

On-X®

CE
0459

Сърдечна клапна протеза

Инструкции за употреба

Български

Включително аортна клапа INR 1,5–2,0 Актуализация

Аортна сърдечна клапа On-X® със стандартен шевен пръстен - REF ONXA

Митрална сърдечна клапа On-X® със стандартен шевен пръстен - REF ONXM

Аортна сърдечна клапа On-X® с шевен пръстен Conform-X® - REF ONXAC

Митрална сърдечна клапа On-X® с шевен пръстен Conform-X® - REF ONXMC

Аортна сърдечна клапа On-X® с анатомичен шевен пръстен - REF ONXAN

Аортна сърдечна клапа On-X® и удължен носач - REF ONXAE

Аортна сърдечна клапа On-X® с шевен пръстен Conform-X® и удължен носач - REF ONXACE

Аортна сърдечна клапа On-X® с анатомичен шевен пръстен и удължен носач - REF ONXANE

СЪРДЕЧНА КЛАПНА ПРОТЕЗА ON-X®

ИНСТРУКЦИИ ЗА УПОТРЕБА

Аортна сърдечна клапа On-X® със стандартен шевен пръстен

Митрална сърдечна клапа On-X® със стандартен шевен пръстен

Аортна сърдечна клапа On-X® с шевен пръстен Conform-X®

Митрална сърдечна клапа On-X® с шевен пръстен Conform-X®

Аортна сърдечна клапа On-X® с анатомичен шевен пръстен

Аортна сърдечна клапа On-X® и удължен носач

Аортна сърдечна клапа On-X® с шевен пръстен Conform-X® и удължен носач

Аортна сърдечна клапа On-X® с анатомичен шевен пръстен и удължен носач

Настоящата редакция на всички инструкции за употреба за On-X LTI могат да бъдат открити на:
<http://www.onxlti.com/ifu>

СЪДЪРЖАНИЕ

СЪРДЕЧНА КЛАПНА ПРОТЕЗА ON-X®	2
ИНСТРУКЦИИ ЗА УПОТРЕБА	4
1. ОПИСАНИЕ НА ИЗДЕЛИЕТО	4
2. ПОКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА	4
3. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ	4
4. ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ И ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ	5
4.1 ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ	5
4.2 ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ	5
5. ПОТЕНЦИАЛНИ НЕЖЕЛАНИ РЕАКЦИИ	5
6. ИНДИВИДУАЛИЗАЦИЯ НА ЛЕЧЕНИЕТО	5
6.1 КОНКРЕТНА ГРУПА ПАЦИЕНТИ	5
7. КОНСУЛТИРАНЕ НА ПАЦИЕНТИТЕ	6
8. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ	6
8.1 НАЛИЧНИ МОДЕЛИ И РАЗМЕРИ	6
8.2 ОПАКОВКА	6
8.3 СЪХРАНЕНИЕ	7
8.4 ПРИНАДЛЕЖНОСТИ	7
8.5 ПОЧИСТВАНЕ И СТЕРИЛИЗАЦИЯ НА ПРИНАДЛЕЖНОСТИТЕ	8
9. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА	8
9.1 ОБУЧЕНИЕ НА ЛЕКАРИТЕ	8
9.2 СТЕРИЛИЗАЦИЯ И РЕСТЕРИЛИЗАЦИЯ	8
9.3 ИНСТРУКЦИИ ЗА РАБОТА И ПОДГОТОВКА	8
9.4 ИМПЛАНТАЦИЯ НА ИЗДЕЛИЕТО	10
9.5 ШЕВНИ ТЕХНИКИ	11
9.6 ОЦЕНКА НА ДВИЖЕНИЕТО НА ПЛАТНАТА И РОТАЦИЯ НА КЛАПАТА	11
9.7 ОРИЕНТАЦИЯ НА КЛАПАТА	12
10. ПОСТОПЕРАТИВНА ИНФОРМАЦИЯ	12
10.1 СЪВМЕСТИМОСТ С ЯДРЕНО-МАГНИТЕН РЕЗОНАНС (ЯМР)	12
10.2 ВЪРНАТИ ПРОДУКТИ	13
11. ИНФОРМАЦИЯ ЗА ПАЦИЕНТА	13
11.1 РЕГИСТРАЦИЯ НА ПАЦИЕНТА	13
11.2 МЕДИЦИНСКА КАРТА НА ПАЦИЕНТА	13
11.3 ИНФОРМАЦИОННА БРОШУРА ЗА ПАЦИЕНТА	13
12. ОТКАЗ ОТ ГАРАНЦИИ	13
ПРИЛОЖЕНИЕ А	14
1. НЕЖЕЛАНИ СЪБИТИЯ	14
1.1 НАБЛЮДАВАНИ НЕЖЕЛАНИ СЪБИТИЯ	14
2. КЛИНИЧНИ ПРОУЧВАНИЯ	14
2.1 ИЗПИТВАНИЯ ПРЕДИ ПУСКАНЕ НА ПАЗАРА	14
2.2 ИЗПИТВАНЕ СЛЕД ПУСКАНЕ НА ПАЗАРА НА ПО-НИСКА ЦЕЛЕВА АНТИКОАГУЛАЦИЯ	14

СПИСЪК НА ФИГУРИТЕ

Фигура 1: Аортни и митрални профили.....	4
Фигура 2: Стандартен или удължен носач на аортната клапа	6
Фигура 3а: Оразмерител и оразмерител с аналог	7
Фигура 3б: Оразмерител	7
Фигура 5: Ротатор	8
Фигура 4: Спомагателен държател	8
Фигура 6: Сонда за платна	8
Фигура 7а. Развиване на външната капачка	9
Фигура 8а. Обелване на външната капачка	9
Фигура 7б. Изваждане чрез повдигане на лентата... ..	9
Фигура 8б. Изваждане чрез повдигане на лентата.....	9
Фигура 7в. ...или обръщане върху стерилното поле.....	9
Фигура 8в. ...или обръщане върху стерилното поле.....	9
Фигура 9. Отваряне на вътрешната опаковка.....	10
Фигура 10. Въвеждане на спомагателния държател.....	10
Фигура 11. Оразмерители с аортен аналог за проверка на аортната клапа	10
Фигура 12. Супраануларно позициониране на клапата	11
Фигура 13. Напречни сечения на шевния пръстен	11
Фигура 14. Сваляне на носача на клапата.....	11
Фигура 15. Въвеждане на клапния ротатор	12
Фигура 16. Ос на въртене на митралната клапа, разположена антианатомично.....	12
Фигура 17. Разпределения на INR	16

СПИСЪК НА ГРАФИКИТЕ

Графика 1: Проследяване на пациентите във времето.....	18
--	----

СПИСЪК НА ТАБЛИЦИТЕ

Таблица 1: Спецификации на клапа On-X (милиметри)	6
Таблица 2: Избор на оразмерители – независимо от вида аортен носач	7
Таблица 3: Процент наблюдавани нежелани реакции при замяна на аортната клапа..	18
Таблица 4: Процент наблюдавани нежелани реакции при замяна на митралната клапа	19
Таблица 5: Предоперативни демографски данни за пациентите.....	19
Таблица 6: Оперативни демографски данни за пациентите.....	20
Таблица 7: Брой имплантирани пациенти и години по клапен размер	21
Таблица 8: Крайни резултати за ефективност на клапата.....	21
Таблица 9: Крайни резултати за ефективност, резултати за хемодинамиката	22
Таблица 10: Предоперативни характеристики на тестовата и контролната група за високорисковата група за замяна на аортна клапа	23
Таблица 11: Линейни коефициенти на късните нежелани събития след рандомизирането за високорисковата група за замяна на аортна клапа.....	23
Таблица 12: Анализи за не по-ниска ефективност	24
Таблица 13: Анализи на критериите за обективна производителност за групата на лечение	24

ИНСТРУКЦИИ ЗА УПОТРЕБА

ВНИМАНИЕ: Федералните закони на САЩ налагат ограничението продажбата на това изделие да се извършва от или по предписание на лекар.

1. ОПИСАНИЕ НА ИЗДЕЛИЕТО

Сърдечната клапна протеза On-X® Prosthetic Heart Valve (Фигура 1) представлява механична сърдечна клапа с две платна, която се състои от корпус на орифициума и две платна. Зоната на входящия кръвоток на орифициума разполага с разширяващ се входен отвор, който е конструиран да намалява турбуленцията на потока, а венецът от страната на изходящия кръвоток включва ограничители на платната, конструирани за тяхната защита, докато са в затворено положение. Платната се въртят около петлици, разположени в рамките на вътрешната обиколка на пръстена на орифициума. В затворено положение всяко платно образува номинален ъгъл от 40° спрямо равнината на орифициума. В отворено положение равнината на всяко платно образува номинален ъгъл от 90° спрямо равнината на орифициума. Платната имат ходова крива от 50° към затвореното положение.

Орифициумът е изграден от графитен субстрат с покритие от On-X® въглерод - чиста несплавена форма на пиролитичен въглерод. Платната са изградени от On-X® въглерод, насложен върху графитен субстрат, импрегниран с 10 тегловни % волфрам за осигуряване на рентгеноконтрастност.

Шевният пръстен е изграден от политетрафлуороетиленов (PTFE) плат, фиксиран към орифициума с помощта на титаниеви задържащи пръстени и 5-0 шевен материал. Този начин на фиксиране на шевния пръстен към орифициума позволява неговата ротация на място по време на имплантацията. Върху шевния пръстен са поставени ориентировъчни референтни маркировки с оглед ориентацията на клапата.

Сърдечната клапна протеза On-X® Prosthetic Heart Valve се предлага в 3 аортни и 2 митрални конфигурации на шевния пръстен. Всички аортни конфигурации се предлагат в размери 19, 21, 23, 25 и 27/29 mm. Стандартният митрален шевен пръстен се предлага в размери 23, 25, 27/29 и 31/33, а митралният Conform-X® шевен пръстен се предлага само в размер 25/33.

Аортните клапи с размер от 19 mm до 25 mm са предназначени за интрасупраануларно позициониране на шевния пръстен, докато клапен размер 27/29 mm е предназначен за интраануларно позициониране на шевния пръстен. Всички размери митрални клапи са предназначени за супраануларно позициониране на шевния пръстен.

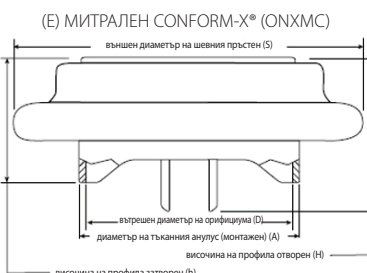
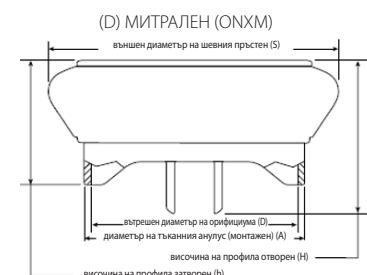
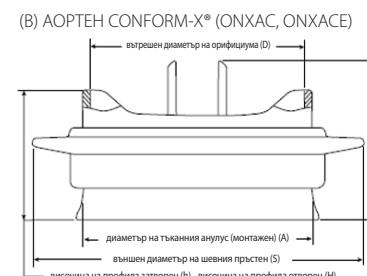
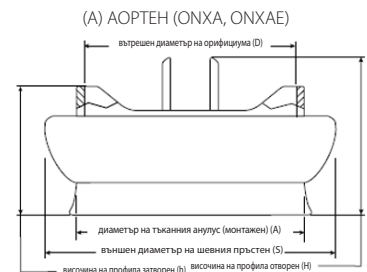
2. ПОКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

Сърдечната клапна протеза On-X Prosthetic Heart Valve е показана за замяна на болни, увредени или неправилно функциониращи нативни клапи или клапни протези на аортната и митралната позиции.

3. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Сърдечната клапна протеза On-X Prosthetic Heart Valve е противопоказана при пациенти с непоносимост към антикоагулантна терапия.

Фигура 1: Аортни и митрални профили
(Вижте Таблица 1 за съответните размери)



4. ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ И ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ

4.1 Предупреждения

САМО ЗА ЕДНОКРАТНА УПОТРЕБА.

НЕ използвайте сърдечната клапна протеза On-X Prosthetic Heart Valve, ако:

- протезата е била изпусната, повредена или с нея е работено неправилно по какъвто и да е начин;
- е изтекъл срокът на годност;
- индикаторната пломба за защита от неоторизирано отваряне е счупена;
- серийният номер от табелката не отговаря на серийния номер от етикета на опаковката.

НЕ преминавайте с катетри, хирургични инструменти или електроди за трансвенозно пейсиране през протезата, тъй като това може да причини клапна недостатъчност, увреждане на платната, дислокация на платната и/или заклеждане на катетър/инструмент/електрод.

