНИ) для всех пациентов. Пациенты были рандомизированы в пропорции 1:1 для продолжения только оптимальной лекарственной терапии (контрольная группа) или оптимальной лекарственной терапии плюс МСС (группа МСС). Пациентам, рандомизированным в группу МСС, было имплантировано устройство, и дата имплантации была отменена для пациентов, рандомизированных в контрольную группу. Пациенты возвращались в клинику для оценивания через 2 недели, 12 недель и 24 недели. Визиты последующего наблюдения включали 2 теста СРХ, слепую оценку по шкале NYHA, анкету оценки качества жизни MLWHFQ и оценку неблагоприятных явлений (НЯ).

Слепые тесты NYHA и СРХ

Оценка по классификации NYHA проводилась клиническим специалистом центра проведения исследования в «слепом режиме» в соответствии с его/ее стандартной клинической практикой.

Тесты СРХ оценивались независимой ведущей лабораторией с маскированием данных рандомизационного распределения индивидуальных пациентов.

Основная конечная точка эффективности

Основная конечная точка эффективности была определена как изменение пикового уровня VO_2 от исходного за 24 недели между контрольной группой и группой МСС

в соответствии с оценкой центральной лаборатории с маскированием данных. Для анализа основного показателя эффективности была задействована байесовская линейная модель для повторных измерений с целью расчета различий среднего пикового значения VO_2 в группах за 24 недели от исходного уровня с фиксированными 30% заимствования информации (70% уменьшение размерности) из соответствующей разности для групп лечения, наблюдавшейся в подгруппе исследования FIX-HF-5, определенной как фракция выброса $\geq 25\%$.

Дополнительные конечные точки эффективности

Ввиду тестирования нескольких дополнительных гипотез альфа-методом контроля являлся иерархический метод замкнутой формы. Для таких методов анализа, если одностороннее р-значение для дополнительной конечной точки составляло $\leq 0,025$, нулевая гипотеза отвергалась, и тестировалась следующая дополнительная конечная точка. Иерархия тестирования дополнительных конечных точек следующая:

- Опросник Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire
- Классификация NYHA
- Пиковое значение VO_2 с пиковым эквивалентным дыхательным коэффициентом (RER) $\geq 1,05$

Конечные точки безопасности

Основной конечной точкой безопасности являлась пропорциональная часть пациентов, испытывавших связанные с устройством OPTIMIZER или процедурой осложнения в течение 24-недельного периода последующего наблюдения, соответствующие определению Комитета по оценке клинических событий (EAC). Основная конечная точка безопасности оценивалась в сравнении с предварительно заданным плановым показателем 70%, который был получен из нескольких предыдущих исследований, включающих KPT (PMAAs P010012: Contak CD CRT D, P030005: Contak Renewal TR, P030035: St. Jude Frontier, и P010012/S37: Contak Renewal 3AVT; Van Rees, 2011).

Другие конечные точки включали летальные исходы по всем причинам, смерти по сердечно-сосудистым причинам, сложный коэффициент смертей по всем причинам либо госпитализаций по всем причинам, сложный коэффициент смертей по сердечно-сосудистым причинам или госпитализаций, связанных с ухудшением сердечной недостаточности, либо общую частоту неблагоприятных явлений или серьезных неблагоприятных явлений.

2.0 Демографические данные и исходные характеристики

Из 160 соответствующих критериям исследования пациентов 74 были рандомизированы в группу МСС, а 86 были рандомизированы в контрольную группу. В группе МСС 6 пациентов не получили устройство, и 2 пациента умерли

до визита 24 недель (включая 1 пациента, умершего до рандомизации). В контрольной группе 4 пациента умерли, и 3 пациента вышли из исследования до визита 24 недель.

Группы были хорошо сбалансированы в отношении демографических данных и исходных характеристик (*таблица 1*). В целом средний возраст составлял примерно 63 года. Большинство пациентов были белыми мужчинами, а причиной заболевания была преимущественно ишемическая кардиомиопатия, характеристики которой были типичными для современных исследований сердечной недостаточности. Среднее пиковое значение VO_2 на исходном уровне составляло примерно 15 мл/кг/мин, то есть было умеренно пониженным по сравнению с нормальной популяцией. Характеристики проспективно вовлеченных пациентов исследования FIX-HF-5C были сходными с характеристиками подгруппы FIX-HF-5, использованными для байесовского анализа (*таблица 1*).

Таблица 1. Демографические данные и исходные характеристики

	FIX-HF-5C		Подгруппа FIX-HF-5 (25% ≤ фракция выброса ≤ 35%)	
	МСС (N=74)	Контрольная группа (N=86)	МСС (N=117)	Контрольная группа (N=112)
Средний возраст (лет)	63	63	59	60
Мужчина	73%	79%	71%	74%
Белый	74%	71%	75%	72%
Ишемическая сердечная недостаточность	62%	59%	72%	69%
Предв. МИ	49%	59%	67%	59%
Пред. ВР/система ИКД	88%	85%	80%	79%
Диабет	51%	49%	49%	52%
NYHA				
Класс III	87%	91%	93%	87%
Класс IV	14%	9%	7%	13%
Длительность QRS-комплекса (мс)	103	104	99	101
Фракция выброса левого желудочка (%)	33	33	31	32
Конечно-диастолический размер левого желудочка (мм)	58	60	57	56
Пиковое значение VO_2 (мл/кг/мин)	15,5	15,4	14,6	14,8
Длительность нагрузочного теста (минут)	11,4	10,6	11,3	11,7
Тест 6-минутной ходьбы (метров)	317	324	326	324

	FIX-HF-5C		Подгруппа FIX-HF-5 (25% ≤ фракция выброса ≤ 35%)	
	MCC (N=74)	Контрольная группа (N=86)	MCC (N=117)	Контрольная группа (N=112)
Опросник MLWHFQ (общая оценка)	56	57	60	56

Среднее значение или % (n/N)

3.0 Результаты оценки эффективности

а. Основная конечная точка эффективности

Основная конечная точка эффективности была достигнута. Основанная на модели расчетная разность средних пиковых значений VO_2 в 24 недели между группой MCC и контрольной группой составила 0,84 мл/кг/мин с 95% байесовского доверительного интервала (0,12, 1,55) мл/кг/мин. Вероятность, что MCC превышает контрольное значение, составило 0,989, что превысило критерий 0,975, требуемый для статистической значимости основной конечной точки.

Рисунок 1 показывает, что точечная оценка байесовской модели очень схожа с оценкой только исследования FIX-HF-5C. Однако в модель далее включатся высококачественные данные из предыдущего рандомизированного слепого испытания, которые повышают точность оценивания. Если бы исследование FIX-HF-5C было обособленным испытанием, средний доверительный интервал был бы приемлемым. Однако байесовская модель позволяет нам инкорпорировать совокупность клинического опыта, что дает повышенную точность оценки величины эффекта и отображается в виде сужения 95% доверительного интервала с байесовской оценкой.

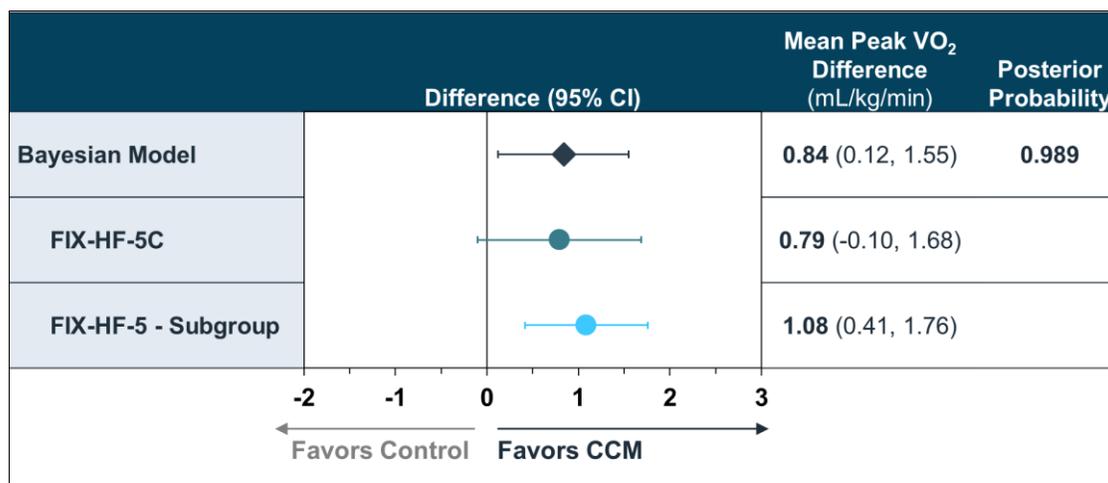


Рисунок 1. Пиковое значение VO_2 по исследованиям

Улучшение пикового значения VO_2 в динамике по времени, с 3 по 6 месяцы (рис. 2). Эффект лечения, который можно увидеть на данном графике, является результатом существенного снижения значения VO_2 в контрольной группе при относительно небольшом снижении значения VO_2 в группе лечения.