НЕ стерилизирайте повторно сърдечната клапна протеза On-X Prosthetic Heart Valve.

4.2 Предпазни мерки

Работете с протезата само с инструменти за сърдечната клапна протеза On-X Prosthetic Heart Valve на фирмата On-X Life Technologies, Inc. (On-XLTI). При избора на клапен размер за сърдечната клапна протеза On-X Prosthetic Heart Valve използвайте само оразмерители On-XLTI; други оразмерители могат да доведат до избор на неправилна клапа.

Избягвайте допир до въглеродните повърхности на клапата с облечени в ръкавица пръсти, или с каквито и да било метални или абразивни инструменти, тъй като това може да причини повреда на клапната повърхност, невидима за невъоръжено око, което да доведе до ускорена структурна дисфункция на клапата, отделяне на платно или да послужи като ядро за образуване на тромб.

Внимавайте да не повредите протезата чрез прилагане на прекомерна сила върху орифициума или платната на клапата.

5. ПОТЕНЦИАЛНИ НЕЖЕЛАНИ РЕАКЦИИ

Нежеланите реакции (по азбучен ред), потенциално свързани с използването на сърдечни клапни протези, включват, но не само:

- ендокардит
- захващане (защипване (импинджмънт)) на протезно платно
- инсулт
- миокарден инфаркт
- неструктурна дисфункция на протезата
- панус на протезата
- перивалвуларен теч на протезата
- регургитация на протезата
- стенокардия
- структурна дисфункция на протезата
- сърдечна аритмия
- сърдечна недостатъчност
- тромбоемболия

- тромбоза на протезата
- хемолиза
- хемолитична анемия
- хеморагия

Възможно е тези усложнения да доведат до:

- повторна операция
- експлантация
- трайна инвалидност
- смърт

Механичните сърдечни клапни протези произвеждат чуващи се звуци като нормална характеристика на тяхното действие. При някои пациенти тези звуци могат да породят неприятно усещане.

Декларация за рискове при повторна употреба

В съответствие с Директива 93/42/ЕИО на Съвета относно медицинските изделия, приложение I, раздел 13.6h, производителят на устройството трябва да предостави информация за рисковете, свързани с повторно използване на устройство, което е предназначено за еднократна употреба. Във връзка с това се прави следната декларация:

Имплантираната On-X сърдечна клапна протеза е предназначена само за еднократна употреба. Не използвайте устройството повторно. Освен рисковете, посочени в раздел 5, повторната употреба може да доведе до процедурни усложнения, вкл. повреда, нарушена биосъвместимост и замърсяване на устройството. Повторната употреба може да доведе до инфекция, сериозни наранявания или смърт на пациента.

6. ИНДИВИДУАЛИЗАЦИЯ НА ЛЕЧЕНИЕТО

Антикоагулация – Трябва да бъде прилагана адекватна антикоагулантна или антикоагулантна/антитромбоцитна терапия. Изборът на схема за приложение на антикоагуланти или антикоагуланти/антитромбоцитни агенти се базира на конкретните нужди на пациента и на клиничната ситуация.

Пациентите с клапа On-X в аортна клапна позиция трябва да бъдат поддържани на дълготрайна варфаринова антикоагулация, което би трябвало да постигне INR (Международно нормализирано съотношение) 2,0 – 3,0 за първите 3 месеца след операцията за смяна на клапата, след което INR трябва да бъде намалено до 1,5 – 2,0. Пациентите с клапа On-X в митрална клапна позиция или в множество клапни позиции трябва да бъдат поддържани на INR от 2,5 – 3,5 непрекъснато след операцията за смяна на клапата. За пациенти с клапа On-X в която и да е позиция се препоръчва също и добавянето на ежедневна доза от 75 до 100 mg аспирин, освен ако няма противопоказание за използването на аспирин.

Проучванията показват, че стабилният контрол на INR осигурява по-добри клинични резултати и пациентите трябва да бъдат мониторираны редовно. Препоръчва се използването на домашно мониториране за постигане на стабилен контрол на INR.

6.1 Конкретна група пациенти

Безопасността и ефективността на сърдечната клапна протеза On-X Prosthetic Heart Valve не са установени при следните конкретни популационни групи, тъй като не са проучвани при тях:

- бременни пациентки;
- кърмачки;
- пациенти с хроничен ендокардит;
- пациенти, при които е необходима замяна на пулмоналната или трикуспидалната клапа.

7. КОНСУЛТИРАНЕ НА ПАЦИЕНТИТЕ

- На всички пациенти с клапни протези, подлагани на стоматологични процедури или други потенциално бактериемични процедури, трябва да бъде осигурено профилактично антибиотично лечение.
- На пациентите е необходима антикоагулантна или антикоагулантна/анти тромбоцитна терапия.
- Пациентите трябва да бъдат насърчавани да попълнят идентификационната карта на пациента, предоставена с клапата, и да я носят със себе си по всяко време.

8. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

8.1 Налични модели и размери

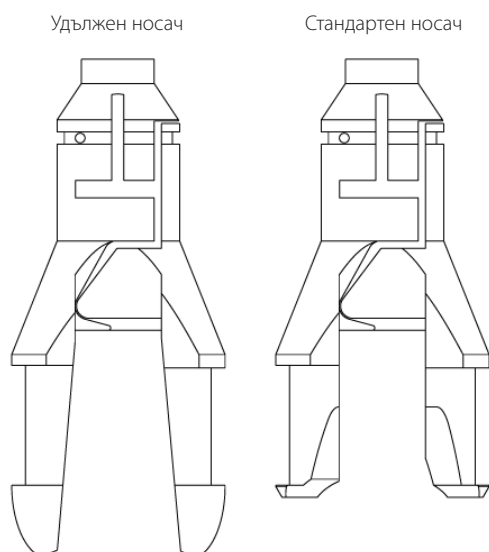
Сърдечната клапна протеза On-X Prosthetic Heart Valve се предлага с 3 аортни и 2 митрални конфигурации на шевния пръстен. Всички аортни конфигурации се предлагат в размери 19, 21, 23, 25 и 27/29 mm. Стандартният митрален шевен пръстен се предлага в размери 23, 25, 27/29 и 31/33 mm, а митралният Conform-X шевен пръстен се предлага само в размер 25/33.

Аортните клапи с размер от 19 mm до 25 mm са предназначени за интрасупраануларно позициониране на шевния пръстен, докато клапен размер 27/29 mm е предназначен за интраануларно позициониране на шевния пръстен. Всички размери митрални клапи са предназначени за супраануларно позициониране на шевния пръстен.

Аортните клапи се предлагат със стандартен или удължен клапен носач (Фигура 2).

Спецификациите на размерите и моделите за всички налични размери на сърдечната клапна протеза On-X Prosthetic Heart Valve са представени в Таблица 1 и на Фигура 1. Символът SZ mm върху кутията, етикетите на опаковката и регистрационната карта на импланта се отнася до диаметъра на тъканния анулус на клапата в милиметри.

Фигура 2: Стандартен или удължен носач на аортната клапа



8.2 Опаковка

Сърдечната клапна протеза On-X Prosthetic Heart Valve се предоставя стерилна, монтирана на носач в двойно запечатана пластмасова опаковка. Опаковката се състои от следните елементи:

- Външна кутия
- Медицинска карта на пациента
- Пластмасова опаковка на клапата (контейнер)
- Регистрационна карта на импланта
- Пластмасов носач на клапата
- Табелка със серийния номер на клапата
- Инструкции за употреба

Инструментите за имплантация на сърдечната клапна протеза On-X Prosthetic Heart Valve се доставят отделно, **НЕСТЕРИЛНИ**, и трябва да бъдат почиствани и стерилизирани преди употреба, както е посочено в точка 8.5.

Таблица 1: Спецификации на клапа On-X (милиметри)

Обозначение на модела			Диаметър на тъканния анулус (монтажен) (A)	Вътрешен диаметър на орифициума (D)	Външен диаметър на шевния пръстен (S)	Височина на профила (затворен) (h)	Височина на профила (отворен) (H)	Площ на вътрешния орифициум (mm ²)
Удължен носач	Стандартен носач	Размер/вид						
ONXAE-19*	ONXA-19	19 аортна	19	17,4	23	10,8	13,3	228
ONXAE-21*	ONXA-21	21 аортна	21	19,4	26	11,9	14,7	284
ONXAE-23*	ONXA-23	23 аортна	23	21,4	29	13,1	16,1	344
ONXAE-25*	ONXA-25	25 аортна	25	23,4	32	14,2	17,8	411
ONXAE-27/29*	ONXA-27/29	27/29 аортна	27-29	23,4	34	14,2	17,8	411
ONXACE-19*	ONXAC-19*	19 Аортна Conform-X	19	17,4	27	10,8	13,3	228
ONXACE-21*	ONXAC-21*	21 Аортна Conform-X	21	19,4	30	11,9	14,7	284
ONXACE-23*	ONXAC-23*	23 Аортна Conform-X	23	21,4	33	13,1	16,1	344
ONXACE-25*	ONXAC-25*	25 Аортна Conform-X	25	23,4	34	14,2	17,8	411
ONXACE-27/29*	ONXAC-27/29*	27/29 Аортна Conform-X	27-29	23,4	36	14,2	17,8	411
ONXANE-19*	ONXAN-19*	19 Аортна анатомична	19	17,4	27	10,8	13,3	228
ONXANE-21*	ONXAN-21*	21 Аортна анатомична	21	19,4	30	11,9	14,7	284
ONXANE-23*	ONXAN-23*	23 Аортна анатомична	23	21,4	33	13,1	16,1	344
ONXANE-25*	ONXAN-25*	25 Аортна анатомична	25	23,4	34	14,2	17,8	411
ONXANE-27/29*	ONXAN-27/29*	27/29 Аортна анатомична	27/29	23,4	36	14,2	17,8	411
	ONXM-23**	23 митрална	23	21,4	31	13,1	16,1	344
	ONXM-25	25 митрална	25	23,4	33	14,2	17,8	411
	ONXM-27/29	27/29 митрална	27-29	23,4	34	14,2	17,8	411
	ONXM-31/33	31/33 митрална	31-33	23,4	36	14,2	17,8	411
	ONXMC-25/33	Митрална Conform-X	25-33	23,4	39	14,2	17,8	411

* Не се предлага на всички пазари

** Не се предлага в САЩ

Направете справка с Фигура 1 за местоположението на измерените размери. Посочените стойности са номинални, в рамките на допуските.

8.3 Съхранение

Сърдечната клапна протеза On-X Prosthetic Heart Valve е с максимален срок на съхранение 5 години от датата на производство. Срокът на стерилност на сърдечната клапна протеза On-X Prosthetic Heart Valve е посочен върху етикетата на външната опаковка. Трябва да се поддържа адекватно управление на наличностите, така че да се имплантират първо протезите с по-ранен срок на годност, за да се избегне изтичане на срока. За защита на клапата тя трябва да се съхранява във външната си кутия до момента на използване. Средата на съхранение трябва да е чиста, хладна и суха.

8.4 Принадлежности

Сърдечната клапна протеза On-X Prosthetic Heart Valve е конструирана за употреба само с инструменти On-XLTI On-X. Инструментите се доставят отделно като комплект, който включва оразмерители, ротатори, спомагателен държател и сонда за платна. Инструментите са за многократна употреба.

ВНИМАНИЕ: Оразмерителите и спомагателните държатели имат метални зони, които са огъваеми. Повтарящото се огъване на тези метални зони може да доведе до умора на материала и счупване. За да бъде избегнато счупване на инструмента по време на употреба, неговият корпус трябва да бъде оглеждан за повърхностни пукнатини преди и след всяко огъване. Ако са налице повърхностни пукнатини от умора на метала, оразмерителят и/или спомагателният държател трябва да бъдат бракувани и подменени. Свържете се с отдела за обслужване на клиенти на On-XLTI, за да поръчате резервни.

ВНИМАНИЕ: Сондите за платна и ротаторите са гъвкави, но не са предназначени да бъдат огъвани в трайно деформирано състояние.

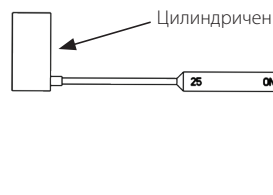
Оразмерител

Оразмерителят се използва за измерване на получения диаметър на тъканния анулус след подготовката на последния за импланта. Корпусът на оразмерителя е огъваем във всеки край. Оразмерителите са цилиндрични – за клапи с размер 19 mm до 25 mm и конични – за клапи с размер 27/29 mm и 31/33 mm (Фигура 3а и 3б). За улеснение на избора на оразмерител направете справка в Таблица 2.