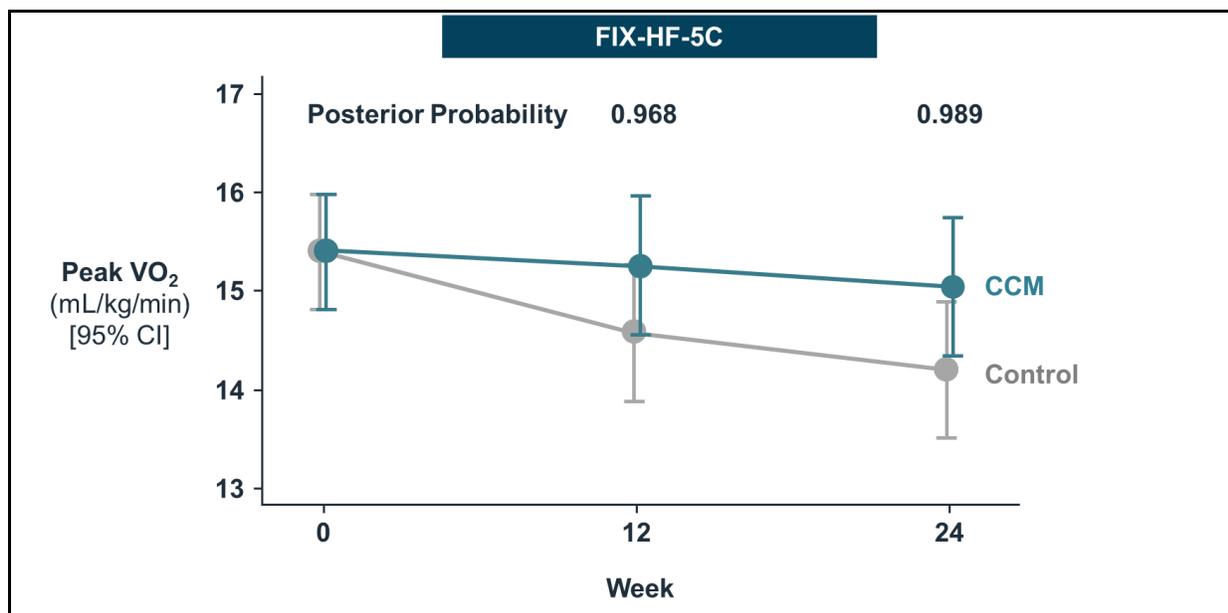


Рисунок 2. Временная динамика эффекта лечения для пикового значения VO_2 (FIX-HF-5C)

Был проведен включающий основную конечную точку эффективности анализ чувствительности, в котором проблема отсутствующих данных решалась с использованием различных механизмов либо модификаций (*Таблица 2*). Метод восстановления данных влиял на результаты, и оценка значения VO_2 колебалась от 0,48 до 0,84 в зависимости от метода. Выводы о более высокой эффективности МСС относительно среднего пикового значения VO_2 совпадали для всех методов анализа чувствительности. Кроме того, первичный анализ достиг статистического уровня значимости с любым заимствованием веса 0,11 или больше (как отмечено выше, значение 0,30 было предварительно задано в плане анализа).

Таблица 2. Эффект лечения для пикового значения VO_2 в исследованиях

Исследование	Популяция	Байесовская оценка VO_2	Байесовская апостериорная вероятность
Основной анализ с заимствованием FIX-HF-5C и FIX-HF-5	Восстановление данных (смерть = 0)	0,836	0,989
	Восстановление данных (смерть = нижнее пиковое значение VO_2)	0,693	0,988
	Завершенные случаи (без восстановления данных)	0,603	0,978
Совокупно	Завершенные случаи (без	0,749	0,999

Исследование	Популяция	Байесовская оценка VO_2	Байесовская апостериорная вероятность
FIX-HF-5C и FIX-HF-5	восстановления данных)		
Только FIX-HF-5C	Восстановление данных (смерть = 0)	0,799	0,960
	Восстановление данных (смерть = нижнее пиковое значение VO_2)	0,611	0,957
	Завершенные случаи (без восстановления данных)	0,480	0,916
Только FIX-HF-5	Восстановление данных (смерть = 0)	1,074	1,00
	Завершенный случай (без восстановления данных)	1,080	1,00

в. Дополнительные конечные точки эффективности

Результаты опросника MLWHFQ в 24 недели представлены в таблице 3 и демонстрируют, что группа с МСС имела статистически значимое преимущество по сравнению с контрольной группой ($p < 0,001$) в каждом исследовании.

Таблица 3. Изменение результатов MLWHFQ за 24 недели по исследованиям

	Разность (доверительный интервал 95%) итогового показателя MLWHFQ между группами	р-значение (1-стороннее)
Совокупные данные	-10,9 (-14,6, -7,2)	$< 0,001$
FIX-HF-5C	-11,7 (-17,6, -5,9)	$< 0,001$
Подгруппа FIX-HF-5	-10,8 (-15,6, -6,1)	$< 0,001$

Процент пациентов с улучшением по 1 или нескольким показателям классификации NYHA в исследованиях был статистически значимо выше в группе МСС по сравнению с контрольной группой ($p < 0,001$ в каждом исследовании; таблица 4).

Таблица 4. Пациенты, достигшие улучшения ≥ 1 класса по NYHA в 24 недели по исследованиям

Изменение ≥ 1 класса по NYHA	СММ (МСС)	Контрольная группа	р-значение (1-стороннее)
Совокупные данные	104/173 (60,1%)	59/169 (34,9%)	$< 0,001$
FIX-HF-5C	57/70 (81,4%)	32/75 (42,7%)	$< 0,001$
Подгруппа FIX-HF-5	47/103 (45,6%)	27/94 (28,7%)	$< 0,001$

В исследовании FIX-HF-5C р-значение для сравнения среднего пикового значения VO_2 в 24 недели в группе МСС по сравнению с контрольной среди наблюдаемых с

коэффициентом RER > 1,05 составило 0,1100. Таким образом, дополнительная конечная точка эффективности не была достигнута только с данными исследования FIX-HF-5C. При совокупном использовании данных исследований FIX-HF-5 и FIX-HF-5C эффект лечения оценивался как 0,62 мл/кг/мин с р-значением 0,009. Сверх того, конечная точка была достигнута в подгруппе FIX-HF-5 (таблица 5).

Таблица 5. Изменение пикового значения VO₂ в тестах с коэффициентом RER ≥ 1,05 за 24 недели по исследованиям

	Разность (доверительный интервал 95%) пикового значения VO₂ (мл/кг/мин) между группами	р-значение (1-стороннее)
Совокупные данные	0,62 (0,11, 1,14)	0,009
FIX-HF-5C	0,43 (-0,25, 1,11)	0,1100
FIX-HF-5 – подгруппа	0,83 (0,06, 1,61)	0,017

Значимый эффект лечения наблюдался в 6 эксплораторных результатах. Значимое влияние на изменение показателя VE/VCO₂ в 24 недели отсутствовало.

4.0 Результаты в отношении безопасности

Частота неблагоприятных явлений в этом исследовании была относительно низкой. Сравнения групп не показали каких-либо статистических различий между группой МСС и контрольной группой в отношении любых НЯ, сведенных в таблицу для анализа.

а. Основная конечная точка безопасности

Основная конечная точка безопасности была достигнута, как показано в таблице 6. Процент случаев без осложнений в когорте группы МСС составил 89,7% (61/68) с нижним доверительным пределом 79,9% (односторонняя альфа = 0,025), который превышал предварительно заданное пороговое значение 70%. Большую часть осложнений (5/7, 71,4%) составили дислокации электродов.