Оразмерители с аналог на импланта

За всички размери на аортната клапа са предоставени оразмерители с аортен аналог (Фигура 3а). Те представляват макет на профила на стандартната On-X аортна клапа. Използват се след оразмеряването за стандартна, Conform-X и анатомична конфигурация на шевния пръстен, за да осигурят пасване на аортната клапа без обструкция на коронарните артерии. Формата на оразмерителите с аортен аналог с размер 19 до 25 има предназначението да моделира интрасупраануларно позициониране. Оразмерителят с аортен аналог с размер 27/29 има предназначението да моделира интраануларно позициониране.

Фигура 3а: Оразмерител и оразмерител с аналог



Фигура 3б: Оразмерител



Таблица 2: Избор на оразмерители – независимо от вида аортен носач

Размер	Вид клапа	Избор на оразмерител		Позиция на шевния пръстен
		Вид оразмерител	Използване на оразмерител с аналог	
19	Аортна	Цилиндричен	ДА	Интрасупраануларна
21	Аортна	Цилиндричен	ДА	Интрасупраануларна
23	Аортна	Цилиндричен	ДА	Интрасупраануларна
25	Аортна	Цилиндричен	ДА	Интрасупраануларна
27/29	Аортна	Коничен	ДА	Интраануларна
19*	Аортна Conform-X	Цилиндричен	ДА	Интрасупраануларна
21*	Аортна Conform-X	Цилиндричен	ДА	Интрасупраануларна
23*	Аортна Conform-X	Цилиндричен	ДА	Интрасупраануларна
25*	Аортна Conform-X	Цилиндричен	ДА	Интрасупраануларна
27/29*	Аортна Conform-X	Коничен	ДА	Интраануларна
19*	Аортна анатомична	Цилиндричен	ДА	Интрасупраануларна
21*	Аортна анатомична	Цилиндричен	ДА	Интрасупраануларна
23*	Аортна анатомична	Цилиндричен	ДА	Интрасупраануларна
25*	Аортна анатомична	Цилиндричен	ДА	Интрасупраануларна
27/29*	Аортна анатомична	Коничен	ДА	Интраануларна
23*	Митрална	Цилиндричен	НЕ	Супраануларна
25	Митрална	Цилиндричен	НЕ	Супраануларна
27/29	Митрална	Коничен	НЕ	Супраануларна
31/33	Митрална	Коничен	НЕ	Супраануларна
25/33	Митрална Conform-X	Цилиндричен или коничен	НЕ	Супраануларна

* Не се предлага на всички пазари

Спомагателен държател

Спомагателният държател (Фигура 4) улеснява държането на клапата или ротатора по време на операцията. Спомагателният държател се състои от ръкохватка, огъваем корпус и връх.

Ротатор

Клапният ротатор (Фигура 5) се използва за преориентиране на клапата in situ и може да се използва за проверка на подвижността на платната. Ротаторът се състои от пластмасова глава с централно разположена сонда за платната и прикрепена дръжка.

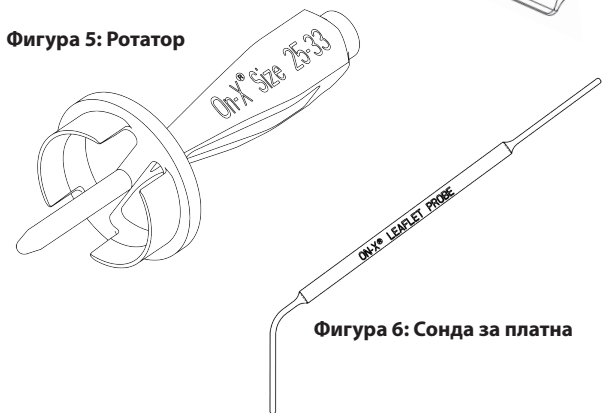
Ротаторът може да бъде използван с или без прикрепения спомагателен държател. За да прикрепите ротатора към спомагателния държател, въведете върха на последния директно в жлеба в края на дръжката на ротатора. Ротаторът щраква на място след упражняване на лек натиск.

Сонда за платна

Сондата за платната (Фигура 6) представлява гъвкава пръчка с конусовидно скосени заоблени краища. Тя може да бъде използвана за внимателно задвижване на платната за проверка дали се отварят и затварят свободно.



Фигура 4: Спомагателен държател



Фигура 5: Ротатор

Фигура 6: Сонда за платна

8.5 Почистване и стерилизация на принадлежностите

Инструментите за имплантация на сърдечната клапна протеза On-X Prosthetic Heart Valve се доставят отделно, НЕСТЕРИЛНИ, и трябва да бъдат почиствани и стерилизирани преди употреба. Трябва да се прилагат стандартните болнични процедури за почистване на хирургични инструменти. Забележка: металните инструменти са изработени от титан. Пластмасовите инструменти са изработени от полифенилсулфон. Използваните в тези инструменти материали издържат на стандартна и бърза парна стерилизация.

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ: Тези инструменти НЕ се доставят стерилни. Те трябва да бъдат надлежно почиствани и стерилизирани преди всяка употреба.

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ: НЕ СТЕРИЛИЗИРАЙТЕ инструментите по какъвто и да било друг стерилизационен метод, различен от парна стерилизация. Някои изделия може да се повредят в резултат от използването на други стерилизационни методи.

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ: Ротаторът трябва да бъде свален от държателя след употреба и преди почистване. За отделяне на ротатора от спомагателния държател трябва да бъде приложена сила, по-голяма от тази при поставянето му.

9. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ: НЕ използвайте сърдечната клапна протеза On-X Prosthetic Heart Valve, ако:

- протезата е била изпусната, повредена или с нея е работено неправилно по какъвто и да е начин;
- е изтекъл срокът на годност;
- индикаторната пломба за защита от неоторизирано отваряне е счупена;
- серийният номер от табелката не отговаря на серийния номер от етикета на опаковката.

9.1 Обучение на лекарите

За имплантиране на сърдечната клапна протеза On-X Prosthetic Heart Valve не се изисква специално обучение. Техниките за имплантиране на тази протеза са подобни на използваните при която и да е механична сърдечна клапна протеза.

9.2 Стерилизация и рестерилизация

Сърдечната клапна протеза On-X Prosthetic Heart Valve се предоставя стерилна. Не използвайте клапата, ако е изтекъл срокът на стерилност или ако след изваждане от външната кутия, опаковката на клапата е повредена или бариерата на стерилност е с нарушена цялост. Обадете се на отдела за работа с клиенти на On-XLTI и уговорете връщане на клапата и получаване на друга в замяна.

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ: Ако по време на операцията клапата бъде извадена от опаковката си, но не бъде използвана, тя не трябва да бъде преопакована или рестерилизирана. В този случай клапата трябва да бъде върната на On-XLTI. Преди да пристъпите към връщане се обадете на отдела за работа с клиенти за информация.

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ: Не стерилизирайте повторно сърдечната клапна протеза On-X Prosthetic Heart Valve.

9.3 Инструкции за работа и подготовка

ВНИМАНИЕ: Работете с протезата само с инструменти за сърдечната клапна протеза On-X Prosthetic Heart Valve на On-XLTI. При избора на клапен размер за сърдечната клапна протеза On-X Prosthetic Heart Valve използвайте само оразмерители On-XLTI; други оразмерители могат да доведат до избор на неправилна клапа.

ВНИМАНИЕ: Избягвайте допир до въглеродните повърхности на клапата с облечени в ръкавица пръсти, или с каквито и да било метални или абразивни инструменти, тъй като това може да причини повреда на клапната повърхност, невидима за невъоръжено око, което да доведе до ускорена структурна дисфункция на клапата, отделяне на платно или да послужи като ядро за образуване на тромб.

ВНИМАНИЕ: Внимавайте да не повредите протезата чрез прилагане на прекомерна сила върху орифициума или платната на клапата.

Циркулираща медицинска сестра

1. Проверете срока на годност върху външната кутия.

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ: НЕ използвайте сърдечната клапна протеза On-X Prosthetic Heart Valve, ако срокът на годност е изтекъл. Ако клапата не е използвана, нейната пластмасова опаковка е неповредена и срокът на стерилност е изтекъл, клапата трябва да бъде върната на On-XLTI.

2. Извадете опаковката с клапата и листовките от външната кутия. Огледайте опаковката за повреда.

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ: НЕ използвайте сърдечната клапна протеза On-X Prosthetic Heart Valve, ако протезата е била изпусната, повредена или с нея е работено неправилно по какъвто и да е начин. Ако бъде установена каквато и да е повреда, използвайте друга клапа и организирате връщане на повредената клапа чрез отдела за работа с клиенти на On-XLTI.

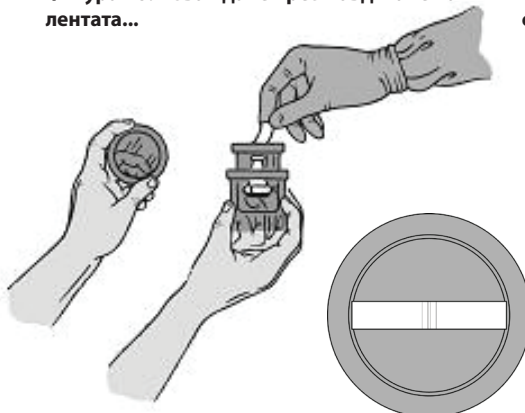
3. Попълнете картата за регистрация на импланта с толкова подробности, колкото разрешава местната нормативна уредба, и я върнете на On-XLTI възможно най-бързо. Това дава възможност пациентът да бъде въведен в базата данни за проследяване, което би могло да бъде важно за отпращане на бъдещи известия относно клапата. Дайте медицинската карта на пациента на последния или я добавете към неговата медицинска документация.

Дизайн с развиване на капачката

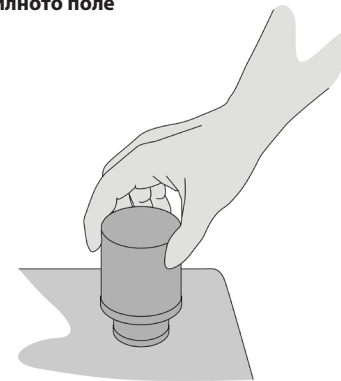
Фигура 7а. Развиване на външната капачка



Фигура 7б. Изваждане чрез повдигане на лентата...



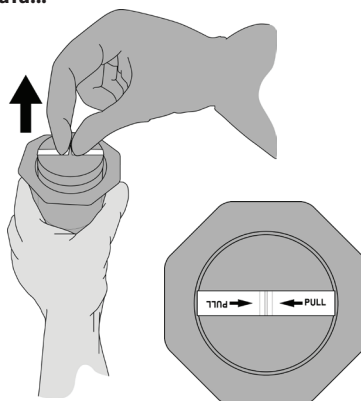
Фигура 7в. ...или обръщане върху стерилното поле

**Дизайн с обелване на капачката**

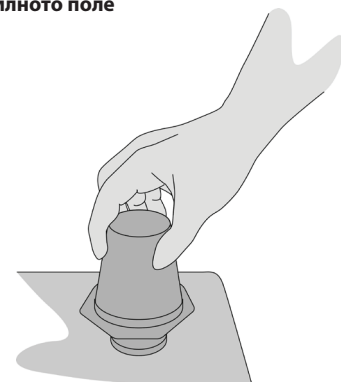
Фигура 8а. Обелване на външната капачка



Фигура 8б. Изваждане чрез повдигане на лентата...



Фигура 8в. ...или обръщане върху стерилното поле



4. Отворете външната опаковка

Опаковката е с развиваща се външна капачка: Завъртете капачката обратно на часовниковата стрелка, докато спре, и след това вдигнете капачката от опаковката (Фигура 7а).

Опаковката е с обелваща се капачка **Peel-off Tyvek®**: Хванете означения за обелване ъгъл на капачката и дръпнете назад към центъра на опаковката (Фигура 8а). Продължете с обелването до пълното отстраняване на капачката.

5. Инструментиращата медицинска сестра може да извади стерилната вътрешна опаковка от външната опаковка чрез внимателно повдигане на хартиената лента, прикрепена към горния край на вътрешната опаковка (Фигура 7б или Фигура 8б). След това вътрешната опаковка се поставя върху инструменталната табла. Или, вътрешната опаковка може да бъде поставена в стерилното поле чрез внимателно обръщане на външната опаковка малко над стерилното поле (Фигура 7в или Фигура 8в) и оставяне на вътрешната опаковка да се плъзне върху стерилното поле.

Инструментираща медицинска сестра/хирург:

1. Проверете индикаторната пломба за защита от неоторизирано отваряне на вътрешната опаковка.

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ: НЕ използвайте сърдечната клапна протеза On-X Prosthetic Heart Valve, ако индикаторната пломба за защита от неоторизирано отваряне е счупена. Ако индикаторната пломба е счупена, използвайте друга клапа и организирате връщане на първата чрез отдела за работа с клиенти на On-XLTI.

- Отворете вътрешната опаковка, като завъртите внимателно капачката, за да спуните индикаторните пломби за защита от неоторизирано отваряне (Фигура 9), и след това повдигнете капачката от основата.
- Натиснете върха на спомагателния държател в жлеба на носача на клапата, докато не щракне плътно на място (Фигура 10). Внимателно повдигнете и извадете клапата от опаковката и плъзнете пластината на носача, за да се отдели от него.

Хванете внимателно и леко шевния пръстен с облечена в ръкавица ръка и завъртете внимателно спомагателния държател в двете посоки. Клапата трябва да се върти лесно в шевния пръстен. Спрете ротационния тест, когато даден ориентиран знак е подравнен с оста на въртене.

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ: НЕ използвайте сърдечната клапна протеза On-X Prosthetic Heart Valve, ако тя не се върти лесно. Използвайте друга клапа и организирайте връщане на първата чрез отдела за работа с клиенти на On-XLTI.

- Сравнете серийния номер от табелката с този от етикета на външната опаковка.

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ: НЕ използвайте сърдечната клапна протеза On-X Prosthetic Heart Valve, ако серийният номер от табелката не отговаря на този от етикета на опаковката. Използвайте друга клапа и организирайте връщане на първата чрез отдела за работа с клиенти на On-XLTI.

Фигура 9. Отваряне на вътрешната опаковка



Фигура 10. Въвеждане на спомагателния държател

- Отстранете табелката със серийния номер, като срежете края, който я държи към клапата. Ако желаете, незабавно след нейното сваляне, табелката може да бъде използвана за проверка на стерилността с помощта на стандартни методи за посявка.
- Сега клапата е готова за имплантация. За улесняване на позиционирането по време на имплантация, корпусът на спомагателния държател може да бъде огънат чрез хващане на краищата на държателя и корпуса и огъване. Избягвайте хващане на клапата.

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ: НЕ използвайте клапата за опора, когато огъвате спомагателния държател. Това може да я повреди и да доведе до механична неизправност.

9.4 Имплантация на изделието

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ: Преди употреба всички спомагателни инструменти трябва да бъдат почиствани и стерилизирани съгласно инструкциите за тях.

Оразмеряване

За оразмеряване на анулуса използвайте само оразмерители за сърдечната клапна протеза On-X Prosthetic Heart Valve. Оразмерителите имат краища, които са цилиндрични, конични и с аортен аналог. Направете справка с Таблица 2 за по-лесен избор на оразмерител.

Цилиндричните оразмерители отговарят на клапни размери от 19 mm до 25 mm. Коничните оразмерители отговарят на клапен размер 27/29 mm и 31/33 mm. Тези видове оразмерители могат да бъдат използвани както за аортни, така и за митрални клапи.

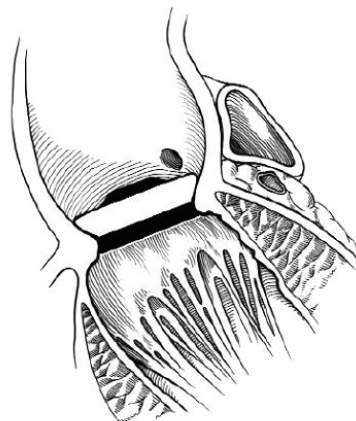
Правилният клапен размер се определя чрез постигане на комфортно, не стегнато, наместване на оразмерителя в анулуса. Когато бъде постигнато комфортно наместване, съответният клапен размер се определя по обозначението върху оразмерителя. Митрални сърдечни клапни протези On-X Conform-X могат да бъдат използвани, когато комфортното наместване е при или между размер 25 и размер 33.

За всички размери аортна клапа са предоставени оразмерители с аортен аналог. За аортните клапи с размер от 19 mm до 25 mm оразмерителите с аортен аналог се използват за проверка дали аортната клапа може да легне правилно в анулуса и дали коронарните артерии остават без обструкция. Аортните клапи размер с от 19 mm до 25 mm със стандартна, Conform-X и анатомична конфигурация на шевния пръстен са проектирани да паснат в анулуса при имплантиране, при което експонираното въглеродно разширение ляга в анулуса и шевният пръстен е интрасупраануларен (Фигура 11).

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ: НЕ оразмерявайте шевния пръстен на аортни клапи с размер от 19 mm до 25 mm така, че да пасва в анулуса.

Аортните клапи с размер 27/29 mm със стандартна, Conform-X и анатомична конфигурация на шевния пръстен са проектирани за поставяне в интраануларна позиция и имат оразмерител с аналог, наподобяващ такова поставяне.

Фигура 11. Оразмерители с аортен аналог за проверка на аортната клапа



Всички митрални клапи, включително митралната сърдечна клапна протеза Mitral On-X Conform-X Prosthetic Heart Valve, са проектирани за поставяне в супраануларна позиция (Фигура 12).

ВНИМАНИЕ: Избягвайте свръхоразмеряване на клапата, тъй като това би могло да доведе до смущения в клапната функция.

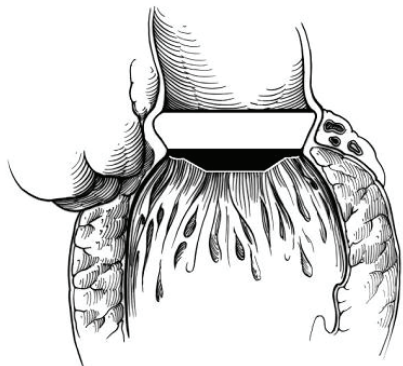
9.5 Шевни техники

Шевните техники варират в зависимост от предпочитанията на имплантиращия хирург и състоянието на пациента. Аортната клапа е проектирана така, че тъканият анулус да се опира на разширението на орифициума. Общият консенсус между хирургите е, че техниката с неевърсионен прекъснат матрацен шев (non-everting interrupted mattress suture) с или без подложки (pledgets) осигурява най-добро прилягане на клапния анулус към външната повърхност на разширението.

Митралните клапи по принцип се имплантират с помощта на техника с евърсионен матрацен шев (everting mattress suture) с или без подложки, макар че са били използвани успешно и техники с неевърсионен и непрекъснат шев.

ВНИМАНИЕ: Когато поставяте клапата се уверете, че няма шевен материал или анатомични структури, които да пречат на движението на платната. Ротационните възможности на клапата могат да бъдат полезни за избягване на аномална резидуална патология, която би могла да смущава движението на платната.

Фигура 12. Супраануларно позициониране на клапата

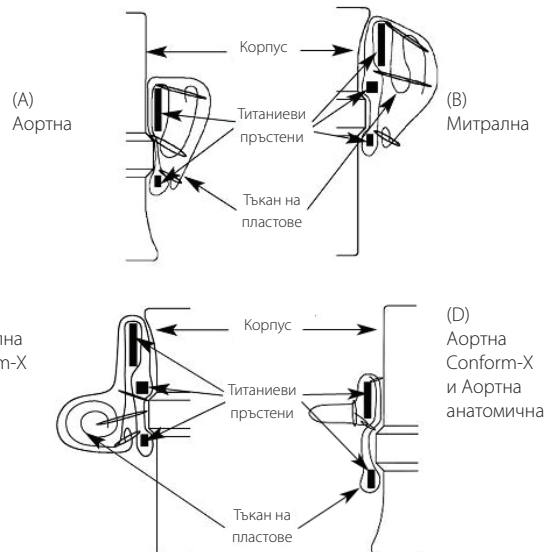


Шевове трябва да минават през средната точка на шевния пръстен. Това дава възможност на шевния пръстен да запази гъвкавостта си и да съответства на анулуса. То също предпазва шевната игла от влизане в контакт с титаниевите пръстени, които са разположени в шевния пръстен (Фигура 13). За полагане на шевове могат да бъдат използвани ориентировъчните маркировки върху шевния пръстен.

ВНИМАНИЕ: За анатомичен шевен пръстен, шевове в трите клапни комисури трябва да отговарят на трите ориентационни маркировки на шевния пръстен.

Когато всички шевове бъдат положени, клапата се придвижва в анулуса и шевове се връзват. За аортните клапи се предлага първите 3 възела да бъдат вързани еквиливантно един на друг и по средата на разстоянието между комисурите с оглед стабилизиране на клапата в анулуса. Носачът се отстранява от клапата чрез внимателно срязване на задържащия конец, както е показано на Фигура 14, след което клапният носач се повдига внимателно с държателя извън клапата.

Фигура 13. Напречни сечения на шевния пръстен



ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ: НЕ се опитвайте да поставите отново клапния носач в клапата, след като е бил свален.

ВНИМАНИЕ: Завързаните конци трябва да бъдат отрязвани късо за избягване на всяко потенциално смущение на движението на платната.

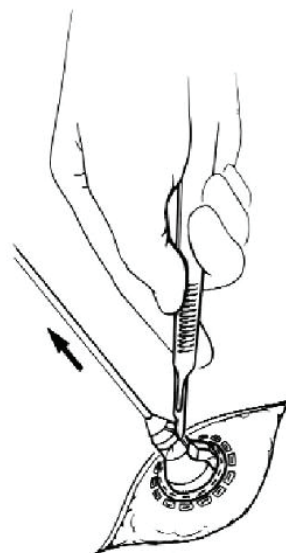
9.6 Оценка на движението на платната и ротация на клапата

Изпитване на движението на платната

След като клапата е поставена, трябва да бъде изпитано свободното движение на платната. За изпитване на подвижността на платната използвайте сондата на ротатора или сондата за платна, за да задвижите внимателно платната и да проверите дали се отварят и затварят свободно.

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ: Изпитвайте подвижността на платната само със сондата за платна On-XLT1 On-X или сондата за платна в края на ротатора.

Фигура 14. Сваляне на носача на клапата



Ротация

Ако платната не се движат свободно, завъртете внимателно клапата в едната или другата посока, докато не достигне положение, в което не се установява препятствие за платната.

ВНИМАНИЕ: Не опитвайте да завъртите клапата, ако срещате каквото и да е значително съпротивление на ротацията. Въртящият момент, необходим за завъртане на клапата *in situ*, трябва да е приблизително същия като приложения при изпитването на ротацията преди имплантацията. Ако за завъртане е необходим забележимо по-висок въртящ момент, спрете опитите за ротация. Свалете клапата, ако е необходима ротация, която не може да бъде извършена.

Ротаторът може да бъде използван с или без прикрепения спомагателен държател. Ако е необходимо, прикрепете спомагателния държател към ротатора, като вкарете края на държателя в жлеба в края на ръкохватката на ротатора, докато щракне плътно на място.

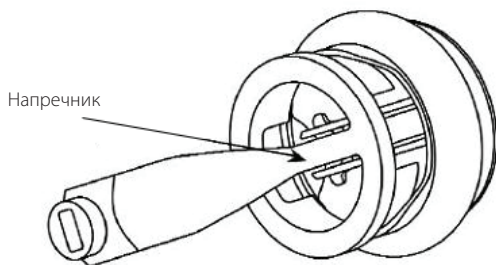
ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ: За въртене на клапата *in situ* използвайте само ротатора On-XLT1 On-X. Използвайте само ротатор със съответния размер. Използването на ротатор с погрешен размер може да повреди клапата.

Когато сондата за платна на ротатора е между платната и напречникът е подравнен с оста на въртене на клапата, въведете внимателно клапния ротатор в клапата, докато не легне удобно на място (Фигура 15).

ВНИМАНИЕ: При въвеждането на ротатора не трябва да се усеща съпротивление. Ако срещнете съпротивление, спрете, извадете и подравнете отново ротатора, преди да се опитате да го поставите отново.

След ротацията направете ново изпитване на движението на платната. Свалете клапата, ако не може да бъде постигнато свободно движение на платната.

Фигура 15. Въвеждане на клапния ротатор



9.7 Ориентация на клапата

Аортна:

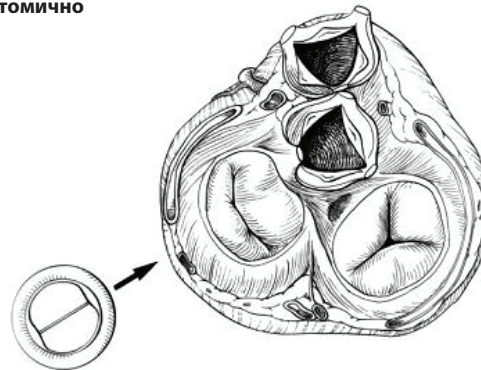
На базата на клинични проучвания не се установява предпочитана ориентация на аортните сърдечни клапни протези Aortic On-X Prosthetic Heart Valves със стандартната, Conform-X или анатомичната конфигурация на шевния пръстен.