Таблица 6. Основная конечная точка безопасности (FIX-HF-5C, при фактическом получении лечения только группой МСС)

Коэффициент отсутствия осложнений n/N (%)	95% нижний доверительный предел	95% верхний доверительный предел
61/68 (89,7%)	79,9%	95,8%

б. Дополнительные конечные точки безопасности (FIX-HF-5C)

Как показано в таблице 7, отсутствие смертей, отсутствие смертей по сердечно-сосудистым причинам, а также отсутствие смертей по всем причинам или госпитализаций по всем причинам в 24 недели были сходны в обеих группах.

Таблица 7. Дополнительные конечные точки безопасности в 24 недели (FIX-HF-5C)

Отсутствие	МСС	Контрольная группа	р-значение
Смерти по всем причинам	98,3%	95,3%	0,2549
Смерти по сердечно-сосудистым причинам	100%	96,5%	0,1198
Смерти по всем причинам или госпитализации по всем причинам	78,1%	77,7%	0,9437

Источники литературы:

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

В. Резюме текущих клинических данных: FIX-HF-5C2

Введение

Предыдущие версии устройства OPTIMIZER, применявшиеся в соответствии с текущим исключительным разрешением на использование неутвержденного устройства в клинических исследованиях Управления по контролю за продуктами и лекарствами США (FDA), требовали измерения деполяризации предсердий посредством предсердного электрода для надлежащего времени передачи импульсов МСС. Соответственно, наличие фибрилляции или трепетания предсердий накладывало техническое ограничение на подачу сигналов МСС. Текущая версия устройства OPTIMIZER – 2-электродный OPTIMIZER Smart – не требует предсердного измерения для обеспечения безопасной и эффективной передачи сигналов МСС к желудочку. 2-электродный OPTIMIZER Smart сокращает общую потребность в электродах с 3 электродов до 2 электродов, давая возможность проведения терапии МСС для более широкого спектра пациентов с симптоматикой сердечной недостаточности со снижением общей нагрузки на аппаратное обеспечение и сокращением соответствующих неблагоприятных явлений, связанных с электродами, для всех пациентов, получающих терапию МСС.

Наиболее частыми осложнениями, наблюдавшимися в испытаниях FIX-HF-5 и FIX-HF-5C, были дислокации электрода, нарушение изоляции электрода и поломка электрода, требующие дополнительного хирургического вмешательства для ревизии или замены электрода. Аналогично, такие связанные с электродами осложнения были наиболее часто упоминаемыми осложнениями для КРТ, ИКД и водителей ритма. Таким образом, возможность уменьшить общее количество электродов, необходимое для данного устройства, например, OPTIMIZER Smart, потенциально способна сократить совокупную вероятность возникновения осложнений для такого устройства. Улучшение внутренне присущей безопасности устройства OPTIMIZER Smart позволит врачам расширить возможности его

применения и, как следствие, помочь большему количеству пациентов с хронической сердечной недостаточностью.

1.0 Обзор дизайна исследования

Исследование FIX-HF-5C2 являлось многоцентровым проспективным, с одновариантным лечением исследованием 2-электродной конфигурации системы OPTIMIZER Smart. В него было вовлечено шестьдесят пациентов, которым имплантировали систему OPTIMIZER Smart. Основной конечной точкой эффективности было улучшение переносимости физической нагрузки, определявшееся путем измерения пикового значения VO₂, полученного во время кардиопульмонального нагрузочного теста (CPX). Данные теста CPX оценивались независимой ведущей лабораторией. Результаты субъектов с имплантированным устройством OPTIMIZER Smart сравнивались с пиковыми результатами VO₂ у субъектов контрольной группы исследования FIX-HF-5C в плане среднего изменения пикового значения VO₂ через 24 недели от исходного уровня.

Дополнительной конечной точкой эффективности для исследования FIX-HF-5C2 была оценка среднего дневного объема терапии МСС, выполненной в течение 24-недельного исследования. Было проведено сравнение субъектов с 2-электродным устройством OPTIMIZER в исследовании FIX-HF-5C2 с субъектами с 3-электродным устройством OPTIMIZER в исследовании FIX-HF-5C для определения наличия либо отсутствия различий между терапией, проводимой с двумя конфигурациями устройства.

Основной конечной точкой безопасности для исследования FIX-HF-5C2 был процент субъектов, испытывавших связанные с устройством OPTIMIZER или соответствующей процедурой осложнения в течение 24-недельного периода последующего наблюдения. Решения касательно определения осложнений принимала независимая комиссия по оценке клинических явлений.

2.0 Обзор методологии

Центры проведения исследования определяли потенциальных пациентов из популяции с хронической сердечной недостаточностью в своих клиниках. Целевая популяция пациентов состояла из субъектов с фракцией выбора от 25 до 45% (включительно), симптомы которых соответствовали функциональному классу III по NYHA или амбулаторному классу IV по NYHA. У потенциальных субъектов было получено информированное согласие; затем они были включены в исследование для прохождения исходного скринингового тестирования с целью определения соответствия требованиям исследования. Исходные скрининговые обследования включали: историю болезни, физикальное обследование, историю приема медикаментов, тестирование крови, кардиопульмональный нагрузочный тест (CPX) для определения пикового значения VO₂, эхокардиограмму для

определения фракции выброса левого желудочка (ФВЖЛ), 12-отводную ЭКГ и оценку по классификации NYHA. Тесты СРХ и эхокардиограмма оценивались независимой ведущей лабораторией.

Для субъектов, которые прошли тестирование исходного уровня и соответствовали критериям пригодности, была запланирована как можно более ранняя имплантация 2-электродного устройства OPTIMIZER Smart. Затем субъекты возвращались в клинику для оценивания через 2 недели, 12 недель и 24 недели после начальной имплантации. Во время визитов 12 недель и 24 недель субъекты проходили физикальное обследование, медицинское оценивание, тестирование крови, тест СРХ, оценку по классификации NYHA и оценку неблагоприятных явлений. Сбор данных для оценки конечных точек исследования был завершен во время визита 24 недель.

3.0 Результаты

3.1 Количество исследователей и количество центров проведения исследования

В исследовании FIX-HF-5C2 участвовало 8 центров и 8 ведущих исследователей, указанных в *таблице 1* ниже.

Таблица 1. Список центров проведения исследования

Исследователь/исследовательский центр	Скрининг	Вовлечено
Центр А	7	4 (6,7%)
Центр В	33	18 (30,0%)
Центр С	3	1 (1,7%)
Центр D	43	12 (20,0%)
Центр E	8	3 (5,0%)
Центр F	14	3 (5,0%)
Центр G	6	1 (1,7%)
Центр H	39	18 (30,0%)
ВСЕГО	153	60

3.2 Учет субъектов и визитов исследования

Таблица 2 содержит распределение пациентов исследования. Скрининг прошли 153 субъекта. Из них 60 субъектов было включено в исследование, и всем 60 субъектам было имплантировано исследуемое устройство. Один субъект вышел из исследования до истечения 24 недель. Смертей не было. Визит последующего наблюдения в исследовании представлен в таблице наряду с количеством и процентным соотношением субъектов, которые успешно выполнили нагрузочный тест для основной конечной точки. Всего 53 субъекта вернулись для нагрузочного теста в 12 недель, и 55 субъектов выполнили нагрузочный тест в 24 недели. У одного (1) субъекта тест в 12 недель был

признан не соответствующим требованиям, и у 3 субъектов тесты не соответствовали требованиям в 24 недели, что дает 52 подходящих для оценки теста в 12 недель и 52 подходящих для оценки теста в 24 недели. Один субъект вышел из исследования до истечения 24 недель.

Таблица 2. Распределение пациентов.