ВНИМАНИЕ: След като клапата е имплантирана, проверете визуално дали устията на коронарните артерии са свободни от потенциални пречки.

Митрална:

Според литературата, оста на въртене на митралната клапа трябва да бъде разположена антианатомично. Вижте Фигура 16.

Фигура 16. Ос на въртене на митралната клапа, разположена антианатомично



Митрална стандартна и Conform-X

10. ПОСТОПЕРАТИВНА ИНФОРМАЦИЯ

10.1 Съвместимост с ядрено-магнитен резонанс (ЯМР)



Условия за безопасност в МР среда:

Сърдечната клапна протеза On-X Prosthetic Heart Valve, сърдечната митрална клапна протеза Mitral Conform-X Heart Valve Prosthesis, размер 25-33*, е определена като безопасна в МР среда при определени условия, съгласно терминологията, формулирана от Американското дружество за изпитвания и материали (American Society for Testing and Materials (ASTM) International) за международни цели, обозначение: F2503-08. Стандартна практика за маркиране на медицински устройства и други артикули с оглед безопасността в магнитно-резонансна среда. ASTM International, 100 Barr Harbor Drive, PO Box C700, West Conshohocken, Pennsylvania.

Неклинични изпитвания показват, че сърдечната митрална клапна протеза On-X Mitral Conform-X Heart Valve Prosthesis, размер 25-33, е безопасна в МР среда при определени условия. Пациент с това изделие може да бъде сканиран безопасно незабавно след поставянето му при следните условия:

Статично магнитно поле:

- Статично магнитно поле от 3 Tesla или по-малко
- Максимално пространствено градиентно магнитно поле от 720 Gauss/cm или по-малко

Нагряване, свързано с ЯМР:

В неклинични изпитвания сърдечната клапна протеза On-X Prosthetic Heart Valve, сърдечната митрална клапна протеза Mitral Conform-X Heart Valve Prosthesis, размер 25-33, показва следното температурно повишение по време на ЯМР, извършен за 15-минутно сканиране (т.е. на импулсна секвенция) с МР система 3 Tesla (3 Tesla /128 MHz, Excite, HDx, софтуер 14X.M5, General Electric Healthcare, Milwaukee, WI):

Най-висока температурна промяна +1,6°C

Ето защо експериментите за свързано с ЯМР нагряване, проведени със сърдечната митрална клапна протеза On-X Mitral Conform-X Heart Valve Prosthesis, размер 25-33, при 3 Tesla, използвайки предавателно/приемателна РЧ бобина за тяло с МР система с отчетен среден специфичен коефициент на поглъщане SAR 2,9 W/kg (т.е. свързан с калориметрично измерена средна стойност за цялото тяло 2,7 W/kg), показват, че най-голямото количество топлина, получено при тези конкретни условия, е равно на или по-малко от +1,6°C.

Информация за артефактите:

Качеството на МР изображението може да бъде компрометирано, ако изследваната зона е точно върху или относително близо до позицията на сърдечната митрална клапна протеза On-X Mitral Conform-X Heart Valve Prosthesis, размер 25-33. Затова може да бъде необходима оптимизация на параметрите за МР визуализация, за да бъде компенсирано присъствието на това устройство.

*ЯМР находките се отнасят до тази конкретна най-голяма сърдечна клапна протеза и всички други по-малки размери, които са изработени от сходни материали.

Импулсна секвенция	Площ на зоната без сигнал (mm ²)	Ориентация на равнината
T1-SE	1 090	Успоредна
T1-SE	686	Перпендикулярна
GRE	1 478	Успоредна
GRE	1 014	Перпендикулярна

10.2 Върнати продукти

За връщане на който и да е продукт се изисква оторизация от отдела за работа с клиенти на On-XLT. За всякакви въпроси относно клапата или за получаване на оторизация за връщане, моля, свържете се с отдела за работа с клиенти.

Лицензирано под следните номера на патенти на САЩ: 5,308,361; 5,137,532; 5,545,216; 5,772,694; 5,641,324; 5,908,452; 5,284,676; 5,305,554; 5,328,713; 5,332,337; 5,336,259; 5,514,410; 5,677,061; 6,096,075; Сериен No. 09/010,449 разрешен; Сериен No. 09/224,816 разрешен; и други разрешителни и патенти в процедура.

11. ИНФОРМАЦИЯ ЗА ПАЦИЕНТА**11.1 Регистрация на пациента**

Всяка опаковка на клапа съдържа медицинска карта на пациента и регистрационна карта на имплант. On-XLT изисква незабавно попълване на регистрационната карта на импланта и връщане на подлежащото на изпращане по пощата копие на отдела за работа с клиенти на On-XLT. При имплантиране на много на брой клапи, моля, попълнете карта за всяка клапа. On-XLT ще използва тези данни за целите на отправяне на известия и за подпомагане на попълването на наличностите в здравното заведение. Цялата информация за пациентите остава строго поверителна и, ако законът разрешава, оповестяване на информация за самоличността на пациентите може да бъде отказано.

11.2 Медицинска карта на пациента

С протезата се предоставя медицинска карта на пациента. Пациентите трябва да бъдат насърчавани да попълнят картата и да я носят със себе си по всяко време.

11.3 Информационна брошура за пациента

On-XLT разпространява информационна брошура за пациента, която лекарят може да реши да предостави на пациента преди изписването. Копия от тази брошура са на разположение при поискване от отговарящия за вас търговски представител на On-XLT.

12. ОТКАЗ ОТ ГАРАНЦИИ

Поради изброените по-горе усложнения, които могат да настъпят при използване на всяка сърдечна клапна протеза, и възможностите за повреждане, отбелязани също така по-горе, преди, по време на или след имплантацията On-XLT гарантира единствено, че продуктът отговаря на стандартните спецификации на On-XLT. On-XLT не дава никакви други гаранции относно функционирането на продукта в процеса на употреба и не поема никакъв риск що се отнася до резултатите от употребата на този продукт. Целият риск от употребата на продукта се поема от купувача. On-XLT отхвърля всякакви други гаранции по отношение на продукта, изрични или подразбиращи се, включително, но неограничавачи се до гаранциите, свързани с продаваемостта на продукта или неговата годност за определена цел. On-XLT не поема отговорност за каквито и да било преки, специални, произтичащи или случайни загуби, вреди или разходи, свързани с употребата на продукта. Нито едно лице не разполага с правомощия по какъвто и да е начин да променя което и да е от тези условия или да обвързва On-XLT с каквато и да е допълнителна отговорност във връзка с употребата на продукта.

ПРИЛОЖЕНИЕ А

Клинична информация според изискванията на Агенцията за контрол на храните и лекарствата (FDA) (САЩ)

1. НЕЖЕЛАНИ СЪБИТИЯ

В проучването преди пускане на европейския пазар на 184 пациента в 11 центъра са имплантирани общо 184 аортни сърдечни клапни протези On-X Prosthetic Heart Valves. Средният период на проследяване е 2,2 години (диапазон от 0 до 4,0 години) с общо 411,8 пациентогодини. В митрална позиция са имплантирани 229 клапи на 229 пациента в 16 центъра. Средният период на проследяване е 1,8 години (диапазон от 0 до 4,5 години) с общо 417,9 пациентогодини.

При пациентите с аортна клапна протеза по време на проучването са настъпили общо 7 смъртни случая, като 2 от тях са определени като свързани с клапата. Причините за свързаните с аортната клапна протеза смъртни случаи са ранна тромбоемболия (1 пациент) и внезапна, необяснима смърт (1 пациент). При пациентите с митрална клапна протеза по време на проучването са настъпили общо 18 смъртни случая, като 3 от тях са определени като свързани с клапата. Причините за свързаните с митралната клапна протеза смъртни случаи са ранно, неовладяно кръвотечение (1 пациент) и внезапна, необяснима смърт (2-ма пациента).

1.1 Наблюдавани нежелани събития

По време на клиничното проучване има съобщения за нежелани събития, както е показано в Таблицы 3 и 4

2. КЛИНИЧНИ ПРОУЧВАНИЯ

2.1 Изпитвания преди пускане на пазара

Дизайнът на клиничните изпитвания преди пускане на пазара на сърдечната клапна протеза On-X Prosthetic Heart Valve беше насочен към проучване на безопасността и ефективността на клапата при замяна на аортната и митралната клапа. Пациенти, нуждаещи се от изолирана замяна на аортната сърдечна клапа, бяха записани за периода 1996 г. до 2000 г. в 11 центъра в международно, многоцентрово, проспективно, нерандомизирано проучване с ретроспективни контроли. Пациенти, нуждаещи се от изолирана замяна на митралната сърдечна клапа, бяха записани за периода 1996 г. до 2001 г. в 16 центъра в международно, многоцентрово, проспективно, нерандомизирано проучване с ретроспективни контроли.

Групата с аортна клапа включваше 184 пациента (121 мъже, 63 жени) на възраст от 20 до 80 години (средна възраст 60,2 години). Проследяването като съвкупна стойност беше 411,8 пациентогодини със среден период на проследяване от 2,2 години (CO = 0,8 години, диапазон = 0 до 4,0 години). Групата с митрална клапа включваше 229 пациента (86 мъже, 143 жени) на възраст от 21 до 78 години (средна възраст 59,2 години). Проследяването като съвкупна стойност беше 417,9 пациентогодини със среден период на проследяване от 1,8 години (CO = 1,3 години, диапазон = 0 до 4,5 години). Таблицы 5 и 6 представят демографските данни на пациентите преди и след операцията. Графика 1 показва броя на имплантираните пациенти в сравнение с продължителността на проследяването. Таблица 7 представя информация за имплантацията по клапен размер, включваща броя на имплантираните пациенти и броя пациентогодини.

Регистрираните в проучванията крайни точки са усложненията; за потвърждаване на наличието или отсъствието на определени усложнения бяха провеждани кръвни изследвания. Резултатите относно безопасността са представени в Таблицы 3 и 4. Крайните точки за ефективността са класификацията на Нюйоркската кардиологична асоциация (New York Heart Association, NYHA) и ехокардиографските оценки. Данните по NYHA и от кръвните изследвания бяха получавани предоперативно, интраоперативно и следоперативно на 3-тия до 6-тия месец, на първата година и след това ежегодно. Хемодинамични данни бяха регистрирани при изписването и на първата година. Таблицы 8 и 9 представят тези резултати за ефективността.

2.2 Изпитване след пускане на пазара на по-ниска целева антикоагулация

Проспективното рандомизирано антикоагулационно клинично изпитване на On-X (PROACT) имаше за цел да оцени дали е безопасно и ефективно да бъдат лекувани пациенти, имплантирани със сърдечна клапна протеза On-X Prosthetic Heart Valve, с по-малко агресивна антикоагулантна терапия от препоръчаната в момента от насоките на Американския колеж по кардиология/Американската кардиологична асоциация (American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA)) или Американския колеж на торакалните лекари (American College of Chest Physicians (ACCP)) за пациенти, получаващи механична клапна протеза с две платна. Първата записана и анализирана група беше използвана за сравняване на стандартната антикоагулантна терапия спрямо целите на международното нормализирано съотношение (INR) от 1,5 до 2,0 при високорискови пациенти, нуждаещи се от замяна на аортната клапа (AVR).

Дизайн на проучването и подбор на пациенти

Частта от проучването PROACT, касаеща замяната на аортна клапа при високорискови пациенти, беше проспективно, рандомизирано, несляпо, контролирано изпитване, сравняващо резултатите след замяна на аортната клапа с клапата On-X. То беше многоцентрово изпитване, в което участваха 36 центъра в Северна Америка, от които 35 центъра в САЩ и 1 – в Канада. Общо 425 пациента бяха записани в групата за замяна на аортна клапа при пациенти с висок риск от клапна тромбоза и тромбоемболия. Записването за високорисковата група за замяна на аортна клапа започна през юни 2006 г. и завърши през октомври 2009 г. За този доклад бяха налични проследяващи данни до 1 септември 2014 г. Първичните крайни точки бяха процентите на клапна тромбоза, тромбоемболия, кръвоизлив, повторна операция, експлантация и смъртност по всякакви причини и свързана с клапата, както са определени от насоките за проучвания на клапи на Обществото на торакалните хирурзи/Американската асоциация за торакална хирургия (STS/AATS). Трябваше да бъде оценена не по-ниската ефективност между 2-те групи, използвайки комбинирането на клапна тромбоза, тромбоемболия и процент на кръвоизливи, както и граница за не по-ниска ефективност от 1,5% (абсолютна). Оценката на размера на извадката беше определена, използвайки 1-странен пропорционален тест с грешка от тип I от 0,05 и процент от 80% за тестване на хипотезата за не по-ниска ефективност.

Критерии за включване на пациенти

Критериите за включване на пациентите бяха следните:

1. Пациенти с клинични показания за изолирана замяна на аортна клапа
2. Пациенти със следните състояния, които поставят пациента във "високорисковата" група: хронична предсърдна фибрилация, фракция на изтласкване на лява камера < 30%, уголемено ляво предсърдие > 50 mm в диаметър, спонтанни ехокардиографични контрасти в лявото предсърдие, патологични съдови характеристики, неврологични събития, хиперкоагулабилност (определена по-долу), аневризма на лява или дясна камера, липса на тромбоцитна реакция към аспирин или клопидогрел и жени, получаващи заместваща терапия с естроген.
3. Беше разрешена съпътстваща сърдечна операция, включително имплантиране на байпас на коронарна артерия, поправка на митрална или трикуспидална клапа, смяна на възходяща аорта и операция при предсърдно мъждене (процедура maze)
4. Възрастни пациенти (най-малко на 18-годишна възраст)

Критерии за изключване на пациенти

Ключовите критерии за изключване на пациентите бяха следните:

1. Замяна на дясна клапа
2. Двойна (аортна плюс митрална) клапна замяна
3. Пациенти с активен ендокардит по време на имплантирането
4. По-рано потвърдено или подозирано тромбоемболично събитие или тромбоза, настъпващ или излекуван в рамките на последната година преди включването
5. Пациенти, които са в спешно състояние

Хиперкоагулабилността при пациентите със заменена аортна клапа беше установена чрез следните кръвни тестове, извършени предоперативно и преди започване на терапията с варфарин: активирана резистентност към протеин С (мутация на фактор V на Leiden), протромбинова мутация, активност на антиромбин III, активност на протеин С, активност на протеин S, активност на фактор VIII и холестерол от липопротеини с ниска плътност. Резистентността към аспирин или клопидогрел при пациентите със заменена аортна клапа беше установена въз основа на резултатите от клиничните лабораторни тестове: 11-дехидротромбоксан В2 в урината (по-късно променен на тромбоксан А2 в кръвта) за аспирин и инхибиране на P2Y12 за клопидогрел.

Рандомизиране в тестова и контролна група

Всички пациенти рутинно получаваха варфарин с целеви INR от 2,0 до 3,0 плюс аспирин 81 mg дневно за първите 3 следоперативни месеца. 90 дни след операцията беше извършено рандомизиране, използвайки стандартен алгоритъм за рандомизиране Mersenne Twister чрез онлайн модул за рандомизиране.

Тестова група: За първите 3 следоперативни месеца беше използван варфарин при целеви INR от 2,0 до 3,0 заедно с аспирин 81 mg/ден. След 3 месеца дозата варфарин беше намалена до целеви INR от 1,5 до 2,0 заедно с аспирин 81 mg/ден.

Контролна група: Следоперативно, през целия период на проучването, беше използван варфарин при целеви INR от 2,0 до 3,0 заедно с аспирин 81 mg/ден.

Всеки пациент, преживял тромбоемболично събитие, бе прехвърлен на стандартна антикоагулантна терапия (INR 2,0 - 3,0 плюс аспирин 81 mg/ден), въпреки че такива пациенти останаха в тестовата група по "намерение за лечение".

Първични крайни точки

Първичните крайни точки включваха събития на обилни кръвоизливи, слаби кръвоизливи, транзиторна исхемична атака (TIA), исхемичен инсулт, периферна тромбоемболия, клапна тромбоза, комбинацията от тези събития, повторна операция, експлантиране и смъртност по всякакви причини и свързана с клапата.

Вторични крайни точки

Вторичните крайни точки включваха ендокардит, хемолиза, хемолитична анемия, перивалвуларен теч, структурна и неструктурна дисфункция, следоперативен клас по функционалната класификация на Нюйоркската кардиологична асоциация и ехокардиографски хемодинамики (пиков градиент, среден градиент, ефективна зона на орифициума и клапна регургитация).

График за проследяване

Пациентите бяха проследявани чрез лични посещения в центровете по проучването на 3 месеца, 6 месеца и 1 година след операцията, а след това ежегодно за 2 до 5 и най-много 8 следоперативни години с цел получаване на необходимите 800 пациентогодини на проследяване, изисквани от FDA. При тези посещения беше извършвана електрокардиография или ехокардиография, както се изисква от протокола и според клиничните показания. Всички пациенти, поддържащи с терапия с варфарин, бяха проследявани чрез ежеседмични домашни INR тестове посредством централна телефонна или онлайн база данни. Периодът на проследяване беше до 1 септември 2014 г. и бе завършен при 98% от пациентите.

Управление на INR

При рандомизирането всички пациенти получиха домашен INR монитор. Контролът на INR се поддържаеше с използване на ежеседмично тестване вкъщи, с регулиране на дозата варфарин от клиничните центрове, за да се сведе до минимум вариабилността на INR и да се увеличи до максимум времето в целевия INR диапазон. Съответствието с домашния мониторинг бе определено от честотата на ежемесечно извършваните тестове.

Статистически анализ

Описателните статистически данни, включително средното и стандартното отклонение, бяха отчетени за числовите измервания. Ранните нежелани събития бяха онези, настъпили преди рандомизирането, и бяха изчислени като проценти. Процентът на късните (след рандомизирането) линейни нежелани събития в %/пациентогодина (pt-yr) беше изчислен въз основа на безопасната популация, включваща всички пациенти, които са получили най-малко 1 доза от изпитваното лекарство. Кривите по таблиците за продължителност на живота на Kaplan-Meier бяха изчислени за данни за времето до събитие, от точката на рандомизиране до първото събитие. Анализите бяха направени с използване на статистически софтуер Statistical Analysis Systems, версия 9.2 (SAS Institute, Cary, NC).

РЕЗУЛТАТИ

От юни 2006 г. до октомври 2009 г. в частта от проучването PROACT, касаеща замяната на аортна клапа при високорискови пациенти, бяха включени 425 пациента. От тези 425 пациента 185 бяха рандомизирани след 3 следоперативни месеца в тестовата група, а 190 бяха рандомизирани в контролната група. Средният период на проследяване беше 3,82 години до 1 септември 2014 г. (878,6 пациентогодини за контролната група и 766,2 пациентогодини за тестовата група). Останалите 50 пациента бяха извадени от изпитването преди рандомизирането поради следните причини: смърт (n = 8), изключване по протокол заради нежелано събитие (n = 10), извършена е различна операция или не е извършена операция (n = 14), оттегляне по решение на пациента или лекаря (n = 11), изключване съгласно критерии от протокола (n = 3), експлантиране (n = 1) и изгубени за проследяване (n = 3). Средната възраст при операцията беше $55,8 \pm 12,0$ години (диапазон 22 - 85) за контролната група и $54,1 \pm 13,0$ години (диапазон 20 - 83) за тестовата група ($p = 0,187$). В контролната и тестовата групи съответно 81% и 80% от пациентите бяха мъже ($p = 0,898$).

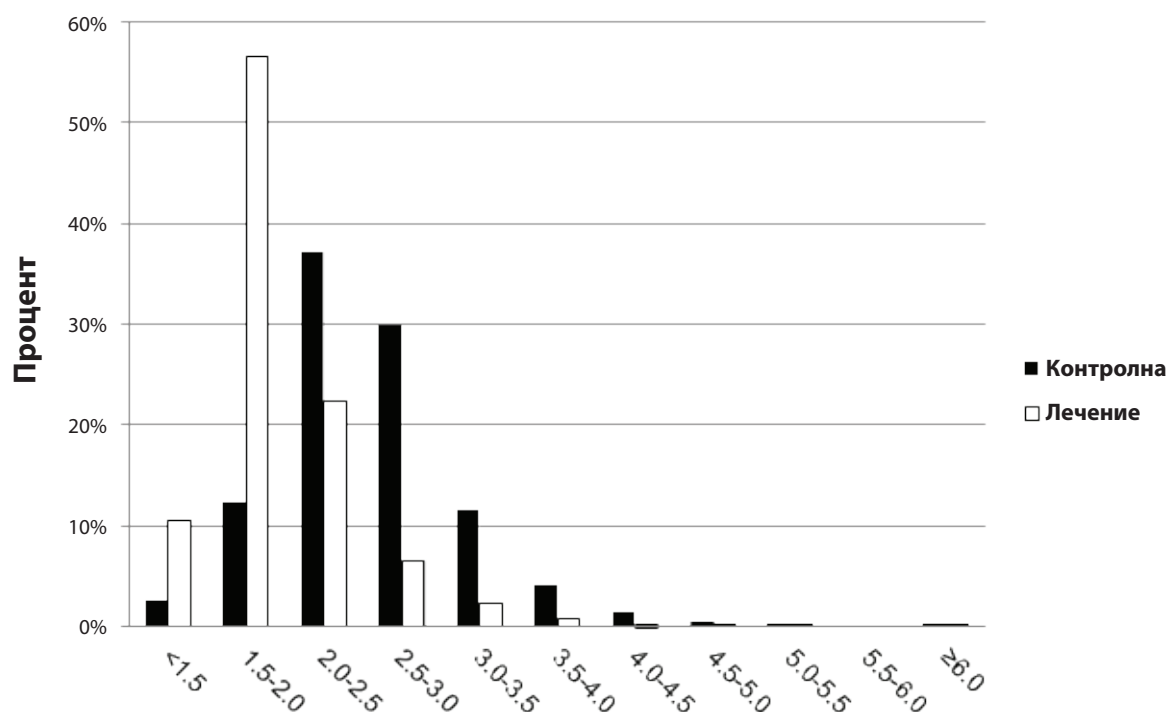
Сравненията между тези 2 групи за нативни клапни патологични характеристики, клапна лезия, предоперативен клас по функционалната класификация на Нюйоркската кардиологична асоциация, клинични рискови фактори и аномални лабораторни тестови резултати са посочени в Таблица 10. Не бяха открити статистически значими различия.

Пациентите бяха считани за минимално съвместими, ако честотата на тестването им бе най-малко два пъти месечно, приблизително два пъти по-често от стандартния INR мониторинг в клиничен амбулаторен кабинет. Пациентите бяха считани за напълно съвместими, когато честотата на тестването им бе 2 - 3 пъти месечно. В най-добрия случай домашният мониторинг би довел до среден интервал между тестове от 7 дни. В настоящото проучване средният интервал между тестове беше 9 дни и при двете групи. Над 80% от пациентите бяха минимално съвместими с процедурите по домашен мониторинг, >20% бяха идеално съвместими, а 96% от всички пациенти поне са опитали да направят тест вкъщи веднъж. В заключение, 4% от пациентите са отказали домашния INR мониторинг като цяло и са били мониторираны от своя местен лекар при посещенията в клиниката. Средното INR беше $1,89 \pm 0,49$ (медиана 1,80) за тестовите пациенти (целево 1,5 - 2,0) и $2,50 \pm 0,63$ (медиана 2,40) за контролните пациенти (целево 2,0 - 3,0).

Фигура 17 показва разпределението на измерените стойности на INR по група, като на фигурата се виждат по-ниските нива на INR, поддържани при тестовата група. Процентът измервания на INR в целевия диапазон беше 64,1% за тестовата група и 70,4% за контролната група. Процентът в рамките на диапазона на тестовата група бе сходен с този на контролната група, въпреки по-тесния целеви диапазон. Средната стойност и медианата на INR бяха в рамките на целевия диапазон за двете групи. Процентът отчетени стойности >3,0 или <1,5 беше съответно 17,3% в контролната група и 13,5% в тестовата група.

Резултатите от събитията, служещи за първични крайни точки, са представени в Таблица 11. Линейните проценти на късни събития показаха, че тестовата група е получила по-ниски проценти на събития както за обилен, така и за слаб кръвоизлив.

Фигура 17. Разпределения на INR



Процентите на тромботични събития между 2-те групи показаха сходство. Разликата в събитията на кръвоизливи между 2-те групи бе забележимо в полза на тестовата група. Освен това процентите на смъртност между 2-те групи бяха сходни; процентите на вторичните, свързани с клапата събития, непоказани в Таблица 11, бяха <1%/пациентогодина и също бяха сходни между 2-те групи.

Преди рандомизирането 4-ма пациенти бяха починали в рамките на първите 30 дни, а още 4-ма бяха починали между 30 и 90 дни. 4-те ранни смъртни случая бяха поради кардиогенен шок, многоорганна недостатъчност, бивентрикуларна недостатъчност и атероемболична болест, довела до бъбречна недостатъчност – всички те настъпили в рамките на 2 дни от операцията. 4-те смъртни случая, настъпили в рамките на 30 до 90 следоперативни дни, бяха вследствие на внезапна смърт по неизвестна причина, протезен ендокардит, мозъчен кръвоизлив и аритмия.