Переменная	FIX-HF-5C2 OPTIMIZER
Скрининг	153
Включено/имплантировано	60 (39,2%)
Согласно протоколу (PP)	59 (98,3%)
Умерло ¹	0 (0,0%)
Вышло из исследования ¹	1 (1,7%)
Завершили визит 12 недель	59 (98,3%)
Выполнили тест переносимости физической нагрузки в 12 недель	53 (88,3%)
Подходящий для оценивания тест переносимости физической нагрузки в 12 недель ²	52 (86,7%)
Завершили визит 24 недель	59 (98,3%)
Выполнили тест переносимости физической нагрузки в 24 недели	55 (91,7%)
Подходящий для оценивания тест переносимости физической нагрузки в 24 недели ²	52 (86,7%)
¹ До визита 24 недель ² Включает только субъектов с соответствующим требованиям пиковым значением VO ₂ , в соответствии с определением ведущей лаборатории, в указанный визит.	

3.3 Характеристики исходного уровня

Исходные характеристики субъектов в исследовании FIX-HF-5C2 представлены в *таблице 4* наряду с исходными характеристиками групп исследования FIX-HF-5C. Особенно важно отметить сравнения между группой OPTIMIZER из исследования FIX-HF-5C2 и контрольной группой из исследования FIX-HF-5C, поскольку из этих групп формируются основные группы сравнения для анализа эффективности. При номинальном уровне значимости 0,05 субъекты исследования FIX-HF-5C2 были старше ($66,3 \pm 8,9$ против $62,8 \pm 11,4$), среди них было меньшим распространение диабета (30% против 48,8%) и значение конечно-диастолического размера левого желудочка (КДРЛЖ) ($57,7 \pm 6,8$ против $60,2 \pm 7,0$), чем у субъектов из контрольной группы FIX-HF-5C. Хотя у субъектов исследования FIX-HF-5C2 значение КДРЛЖ было меньшим, ФВЛЖ в двух группах ($34,1 \pm 6,1$ против $32,5 \pm 5,2\%$) не было статистически значимо

различным. Пиковое значение VO_2 в тестировании CPX на исходном уровне было сходным в двух группах, но субъекты исследования FIX-HF-5C2 выполняли нагрузочный тест в среднем на полную минуту дольше, чем субъекты в контрольной группе исследования FIX-HF-5C (11,6 + 2,9 против 10,6 + 3,1 минуты). Эта разница была статистически значимой ($p < 0,04$).

В соответствии с целью и дизайном исследования, в исследовании FIX-HF-5C2 у значительно большего количества субъектов имелась фибрилляция предсердий на исходном уровне, о чем свидетельствовало наличие фибрилляции предсердий на электрокардиограмме. Хотя этот параметр не достиг статистического уровня значимости, в исследовании FIX-HF-5C2 имелся только 1 субъект с СН класса IV по NYHA, тогда как в исследовании FIX-HF-5C было 8 субъектов с СН класса IV по NYHA. Такая разница отображает клиническую практику. Это не нормативное ограничение, поскольку протокол исследования был утвержден прежде, чем показания к применению устройства были сужены до класса III по NYHA у субъектов с СН, то есть субъектам с СН класса IV по NYHA было разрешено участвовать в исследовании FIX-HF-5C2. Прозрачный выбор субъектов с СН класса III по NYHA в рамках клинической практики в исследовании FIX-HF-5C2 подтверждает, что группа с СН функционального класса III по NYHA является допустимой целью для терапии МСС. Все остальные характеристики в двух группах были сходными.

Применение медикаментов исходного уровня представлено в *таблице 5*.

Таблица 4. Исходные характеристики: популяция ИТТ

Переменная	FIX-HF-5C2	FIX-HF-5C			
	OPTIMIZER	OPTIMIZER	P-значение ¹	Контрольная группа	P-значение ¹
Возраст (лет)	66,3 ± 8,9 (60)	63,1 ± 10,9 (74)	0,071	62,8 ± 11,4 (86)	0,049
Мужчина	53 (88,3%)	54 (73,0%)	0,032	68 (79,1%)	0,182
Этническая принадлежность (белый)	40 (66,7%)	55 (74,3%)	0,346	61 (70,9%)	0,590
Этиология ЗСН (ишемия)	41 (68,3%)	46 (62,2%)	0,473	51 (59,3%)	0,299
Пред. ИМ	36 (60,0%)	36 (48,6%)	0,224	51 (59,3%)	1,000
Предв. АКШ	13 (21,7%)	18 (24,3%)	0,837	23 (26,7%)	0,560
Предв. ИКД или система ВР	55 (91,7%)	67 (94,4%)	0,731	73 (85,9%)	0,432
Предв. ИКД (ИКД, КРТ-Д, П-ИКД)	53 (88,3%)	66 (93,0%)	0,382	73 (85,9%)	0,804
Предв. ВР	2 (3,3%)	1 (1,4%)	0,593	0 (0,0%)	0,170
Стенокардия	2 (3,3%)	5 (6,8%)	0,459	6 (7,0%)	0,471
Диабет	18 (30,0%)	38 (51,4%)	0,014	42 (48,8%)	0,027
Исходная постоянная фибрилляция предсердий	9 (15,0%)	0 (0%)	0,0005	0 (0%)	0,0002
Предсердная аритмия в анамнезе	34 (56,7%)	25 (33,8%)	0,009	35 (40,7%)	0,065
Трепетание предсердий	5 (8,3%)	8 (10,8%)	0,772	6 (7,0%)	0,761
Фибрилляция предсердий	28 (46,7%)	20 (27,0%)	0,029	27 (31,4%)	0,082
Частые преждевременные сокращения предсердий	3 (5,0%)	3 (4,1%)	1,000	1 (1,2%)	0,306
Другие аномалии предсердий	2 (3,3%)	2 (2,7%)	1,000	3 (3,5%)	1,000
Желудочковая аритмия в анамнезе	17 (28,3%)	26 (35,1%)	0,459	28 (32,6%)	0,716
Желудочковая фибрилляция	5 (8,3%)	5 (6,8%)	0,752	8 (9,3%)	1,000
Желудочковая тахикардия	13 (21,7%)	19 (25,7%)	0,685	19 (22,1%)	1,000
Частые преждевременные желудочковые сокращения	5 (8,3%)	8 (10,8%)	0,772	7 (8,1%)	1,000
NYHA					
Класс III	59 (98,3%)	64 (86,5%)	0,023	78 (90,7%)	0,082
Класс IV	1 (1,7%)	10 (13,5%)	0,023	8 (9,3%)	0,082

¹В сравнении с группой OPTIMIZER исследования FIX-HF-5C2 посредством точного теста Фишера для двоичных переменных и основанного на двойной выборке t-теста для непрерывных переменных.

Таблица 5. Исходные медикаменты: популяция ITT

Переменная	FIX-HF-5C2		FIX-HF-5C		
	OPTIMIZER	OPTIMIZER	P-значение ¹	Контрольная группа	P-значение ¹
ИАПФ/БРА/ИРАН	45 (75,0%)	61 (82,4%)	0,393	72 (83,7%)	0,212
Ингибитор АПФ	29 (48,3%)	40 (54,1%)	0,603	49 (57,0%)	0,317
БРА	8 (13,3%)	18 (24,3%)	0,128	22 (25,6%)	0,096
ИРАН	9 (15,0%)	3 (4,1%)	0,035	3 (3,5%)	0,028
Бета-адреноблокатор	57 (95,0%)	72 (97,3%)	0,656	82 (95,3%)	1,000
Диуретик	44 (73,3%)	57 (77,0%)	0,689	67 (77,9%)	0,558
Дополнительный диуретик	5 (8,3%)	6 (8,1%)	1,000	8 (9,3%)	1,000
Ивабрадин	3 (5,0%)	2 (2,7%)	0,656	4 (4,7%)	1,000
Дигоксин	4 (6,7%)	10 (13,5%)	0,260	8 (9,3%)	0,762
Ингибитор альдостерона	25 (41,7%)	26 (35,1%)	0,477	33 (38,4%)	0,733
Гидралазин	3 (5,0%)	5 (6,8%)	0,731	10 (11,6%)	0,240
Нитраты	11 (18,3%)	18 (24,3%)	0,527	26 (30,2%)	0,124
Блокатор кальциевых каналов	6 (10,0%)	9 (12,2%)	0,787	8 (9,3%)	1,000
Антиаритмические препараты	19 (31,7%)	14 (18,9%)	0,108	12 (14,0%)	0,013
Антиагрегантные препараты	41 (68,3%)	54 (73,0%)	0,572	59 (68,6%)	1,000
Антикоагулянт	27 (45,0%)	19 (25,7%)	0,028	18 (20,9%)	0,003

¹В сравнении с группой OPTIMIZER исследования FIX-HF-5C2 посредством точного теста Фишера.

Медикаменты исходного уровня для сердечной недостаточности обобщенно приведены в *таблице 5*. Единственные значимые различия состояли в большем использовании ИРАН, антиаритмических препаратов и антикоагулянтов у субъектов исследования FIX-HF-5C2. Большее использование ИРАН отражает тот факт, что они были введены к концу исследования FIX-HF-5C. Более значительное применение антиаритмических препаратов и антикоагулянтов, вероятно, представлено включением пациентов с фибрилляцией предсердий; такие пациенты были исключены в исследовании FIX-HF-5C. *Таблица 6* разделяет применение антиаритмических медикаментов в исследованиях FIX-HF-5C2 и FIX-HF-5C для сравнения.

Таблица 6. Антиаритмические медикаменты исходного уровня

	FIX-HF-5C2	FIX-HF-5C	
Переменная	OPTIMIZER	OPTIMIZER	Контрольная группа
Антиаритмические препараты	19 (31,7%)	14 (18,9%)	12 (14,0%)
Амиодарон	12 (20,0%)	11 (14,9%)	6 (7,0%)
Соталол	5 (8,3%)	3 (4,1%)	2 (2,3%)
Мексилетин	1 (1,7%)	0	3 (3,5%)
Дофетилид	1 (1,7%)	0	1 (1,2%)

3.5 Основная конечная точка эффективности

а. Байесовский анализ

Для оценки групповых различий пикового значения VO_2 на 24 неделе от исходного уровня у пациентов с устройством в исследовании FIX-HF-5C2 в сравнении с контрольной группой исследования FIX-HF-5C применялась байесовская модель для повторных измерений, с 30% заимствованием информации (70% уменьшение размерности) из соответствующей групповой разности, наблюдавшейся в данных подгруппы исследования FIX-HF-5.

В группе с устройством в исследовании FIX-HF-5C2 55 из 60 пациентов предоставили как минимум одно измерение пикового значения VO_2 после исходного уровня, и 52 пациента предоставили измерения пикового значения VO_2 в 24 недели. В точке оценивания в 24 недели среди субъектов исследования FIX-HF-5C2 не было смертей, а также не было пропущенных наблюдений, связанных с госпитализациями из-за сердечной недостаточности. Однако пациенты в контрольной группе исследования

FIX-HF-5C с отсутствующими наблюдениями пикового значения VO_2 из-за смерти учитываются в протоколе исследования FIX-HF-5C как нулевые значения. Для этого анализа было всего 146 пациентов и 397 непропущенных наблюдений пиковых значений VO_2 в комбинированных группах устройства исследования FIX-HF-5C2 и контроля исследования FIX-HF-5C.

В таблицах 7 и 8 приведены результаты байесовского анализа, тогда как рисунки 1 и 2 графически демонстрируют результаты пиковых значений VO_2 .

Таблица 7. Число наблюдений, среднее значение, стандартное отклонение пикового значения VO_2 по группам и времени

	Число набл. (наблюдаемые)		Число набл. (отсутствующие)		Среднее значение		Стандартное отклонение	
	Контрольная группа	Устройство	Контрольная группа	Устройство	Контрольная группа	Устройство	Контрольная группа	Устройство
Исходный уровень	86	60	0	0	15,36	15,01	2,81	2,94
12 недель	73	52	13	8	14,59	16,01	4,29	3,34
24 недели	74	52	12	8	14,34	16,22	4,69	3,09

Таблица 8. Результаты основного байесовского анализа (с заимствованием)

Время	Разн.врем.	Заимствование (байесовская модель)			
		Н.предел	В.предел	Сред-некв. ошиб.	P (превосх.)
12 недель	1,079	0,381	1,776	0,356	0,999
24 недели	1,722	1,021	2,417	0,356	1,000

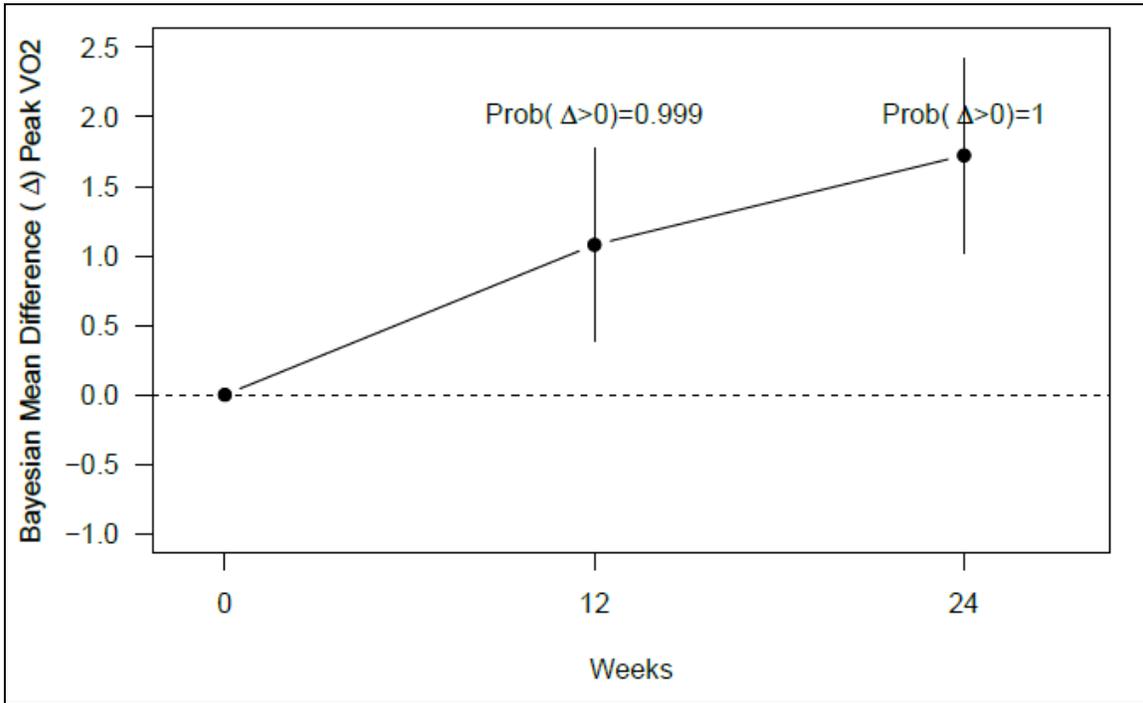


Рисунок 1. Байесовская моделированная средняя разность лечения (Δ) по пиковым значениям VO_2 по времени

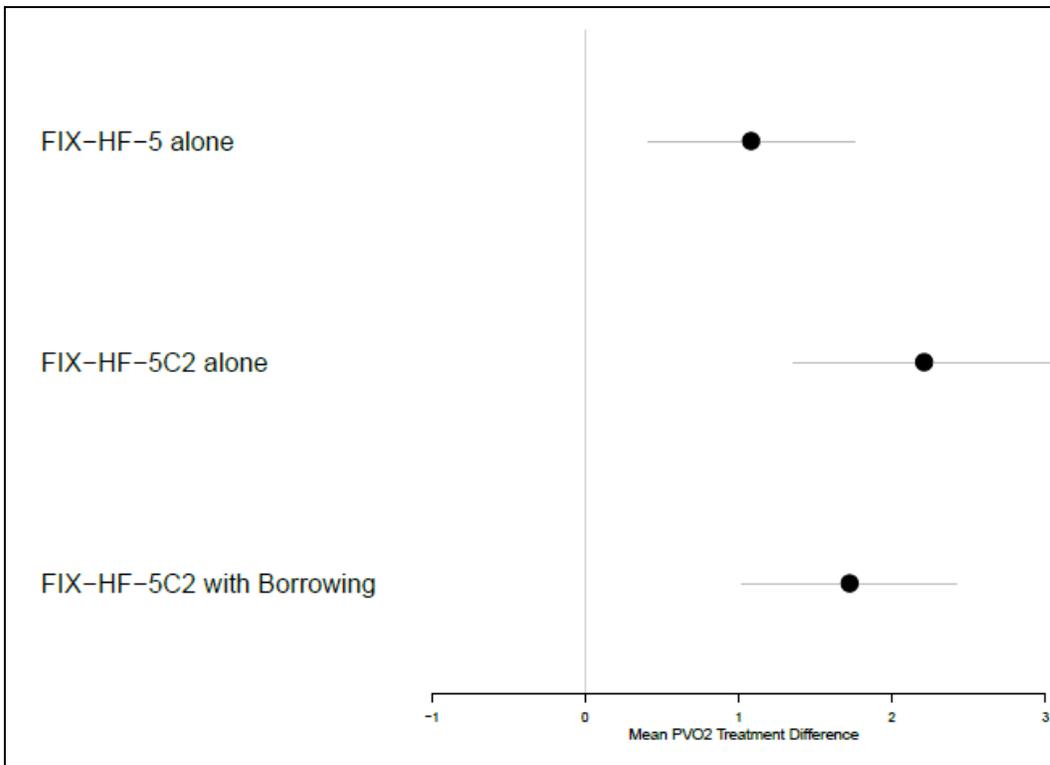


Рисунок 2. 24-недельная моделированная разность лечения по среднему значению PVO_2 по исследованиям