След рандомизирането случаите на внезапна смърт бяха сходни при двете групи (3 във всяка група). Имаше 3 сърдечни смъртни случая в контролната група и нито един – в тестовата група. Смъртните случаи, свързани с клапата, включваха 2 събития на церебрални кръвоизливи и 1 събитие на гастроинтестинален кръвоизлив в контролната група и 1 исхемичен инсулт и 1 събитие на мозъчен кръвоизлив – в тестовата група. Останалите късни смъртни случаи бяха определени чрез независимо мнение като несвързани с клапата и имаше 7 във всяка група.

Качествена оценка на повторните операции и експлантиранията разкри, че типовете и причините за повторните операции и експлантиранията са били сходни между 2-те групи. Преди рандомизирането най-честата хирургична процедура беше повторно изследване на периперативни кръвоизливи, възникнали 22 пъти (5,2% от 425 пациента или около половината от всички събития на периперативни кръвоизливи). Поставянето на нов пейсмейкър в рамките на 14 дни беше втората най-честа процедура, извършена при 19 пациента (4,5% от 425 пациента). Другите ранни процедури бяха във връзка с гастроинтестинален кръвоизлив, протезен ендокардит, репозициониране на стернума и окултна бременност – всички те извършени по веднъж. След рандомизирането свързаните с клапата повторни операции бяха свързани с протезен ендокардит, паравалвуларен теч, тромбоза, периферна тромбектомия, кръвоизлив и трансплантация на сърце. Като цяло процентът на повторните операции след рандомизацията беше 0,46%/пациентогодина за контролната група и 0,91%/пациентогодина за тестовата група), а процентът на експлантиациите беше 0,34% в контролната група и 0,91% в тестовата група. Видовете и броят повторни операции и експлантиации са сходни между групите.

ТИА (транзиторна исхемична атака) беше определена като неврологичен дефицит, продължаващ ≤ 3 дни. В контролната група настъпиха седем (7) ТИА със средна продължителност 1,6 дни, а в контролната група – 11 със средна продължителност 1 ден. Всички те бяха свързани с краткотрайна загуба на зрение, изтръпналост, слабост или бодежи при пациенти, при които направената компютърна томография или ядрено-магнитен резонанс не показаха аномална циркулация или нов мозъчен инфаркт. В контролната група настъпиха седем (7) исхемични инсулта, а в тестовата група – 6. От тях по 3 в контролната и тестовата група преминаха в рамките на 3 дни, но резултатите от компютърната томография и ядрено-магнитния резонанс бяха положителни. Четири (4) контролни пациента и 2 тестови пациента получиха перманентен неврологичен дефицит, а 1 тестов пациент почина от инсулт на втория ден след операцията. Случаите на неврологични тромбоемболийни събития в 2-те групи бяха сходни, както е показано в Таблица 11.

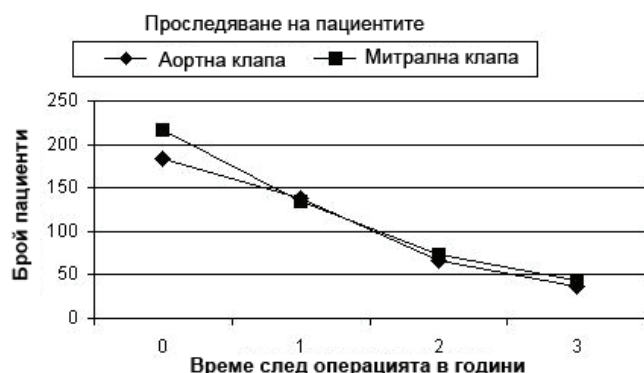
Клапната тромбоза беше качествено различна от тромбоемболията поради това, че всичките 4 събития на клапна тромбоза настъпиха при пациенти, които бяха спрели приема на варфарин, въпреки съветите на лекарите. Тези случаи бяха разрешени чрез клапна експлантация (при 1 контролен и 1 тестов пациент), 1 тромбоектомия и 1 спонтанно разрешаване с повторното прилагане на варфарин. Всичките 4-ма пациенти се възстановиха.

От събитията, служещи за първични крайни точки, общо в контролната и тестовата група, 46 бяха събития, свързани с обилен кръвоизлив, 44 бяха събития, свързани със слаб кръвоизлив, 13 бяха исхемични инсулти и 18 бяха случаи на ТИА. Събитията на обилен кръвоизлив бяха допълнително класифицирани в 5 събития на мозъчен кръвоизлив, 27 събития на гастроинтестинален кръвоизлив, 3 хематома, 2 кръвоизлива от носа и 9 други събития на кръвоизливи. Събитията на мозъчен кръвоизлив доведоха до 3 смъртни случая и 2 перманентни дефицита. Исхемичните инсулти доведоха до 1 смъртен случай и 6 перманентни дефицита; 6-ма пациенти се възстановиха напълно в рамките на <3 дни. Таблица 11 показва събитията на кръвоизливи и мозъчни кръвоизливи, разделени по групи – в контролната и в тестовата група.

За проверката на хипотезите на проучването бяха извършени анализи за проверка на не по-ниска ефективност, които са показани в Таблица 12. Тези анализи установяват, че при тестовата група съществува не по-ниска ефективност спрямо контролната група с граница за не по-ниска ефективност от приложени 1,5%. Протоколът изискваше също и сравнения с Обективните критерии за производителност (ОКП), които са показани в Таблица 13. Проучването се счита за успешно, ако процентите на събитията от ОКП са по-малко от два пъти съответните ОКП, което може да се види от таблицата.

Графика 1: Проследяване на пациентите във времето

Пациенти с имплантирана аортна клапа N = 184,
 Проследяване като съвкупна стойност = 411,8 пациентогодини
 Пациенти с имплантирана митрална клапа N = 229,
 Проследяване като съвкупна стойност = 417,9 пациентогодини



Проследени пациенти, Nf	Изпитване	1 година след операцията	2 години след операцията	3 години след операцията
	Аортна	184	138	66
Митрална	216	134	74	44

Таблица 3: Процент наблюдавани нежелани реакции при замяна на аортната клапа¹

Всички имплантирани пациенти, N = 184, съвкупно проследяване = 411,8 пациентогодини

Усложнение	Ранно настъпили събития		Късно настъпили събития ²		Без събития ³ , % [SE]	
	n	% (n/N) ⁴	n	%/пациентогодини	1 година след операцията (n=138)	3 години след операцията (n=37)
Смъртност (обща)	4	2,2%	3	0,7%	97,8% [1,1]	96,0% [1,5]
Смъртност (свързана с клапата)	1	0,5%	1	0,2%	99,4% [0,5]	98,8% [0,9]
Ендокардит	0	0,0%	2	0,5%	99,4% [0,6]	98,9% [0,8]
Експлантация	1	0,5%	2	0,5%	98,4% [0,9]	97,8% [1,1]
Хемолиза⁵	0	0,0%	0	0,0%	100,0% [0]	100,0% [0]
Кръвоизлив ⁶ (всички)	1	0,5%	3	0,7%	99,4% [0,5]	97,3% [1,4]
Кръвоизлив (обилен)	1	0,5%	1	0,2%	100,0% [0]	99,1% [0,9]
Перивалвуларен теч (всички)	4	2,2%	3	0,7%	96,7% [1,3]	96,7% [1,3]
Перивалвуларен теч (обилен)	1	0,5%	0	0,0%	100,0% [0]	100,0% [0]
Неструктурна клапна дисфункция	0	0,0%	0	0,0%	100,0% [0]	100,0% [0]
Повторна операция (свързана с клапата)	2	1,1%	3	0,7%	97,8% [1,1]	97,2% [1,2]
Структурна клапна дисфункция	0	0,0%	0	0,0%	100,0% [0]	100,0% [0]
Тромбоемболия	1	0,5%	7	1,7%	97,8% [1,1]	93,9% [2,5]
Тромбоза	0	0,0%	0	0,0%	100,0% [0]	100,0% [0]

Забележки:

- Данните не включват резултати от случаи на замяна на двете клапи.
- Късно настъпилите събития са изчислени като линейни коефициенти на базата на общите пациентогодини.
- Данните за периодите без събития са изчислени по метода на Kaplan-Meier. SE = Стандартна грешка.
- n = брой пациенти във всяка категория; N = общ брой пациенти в проучването.
- Кръвните изследвания, проведени в главна лаборатория, показаха, че клапата поражда нискостепенна, напълно компенсирена хемолиза, характеризираща се с увеличаване на серумната ЛДХ при средна стойност в рамките на нормалните граници, намаляване на хаптоглобина до под нормата при 69% от пациентите със заменена аортна клапа (Aortic Valve Replacement (AVR)) и 65% от пациентите със заменена митрална клапа (Mitral Valve Replacement (MVR)) на 1-вата година, при всички други изследвани показатели в нормални граници.
- Докладвани са използваните антикоагуланти. Целевата стойност на международното нормализирано съотношение (INR) е 2,5 до 3,5 при пациентите със заменена аортна клапа и 3,0 до 4,5 при пациентите със заменена митрална клапа.

Таблица 4: Процент наблюдавани нежелани реакции при замяна на митралната клапа¹

Всички имплантирани пациенти, N = 229, съвкупно проследяване = 417,9 пациентогодини

Усложнение	Ранно настъпили събития		Късно настъпили събития ²		Без събития ³ , % [SE]	
	n	% (n/N) ⁴	n	%/пациентогодини	1 година след операцията (n=134)	3 години след операцията (n=44)
Смъртност (обща)	9	3,9%	9	2,2%	95,4% [1,4]	89,2% [2,7]
Смъртност (свързана с клапата)	1	0,4%	2	0,5%	99,5% [0,5]	97,2% [1,7]
Ендокардит	0	0,0%	3	0,7%	99,0% [0,7]	99,0% [0,7]
Експлантация	1	0,4%	3	0,7%	98,0% [1,0]	98,0% [1,0]
Хемолиза⁵	0	0,0%	0	0,0%	100,0% [0]	100,0% [0]
Кръвоизлив ⁶ (всички)	4	1,8%	6	1,4%	96,4% [1,3]	94,4% [2,0]
Кръвоизлив (обилен)	4	1,8%	2	0,5%	97,0% [1,2]	97,0% [1,2]
Перивалвуларен теч (всички)	2	0,9%	3	0,7%	98,0% [1,0]	97,1% [1,2]
Перивалвуларен теч (обилен)	1	0,4%	1	0,2%	99,4% [0,6]	99,4% [0,6]
Неструктурна клапна дисфункция	0	0,0%	1	0,2%	100,0% [0]	99,1% [0,9]
Повторна операция (свързана с клапата)	3	1,3%	5	1,2%	97,0% [1,2]	97,0% [1,2]
Структурна клапна дисфункция	0	0,0%	0	0,0%	100,0% [0]	100,0% [0]
Тромбоемболия	2	0,9%	7	1,7%	97,0% [1,2]	96,3% [1,4]
Тромбоза	0	0,0%	0	0,0%	100,0% [0]	100,0% [0]

Забележки:

- Данните не включват резултати от случаи на замяна на двете клапи.
- Късно настъпилите събития са изчислени като линейни коефициенти на базата на общите пациентогодини.
- Данните за периодите без събития са изчислени по метода на Kaplan-Meier. SE = Стандартна грешка.
- n = брой пациенти във всяка категория; N = общ брой пациенти в проучването.
- Кръвните изследвания, проведени в главна лаборатория, показваха, че клапата поражда нискостепенна, напълно компенсирана хемолиза, характеризираща се с увеличаване на серумната ЛДХ при средна стойност в рамките на нормалните граници, намаляване на хаптоглобина до под нормата при 69% от пациентите със заменена аортна клапа (Aortic Valve Replacement (AVR)) и 65% от пациентите със заменена митрална клапа (Mitral Valve Replacement (MVR)) на 1-вата година, при всички други изследвани показатели в нормални граници.
- Докладвани са използваните антикоагуланти. Целевата стойност на международното нормализирано съотношение (INR) е 2,5 до 3,5 при пациентите със заменена аортна клапа и 3,0 до 4,5 при пациентите със заменена митрална клапа.

Таблица 5: Предоперативни демографски данни за пациентите**Предоперативни демографски данни за пациентите със замяна на аортната клапа**

Всички имплантирани пациенти, N = 184,

Проследяване като съвкупна стойност = 411,8 пациентогодини

Характеристика на пациента	N	% (n/N) ¹
Възраст при имплантацията в години	60,2 ± 8,4	
Пол:		
• Мъжки	121	65,8%
• Женски	63	34,2%
Клас по NYHA:		
• I	9	4,9%
• II	91	49,5%
• III	79	42,9%
• IV	5	2,7%
• Неизвестен	0	0,0%
Клапна лезия:		
• Стеноза	86	46,7%
• Инсуфициенция	39	21,2%
• Смесена	59	32,1%
• Друго	0	0%

Забележки: 1. n = брой пациенти във всяка категория; N = общ брой пациенти в проучването.