Байесовская апостериорная вероятность, что Δ_3 больше 0 (указывающая на превосходство устройства в исследовании FIX-HF-5C2 над контрольной группой исследования FIX-HF-5C), составляет 1. Поскольку это значение превышает 0,975, нулевая гипотеза отвергается, и заявляется превосходство относительно основной конечной точки.

b. Анализ с частотным подходом

Байесовский анализ указывает, что в группе с OPTIMIZER исследования FIX-HF-5C2 имело место превосходящее повышение значения VO_2 по сравнению с контрольной группой исследования FIX-HF-5C с апостериорной вероятностью, превышающей значение 0,975, требуемое для статистического уровня значимости.

Вспомогательный небайесовский анализ пиковых значений VO_2 отображен в *таблице 9* **Error! Reference source not found.** (общие резюме).

У одиннадцати (11) субъектов отсутствовали поддающиеся оценке результаты измерения пиковых значений VO_2 в 12 или 24 недели. Пять (5) субъектов пропустили оба визита.

Смерти или пропуски из-за госпитализаций в связи с сердечной недостаточностью отсутствовали, потому в данных исследования FIX-HF-5C2 не было нулей или самых низких значений. Результаты предыдущего исследования приведены для целей сравнения, в том числе различий между текущими результатами для устройства OPTIMIZER и результатами исследования FIX-HF-5C. Пиковое значение VO_2 существенно повышалось в 12 и 24 недель в группе с OPTIMIZER исследования FIX-HF-5C2, и изменение в сравнении с исходным уровнем значительно отличалось от контрольной группы в исследовании FIX-HF-5C. Это было подтверждено результатами модели со смешанным частотным подходом, сравненными с контрольной группой исследования FIX-HF-5C.

В целом, мы наблюдали улучшение пикового значения VO_2 у субъектов с устройством в исследовании FIX-HF-5C2, которое не зависело от снижения значения VO_2 в контрольной группе.

Таблица 9. Резюме эффективности: популяция ITT

		FIX-HF-5C2		FIX-HF-5C		
Переменная		OPTIMIZER	OPTIMIZER	Разность ¹	Контрольная группа	Разность ¹
Пиковое значение VO ₂ (мл/кг/мин)						
Исходный уровень	Среднее± станд. откл. (n)	15,0 ± 2,9 (60)	15,5 ± 2,6 (73)	-0,48 ± 2,76	15,4 ± 2,8 (86)	-0,36 ± 2,87
	(мин, макс)	(9,8, 19,9)	(9,8, 19,7)		(9,1, 19,9)	
	[95% дов. интерв.]	[14,2, 15,8]	[14,9, 16,1]	[-1,44, 0,47]	[14,8, 16,0]	[-1,31, 0,60]
	P-знач. ²			0,317		0,462
12 недель	Среднее± станд. откл. (n)	16,0 ± 3,3 (52)	15,6 ± 3,2 (67)	0,43 ± 3,25	15,2 ± 3,1 (70)	0,80 ± 3,20
	(мин, макс)	(10,2, 22,2)	(9,0, 23,3)		(8,5, 21,9)	
	[95% дов. интерв.]	[15,1, 16,9]	[14,8, 16,4]	[-0,76, 1,62]	[14,5, 15,9]	[-0,36, 1,96]
	P-знач. ²			0,478		0,174
Изменение от исх. до 12 недель	Среднее±с танд. откл. (n)	0,77 ± 1,64 (52)	0,10 ± 2,34 (67)	0,67 ± 2,06	-0,35 ± 2,11 (70)	1,13 ± 1,92
	(мин, макс)	(-5,30, 4,60)	(-7,35, 5,95)		(-6,10, 4,80)	

		FIX-HF-5C2	FIX-HF-5C			
Переменная		OPTIMIZER	OPTIMIZER	Разность ¹	Контрольная группа	Разность ¹
	[95% дов. интерв.]	[0,32, 1,23]	[-0,47, 0,67]	[-0,09, 1,42]	[-0,86, 0,15]	[0,43, 1,82]
	P-знач. ²	0,001	0,716	0,082	0,164	0,002
24 недели	Среднее±с танд. откл. (n)	16,2 ± 3,1 (52)	15,5 ± 3,5 (66)	0,73 ± 3,33	15,2 ± 3,3 (70)	1,06 ± 3,20
	(мин, макс)	(10,2, 23,9)	(8,9, 23,2)		(8,8, 22,7)	
	[95% дов. интерв.]	[15,4, 17,1]	[14,6, 16,3]	[-0,49, 1,95]	[14,4, 15,9]	[-0,10, 2,21]
	P-знач. ²			0,239		0,074
Изменение от исх. до 24 недель	Среднее±с танд. откл. (n)	1,13 ± 1,50 (52)	-0,027 ± 2,745 (66)	1,15 ± 2,28	-0,50 ± 2,36 (70)	1,63 ± 2,04
	(мин, макс)	(-2,60, 4,20)	(-7,30, 5,90)		(-6,85, 4,90)	
	[95% дов. интерв.]	[0,71, 1,54]	[-0,701, 0,648]	[0,32, 1,99]	[-1,07, 0,06]	[0,89, 2,37]
	P-знач. ²	<0,001	0,938	0,007	0,078	<0,001

¹В сравнении с группой OPTIMIZER исследования FIX-HF-5C2.

²Значения сравниваются с исходным уровнем с использованием парного т-критерия, а разности сравниваются с использованием т-теста, основанного на двойной выборке без принятия во внимание других временных точек.

3.6 Дополнительный анализ эффективности

Поскольку основная конечная точка была достигнута, можно было формально протестировать дополнительную конечную точку подачи сигналов МСС. Совокупная подача сигналов МСС представлена в Таблица 10 для популяций ПИУ. Результаты представлены для всех доступных данных и для метода множественного восстановления отсутствующих данных, как описано выше. Хотя все субъекты в исследовании FIX-HF-5C2 получили имплантаты, 1 субъект в группе OPTIMIZER исследования FIX-HF-5C умер до начала исследования, и дополнительные 5 субъектов не получили имплантаты, поэтому популяция ПИУ отличается для исследования FIX-HF-5C, используемого в сравнении. Как можно увидеть в Таблица 1 для всех доступных данных и восстановленных данных совокупная передача сигналов МСС в 24 недели эквивалентна в группах OPTIMIZER исследований FIX-HF-5C2 и FIX-HF-5C, поскольку 95% доверительный интервал разности между 2 группами лежит полностью в интервале, определенном (Θ_L, Θ_U) .

Таблица 10. Дополнительная эффективность — считывание данных OPTIMIZER: популяция ПИУ

		FIX-HF-5C2	FIX-HF-5C		Bsl постоян. фибрил. предсердий FIX- HF-5C2
Переменная		OPTIMIZER (N=60)	OPTIMIZER (N=60)	Разность ¹	OPTIMIZER (N=9)
Совокупная подача сигналов МСС					
24 недели	Средн.±станд. откл. (n)	19892 ± 3472 (59)	19583 ± 4998 (67)	310 ± 4352	19734 ± 4187 (9)
	(мин, макс)	(11618, 28284)	(3645, 31009)		(12787, 24578)
	[95% дов. интерв.]	[18988, 20797]	[18364, 20802]	[-1228, 1847]	[16515, 22952]
	P-знач. ²			0,691	
	(ThetaL, ThetaU)			(-2448, 2448)	
Совокупная подача сигналов МСС (ВОССТАНОВЛЕННЫЕ ДАННЫЕ)					
24 недели	Средн.±станд. откл.	19897 ± 463	19618 ± 610	279 ± 783	
	(мин, макс)	(19811, 20037)	(19553, 19722)		
	[95% дов. интерв.]	[18988, 20805]	[18421, 20814]	[-1256, 1813]	
	P-знач. ²			0.722	

		FIX-HF-5C2	FIX-HF-5C		Bsl постоян. фибрил. предсердий FIX- HF-5C2
Переменная		OPTIMIZER (N=60)	OPTIMIZER (N=60)	Разность¹	OPTIMIZER (N=9)
	(ThetaL, ThetaU)			(-2452, 2452)	
¹ Биоэквивалентность допускается, если двусторонний доверительный интервал 95% для разности полностью лежит в интервале, определенном (ThetaL, ThetaU). ² P-значение для среднего значения t-теста, основанного на двойной выборке, для разности между группами.					

3.7 Основная конечная точка безопасности

Основной конечной точкой безопасности являлась комбинированная конечная точка, состоящая из пропорциональной части субъектов в группе OPTIMIZER, испытывавших связанное с устройством OPTIMIZER или процедурой осложнение в течение 24-недельного периода последующего наблюдения в соответствии с определением Комитета по оценке клинических событий (ЕАС). Комитет ЕАС проанализировал все отчеты о серьезных неблагоприятных явлениях (СНЯ), подтвержденных согласно классификации как «серьезные» и с установленной связью явления с устройством OPTIMIZER либо соответствующей процедурой. СНЯ, которые Комитет ЕАС определил как явно связанные с системой OPTIMIZER либо процедурой OPTIMIZER, рассматривались как осложнение.

В исследовании FIX-HF-5C2 наблюдалось только 1 осложнение. Это был субъект с незначительным кровоподтеком в месте имплантации ИГИ OPTIMIZER, который остался в больнице на ночь для наблюдения после имплантации устройства. Кровоподтек разрешился без лечения, и в этом случае отсутствовали дальнейшие осложнения. Комиссия ЕАС определила явление как осложнение, связанное с процедурой, для учета исследуемой госпитализации с продлением пребывания в больнице на дополнительный день наблюдения. У субъектов с 2-электродным устройством отсутствовали связанные с устройством OPTIMIZER серьезные неблагоприятные явления.

Таким образом, вероятность возникновения осложнений в группе ИТТ исследования FIX-HF-5C2 составила 1,7% (1/60) с точным доверительным интервалом 95% (0,0%, 8,9%). Как можно увидеть в *Таблица 11*, вероятность возникновения осложнений в исследовании FIX-HF-5C2 была формально ниже, чем наблюдавшаяся в предыдущем исследовании, хотя и не была статистически значимой. Малый размер выборки в исследовании FIX-HF-5C2 осложняет демонстрацию статистически значимого расхождения в процентном отношении. Однако абсолютная разность вероятностей возникновения осложнений для исследований FIX-HF-5C2 (1,7%) и FIX-HF-5C (10,3%) является клинически значимой.

Следовательно, мы можем сделать вывод, что основная конечная точка безопасности исследования FIX-HF-5C2 была достигнута, и передача сигналов МСС посредством 2-электродного устройства так же безопасна, как проведение терапии МСС с помощью 3-электродного устройства. Такие результаты отчасти могут быть связаны с уменьшением количества электродов, имплантируемых с 2-электродным устройством, а также сокращения общего объема электродов, введенных в венозную сосудистую сеть.

Таблица 11. Безопасность: популяция ИТТ

		FIX-HF-5C2	FIX-HF-5C	
Переменная		2-электродная система OPTIMIZER	3-электродная система OPTIMIZER	P-значение ¹
Основная точка безопасности				
Связанное с устройством или процедурой OPTIMIZER осложнение в течение 24 недель	n(%)	1 (1,7%)	7 (10,3%)	0,0660
	[95% дов. интерв.]	(0,0%, 8,9%)	(4,2%, 20,1%)	
Дополнительная точка безопасности				
СНЯ при PVC (ПСЖ) или VT (ЖТ)	n(%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
PVC (ПСЖ)	n(%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
VT (ЖТ)	n(%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	

¹В сравнении с группой OPTIMIZER исследования FIX-HF-5C2 с помощью точного теста Фишера.

* Значения – это количество и процент субъектов. Субъекты учитываются только однократно в каждой категории.

3.8 Неблагоприятные явления

Все не являющиеся серьезными неблагоприятные явления и установленные серьезные неблагоприятные явления с даты начала исследования до 24 недели, о которых сообщали центры проведения исследования, сведены в *Таблица 12* и *Таблица 13* для популяции ИТТ. Приведено общее количество явлений, а также количество и процент субъектов, у которых имелось минимум одно явление перечисленного типа. Частота событий была сходной с наблюдавшимися в обеих группах исследования FIX-HF-5C – OPTIMIZER и контрольной группе. При номинальном уровне значимости 0,05 в исследовании FIX-HF-5C2 был меньший процент субъектов с серьезной неисправностью системы OPTIMIZER, чем в предыдущем исследовании (p=0,03)

Таблица 12. Установленные серьезные неблагоприятные явления, дни 0-168: популяция ITT

Переменная	FIX-HF-5C2 OPTIMIZER		FIX-HF-5C OPTIMIZER			Контрольная группа FIX-HF-5C		
	К-во явлений	Субъекты ²	К-во явлений	Субъекты	Р-значение ¹	К-во явлений	Субъекты	Р-значение ¹
Все	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%)	
Общие медицинские явления	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%)	
Аритмия	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%)	
Ухудшающаяся сердечная недостаточность	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%)	
Общие кардиопульмональные явления	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%)	
Кровотечение	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%)	
Неврологические явления	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%)	
Тромбоземболия	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%)	
Местная инфекция	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%)	
Сепсис	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%)	
Неисправность ИКД или системы водителя ритма	1	1 (1,7%)	2	2 (2,7%)	1,000	0	0 (0,0%)	0,411

Переменная	FIX-HF-5C2 OPTIMIZER		FIX-HF-5C OPTIMIZER			Контрольная группа FIX-HF-5C		
	К-во явлени й	Субъекты ²	К-во явлени й	Субъекты	Р- значение ¹	К-во явлени й	Субъекты	Р- значение ¹
		(0,0%, 8,9%)		(0,3%, 9,4%)			(0,0%, 4,2%)	
Неисправность системы OPTIMIZER	0	0 (0,0%)	6	6 (8,1%)	0,033		-	
		(0,0%, 6,0%)		(3,0%, 16,8%)				

Название программы: AE.sas

¹В сравнении с группой OPTIMIZER исследования FIX-HF-5C2 с помощью точного теста Фишера.

²Количество и процент субъектов. Субъекты учитываются только однократно в каждой категории.

Таблица 13. Не являющиеся серьезными неблагоприятные явления, дни 0-168: популяция ITT

Переменная	FIX-HF-5C2 OPTIMIZER		FIX-HF-5C OPTIMIZER			Контрольная группа FIX-HF-5C		
	К-во явлений	Субъекты ²	К-во явлений	Субъекты	Р-значение ¹	К-во явлений	Субъекты	Р-значение ¹
Все	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%)	
Общие медицинские явления	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%)	
Аритмия	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%)	
Ухудшающаяся сердечная недостаточность	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%)	
Общие кардиопульмональные явления	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%)	
Кровотечение	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%)	
Неврологические явления	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%)	
Тромбоэмболия	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%)	
Местная инфекция	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%)	
Сепсис	0	0 (0,0%)	0	0 (0,0%)		0	0 (0,0%)	

Переменная	FIX-HF-5C2 OPTIMIZER		FIX-HF-5C OPTIMIZER			Контрольная группа FIX-HF-5C		
	К-во явлений	Субъекты ²	К-во явлений	Субъекты	Р-значение ¹	К-во явлений	Субъекты	Р-значение ¹
		(0,0%, 6,0%)		(0,0%, 4,9%)			(0,0%, 4,2%)	
Неисправность ИКД или системы водителя ритма	0	0 (0,0%)	0	0 (0,0%)		0	0 (0,0%)	
		(0,0%, 6,0%)		(0,0%, 4,9%)			(0,0%, 4,2%)	
Неисправность системы OPTIMIZER	0	0 (0,0%)	3	2 (2,7%)	0,502		-	
		(0,0%, 6,0%)		(0,3%, 9,4%)				

Название программы: AE.sas

¹В сравнении с группой OPTIMIZER исследования FIX-HF-5C2 с помощью точного теста Фишера.

²Количество и процент субъектов. Субъекты учитываются только однократно в каждой категории.

Частота возникновения совокупности не являющихся серьезными неблагоприятных явлений была значительно выше в когорте субъектов OPTIMIZER исследования FIX-HF-5C2, чем в контрольной группе исследования FIX-HF-5C. Она не была существенно больше, чем частота возникновения не являющихся серьезными неблагоприятных явлений в группе OPTIMIZER исследования FIX-HF-5C. Более высокий показатель для субъектов группы OPTIMIZER исследования FIX-HF-5C2 и субъектов контрольной группы исследования FIX-HF-5C может быть связан с различиями общемедицинских явлений и местных инфекций. Общемедицинские явления включают широкий диапазон неблагоприятных явлений, к примеру, от боли в горле до более серьезных явлений, таких как желчнокаменная болезнь. Клинически сложно интерпретировать значение каких-либо различий общемедицинских явлений. Только 1 из 5 не являющихся серьезными местных инфекций была связана с устройством (карман ИГИ). Важным моментом является то, что частота возникновения местных инфекций была изначально невысокой, и отсутствовали значимые различия между субъектами с OPTIMIZER в исследовании FIX-HF-5C2 и субъектами с OPTIMIZER в исследовании FIX-HF-5C.

4.0 Обсуждение результатов

Основная конечная точка эффективности исследования была достигнута на основании представленного байесовского анализа, поддержанного анализом с частотным подходом. Что касается безопасности, в исследовании отсутствовали связанные с устройством осложнения и имелось только 1 относящееся к процедуре осложнение (<2%). Этот показатель был существенно ниже, чем показатель, наблюдавшийся в исследовании FIX-HF-5C с 3-электродными устройствами. Свидетельства различий между группами исследования в отношении неблагоприятных явлений либо установленных серьезных неблагоприятных явлений отсутствовали, хотя группа OPTIMIZER FIX-HF-5C2 продемонстрировала более низкий показатель связанных с системой OPTIMIZER явлений, чем тот, что наблюдался ранее.

Таким образом, можно сделать вывод, что в исследовании FIX-HF-5C2 были достигнуты предварительно заданные конечные точки, и что 2-электродная конфигурация устройства OPTIMIZER Smart как минимум столь же безопасная и эффективная, как и 3-электродная конфигурация устройства OPTIMIZER Smart, одобренная Управлением по контролю за продуктами и лекарствами США (FDA) в документе P180036.

Пиковое значение VO₂ значительно улучшилось у пациентов с OPTIMIZER в текущем исследовании FIX-HF-5C2, чем в контрольной группе предыдущего исследования FIX-HF-5C, как в байесовском анализе, так и в анализе с частотным подходом.

5.0 Риск-выгода

Преимуществами 2-электродной конфигурации устройства OPTIMIZER Smart являются улучшение пикового значения VO₂, улучшенное функциональное состояние, о котором свидетельствуют улучшения функционального класса по NYHA, и меньшая частота возникновения осложнений, вызванных проведением процедур, по сравнению с 3-электродной конфигурацией устройства OPTIMIZER Smart (исследование FIX-HF-5C). Риски, связанные с системой OPTIMIZER Smart, сходны с рисками, связанными с ИКД и водителями ритма, которые хорошо описаны в литературе. В исследовании FIX-HF-5C2 основным осложнением, о котором сообщалось, была дислокация электродов. В исследовании FIX-HF-5C2 не сообщалось о дислокациях электродов. Таким образом, ясно, что потенциальные выгоды 2-электродной конфигурации устройства OPTIMIZER Smart перевешивают потенциальные риски.

6.0 Выводы

На основании описанных в данном документе результатов исследования FIX-HF-5C2 мы пришли к следующим заключениям:

1. 2-электродная конфигурация системы OPTIMIZER Smart является безопасной и эффективной для осуществления терапии МСС у пациентов с симптомами сердечной недостаточности класса III по NYHA.
2. Переносимость физической нагрузки, о которой свидетельствует повышенное пиковое значение VO₂, улучшается с помощью терапии МСС, осуществляемой посредством 2-электродной конфигурации системы OPTIMIZER Smart.
3. Проведение терапии МСС с 2-электродной системой является клинически эффективным и идентичным терапии с 3-электродным устройством.
4. Вероятность возникновения осложнений с 2-электродным устройством ниже – возможно, из-за уменьшения количества имплантированных электродов.
5. Профиль серьезных неблагоприятных явлений для 2-электродного устройства не отличается существенно от такого профиля для 3-электродного устройства.

Источники литературы:

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

С. Регистровое исследование модуляции сердечных сокращений

Аннотация

Заголовок: модуляция сердечных сокращений улучшает отдаленную выживаемость и госпитализации при сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса.

ЦЕЛИ:

Модуляция сердечных сокращений (МСС) улучшает симптомы, переносимость физической нагрузки и сокращает госпитализации по причине сердечной недостаточности (СН) в течение 6-месячного последующего наблюдения у пациентов с симптомами класса III или IV по классификации Нью-Йоркской ассоциации кардиологов (NYHA), QRS-комплексом < 130 мс и $25\% \leq$ фракцией выброса левого желудочка (ФВЛЖ) $\leq 45\%$ (исследование FIX-HF-5C). Текущее проспективное регистровое исследование (CCM-REG) направлено на оценку долговременного влияния МСС на госпитализации и смертность в реальных условиях в этой же популяции.

МЕТОДЫ И РЕЗУЛЬТАТЫ:

Всего было включено 140 пациентов с $25\% \leq$ ФВЛЖ $\leq 45\%$, получающих терапию МСС (CCM-REG25-45) по клиническим показаниям. Оценивались госпитализации по причине сердечно-сосудистых явлений и сердечной недостаточности, опросник Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire (MLHFQ) и классификация по NYHA за 2 года. Была отслежена смертность за срок 3 года, которую сравнивали с прогнозами по модели Seattle Heart Failure Model (SHFM). Отдельный анализ был проведен для пациентов с $35\% \leq$ ФВЛЖ $\leq 45\%$ (CCM-REG35-45) и $25\% \leq$ ФВЛЖ $< 35\%$ (CCM-REG25-34). Госпитализации сократились на 75% (с 1,2/пациента в год за год до того, до 0,35/пациента в год в течение 2 лет после МСС, $P < 0,0001$) в исследовании CCM-REG25-45, а также на подобное значение в исследованиях CCM-REG35-45 ($P < 0,0001$) и CCM-REG25-34. Опросник MLHFQ и классификация по NYHA показали улучшение во всех трех когортах с постоянным улучшением в течение времени ($P < 0,002$). Трехлетняя выживаемость в исследованиях CCM-REG25-45 (82,8%) и CCM-REG24-34 (79,4%) была сходна с прогнозами SHFM (76,7%, $P = 0,16$; 78,0%, $P = 0,81$ соответственно) и была лучше, чем прогнозируемая в исследовании CCM-REG35-45 (88,0% против 74,7%, $P = 0,046$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ:

В практическом применении МСС обеспечивает результаты, сходные с результатами в предыдущих исследованиях на субъектах с $25\% \leq$ ФВЛЖ $\leq 45\%$ и QRS-комплексом < 130 мс; госпитализации по сердечно-сосудистым причинам и в связи с сердечной недостаточностью сократились, а результаты MLHFQ и классификации по NYHA улучшились. Общая смертность была сравнима с прогнозами SHFM, но ниже, чем прогнозируемая у пациентов с $35\% \leq$ ФВЛЖ $\leq 45\%$.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:

госпитализации; фракция выброса левого желудочка; опросник Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire; выживание

Источники литературы:

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