Предоперативни демографски данни за пациентите със замяна на митралната клапа

Всички имплантирани пациенти, N = 229,

Проследяване като съвкупна стойност = 417,9 пациентогодини

Характеристика на пациента	N	% (n/N) ¹
Възраст при имплантацията в години	59,2 ± 10,6	
Пол:		
• Мъжки	86	37,6%
• Женски	143	62,4%
Клас по NYHA:		
• I	5	2,2%
• II	68	29,7%
• III	134	58,5%
• IV	18	7,9%
• Неизвестен	4	1,7%
Клапна лезия:		
• Стеноза	29	12,7%
• Инсуфициенция	111	48,5%
• Смесена	87	38,0%
• Друго	2	0,9%

Забележки: 1. n = брой пациенти във всяка категория; N = общ брой пациенти в проучването.

Таблица 6: Оперативни демографски данни за пациентите¹**Оперативни демографски данни за пациентите със замяна на аортната клапа**

Всички имплантирани пациенти, N = 184,

Проследяване като съвкупна стойност = 411,8 пациентогодини

Променлива	Категория ¹	n	% (n/N) ²	
Етиология ³	Калцификати	92	50,0%	
	Дегенеративна	51	27,7%	
	Ревматична	24	13,0%	
	Вродена	18	9,8%	
	Ендокардит	8	4,4%	
	Дисфункция на клапна протеза	0	0,0%	
	Друго	6	3,3%	
	Съпътстващи процедури ³	Няма	141	76,7%
Аортокоронарен байпас		21	11,4%	
Миотомия		10	5,4%	
Митрална репарация		5	2,7%	
Аортна репарация или замяна		4	2,2%	
Трикуспидална репарация		1	0,5%	
Мускулен мост		1	0,5%	
Замяна на трикуспидалната клапа		0	0,0%	
Експлантация на пръстен за анулопластика		0	0,0%	
Процедура Maze		0	0,0%	
Затваряне на предсърдно ухо		0	0,0%	
Репарация на камерна аневризма		0	0,0%	
Друго		0	0,0%	
Предшестващи състояния ³		Системна хипертония	90	48,9%
	Хиперлипидемия	83	45,1%	
	Стенокардия	42	22,8%	
	Коронарна атеросклероза	42	22,8%	
	Захарен диабет	33	17,9%	
	Предсърдни аритмии	25	13,6%	
	Левокамерна дисфункция	23	12,5%	
	Застойна сърдечна недостатъчност	22	12,0%	
	Миокарден инфаркт	12	6,5%	
	Мозъчносъдов инцидент	10	5,4%	
	Стеноза на каротидната артерия	7	3,8%	
	Ендокардит	4	2,2%	
	Кардиомиопатия	3	1,6%	
	Импантиране на пейсмейкър	2	1,1%	
	Аортокоронарен байпас	1	0,5%	
	Преишна замяна на аортната клапа	1	0,5%	
	Преишна замяна на митралната клапа	0	0,0%	
	Друго	27	14,8%	
	Клапен размер	19 mm	17	9,2%
		21 mm	35	19,0%
23 mm		70	38,0%	
25 mm		38	20,6%	
27/29 mm		24	13,0%	

Забележки:

1. По ред на честотата на появяване, освен за клапния размер.
2. n = брой пациенти във всяка категория; N = общ брой пациенти в проучването.
3. Може да са повече от едно на пациент.

Оперативни демографски данни за пациентите със замяна на митралната клапа

Всички имплантирани пациенти, N = 229,

Проследяване като съвкупна стойност = 417,9 пациентогодини

Променлива	Категория ¹	N	% (n/N) ²
Етиология ³	Ревматична	86	37,6%
	Дегенеративна	62	27,1%
	Калцификати	36	15,7%
	Ендокардит	16	7,0%
	Дисфункция на клапна протеза	6	2,6%
	Вродена	4	1,8%
	Друго	38	16,6%
	Съпътстващи процедури ³	Няма	130
Аортокоронарен байпас		44	19,2%
Трикуспидална репарация		22	9,6%
Затваряне на предсърдно ухо		12	5,2%
Митрална репарация		12	5,2%
Процедура Maze		12	5,2%
Затваряне на дефект на междуклапната преграда		8	3,5%
Репарация на камерна аневризма		3	1,3%
Мускуларизация		2	0,9%
Замяна на трикуспидалната клапа		1	0,4%
Експлантация на пръстен за анулопластика		1	0,4%
Предшестващи състояния ³		Предсърдни аритмии	137
	Пулмонална хипертония	108	46,8%
	Системна хипертония	88	38,1%
	Хиперлипидемия	88	38,1%
	Застойна сърдечна недостатъчност	80	34,6%
	Друго	77	33,3%
	Коронарна атеросклероза	67	29,0%
	Пушач	64	27,7%
	Левокамерна дисфункция	47	20,4%
	Мозъчносъдов инцидент	43	18,6%
	Захарен диабет	40	17,3%
	Стенокардия	38	16,4%
	Миокарден инфаркт	30	13,0%
	Хипертиреоидизъм	27	11,7%
	Хронична обструктивна белодробна болест	25	10,8%
	Ендокардит	18	7,8%
	Гастроинтестинална язва	18	7,8%
	Хронична бъбречна недостатъчност	13	5,6%
	Стеноза на каротидната артерия	12	5,2%
	Аортокоронарен байпас	10	4,4%
Рак	10	4,4%	
Преишна замяна на митралната клапа	9	3,9%	
Кардиомиопатия	8	3,5%	
Импантиране на пейсмейкър	6	2,6%	
Клапен размер	25 mm	33	14,4%
	27/29 mm	131	57,2%
	31/33 mm	65	28,4%

Таблица 7: Брой имплантирани пациенти и години по клапен размер**Брой пациенти с имплантирана аортна клапа и брой пациентогодини по клапен размер**

Всички имплантирани пациенти, N = 184,

Проследяване като съвкупна стойност = 411,8 пациентогодини

	Резултати по клапен размер					Общо
	19 mm	21 mm	23 mm	25 mm	27/29 mm	
Брой имплантирани пациенти	17	35	70	38	24	184
Брой пациентогодини	36,9	82,2	151,5	85,9	55,3	411,8

Брой пациенти с имплантирана митрална клапа и брой пациентогодини по клапен размер

Всички имплантирани пациенти, N = 229,

Проследяване като съвкупна стойност = 417,9 пациентогодини

	Резултати по клапен размер				Общо
	25 mm	27/29 mm	31/33 mm		
Брой имплантирани пациенти	33	131	65		229
Брой пациентогодини	60,2	239,1	118,6		417,9

Таблица 8: Крайни резултати за ефективност на клапата**Крайни резултати за ефективност при замяна на аортната клапа, клас по функционалната класификация на Нюйоркската кардиологична асоциация (NYHA)¹**

Всички имплантирани пациенти, N = 184,

Проследяване като съвкупна стойност = 411,8 пациентогодини

Клас по NYHA	Предоперативна оценка (Nd = 184)		Следоперативни оценки					
			1 година (10-14 месеца) (Nf = 138, Nd = 129) ²		2 години (22-26 месеца) (Nf = 66, Nd = 66)		3 години (34-38 месеца) (Nf = 37, Nd = 36)	
	N ³	% (n/Nd)	n	% (n/Nd)	n	% (n/Nd)	n	% (n/Nd)
I	9	4,9	83	64,3	48	72,7	20	55,6
II	91	49,5	35	27,1	12	18,2	10	27,8
III	79	42,9	4	3,1	6	9,1	4	11,1
IV	5	2,7	0	0	0	0	0	0
Неопределен ⁴	0	0	7	5,4	0	0	2	5,6
Липсва ⁵	0	Неприложимо	9	Неприложимо	0	Неприложимо	1	Неприложимо

Забележки:

- Данните не включват резултати от случаи на замяна на двете клапи.
- Nf = брой проследени пациенти (възпроизведено по Фигура 2); Nd = брой пациенти, за които са събрани данни по NYHA (невключващи липсващите).
- n = брой пациенти във всяка категория.
- "Неопределен" означава, че са били събрани данни, но класът не е могъл да бъде определен по време на прегледа
- "Липсва" означава разликата между броя проследени пациенти - Nf и броя пациенти, за които са събрани данни по NYHA - Nd.

Крайни резултати за ефективност при замяна на митралната клапа, клас по функционалната класификация на Нюйоркската кардиологична асоциация (NYHA)¹

Всички имплантирани пациенти, N = 229,

Проследяване като съвкупна стойност = 417,9 пациентогодини

Клас по NYHA	Предоперативна оценка (Nd = 229)		Следоперативни оценки					
			1 година (10-14 месеца) (Nf = 134, Nd = 127) ²		2 години (22-26 месеца) (Nf = 74, Nd = 69)		3 години (34-38 месеца) (Nf = 44, Nd = 42)	
	n ³	% (n/Nd)	N	% (n/Nd)	n	% (n/Nd)	N	% (n/Nd)
I	5	2,2	85	66,9	35	50,7	14	33,3
II	68	29,7	29	22,8	24	34,8	22	52,4
III	134	58,5	5	3,9	5	7,2	6	14,3
IV	18	7,9	0	0	1	1,4	0	0
Неопределен ⁴	4	1,7	8	6,3	4	5,8	0	0
Липсва ⁵	0	Неприложимо	7	Неприложимо	5	Неприложимо	2	Неприложимо

Забележки:

- Данните не включват резултати от случаи на замяна на двете клапи.
- Nf = брой проследени пациенти (възпроизведено по Фигура 2); Nd = брой пациенти, за които са събрани данни по NYHA (невключващи липсващите).
- n = брой пациенти във всяка категория.
- "Неопределен" означава, че са били събрани данни, но класът не е могъл да бъде определен по време на прегледа
- "Липсва" означава разликата между броя проследени пациенти - Nf и броя пациенти, за които са събрани данни по NYHA - Nd.

Таблица 9: Крайни резултати за ефективност, резултати за хемодинамиката

Крайни резултати за ефективност, резултати за хемодинамиката на аортната клапа¹

Всички имплантирани пациенти, N = 184,

Проследяване като съвкупна стойност = 411,8 пациентогодини

Хемодинамичен параметър	Резултати по клапен размер									
	19 mm		21 mm		23 mm		25 mm		27/29 mm	
Ранен следоперативен период (< 30 дни), N_d² = 184										
Среден градиент ³	N _d ⁴ = 20		N _d = 31		N _d = 58		N _d = 33		N _d = 20	
•Средна стойност ± CO	11,6 ± 4,5		9,4 ± 3,6		8,4 ± 4,3		7,5 ± 3,8		6,1 ± 2,9	
•Мин., макс.	5,6, 21,5		4,0, 18,4		2,0, 26,4		2,1, 18,6		1,0, 11,5	
ЕОА ⁵	N _d = 19		N _d = 31		N _d = 57		N _d = 33		N _d = 20	
•Средна стойност ± CO	1,4 ± 0,2		1,8 ± 0,3		2,1 ± 0,5		2,5 ± 0,8		2,8 ± 0,4	
•Мин., макс.	1,1, 1,9		1,3, 2,4		1,0, 3,6		0,9, 4,3		1,9, 3,5	
Регургитация ⁶	N _d = 22		N _d = 40		N _d = 72		N _d = 38		N _d = 24	
	n ⁷	% (n/N _d)	n	% (n/N _d)	n	% (n/N _d)	N	% (n/N _d)	n	% (n/N _d)
•0	9	40,9%	14	35,0%	31	43,1%	19	50,0%	9	37,5%
•1-2+	12	54,6%	25	62,5%	37	51,4%	19	50,0%	13	54,2%
•3+	0	0,0%	0	0,0%	2	2,8%	0	0,0%	0	0,0%
•4+	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
•Няма наличен	1	4,6%	1	2,5%	2	2,8%	0	0,0%	2	8,3%
1 година след операцията, N_d = 138										
Среден градиент	N _d = 13		N _d = 22		N _d = 55		N _d = 24		N _d = 16	
•Средна стойност ± CO	9,7 ± 2,6		7,7 ± 2,8		6,6 ± 3,0		3,7 ± 2,2		5,6 ± 2,9	
•Мин., макс.	5,7, 14,3		3,1, 15,2		2,0, 16,0		0,5, 11,3		1,0, 10,8	
ЕОА	N _d = 13		N _d = 22		N _d = 54		N _d = 25		N _d = 16	
•Средна стойност ± CO	1,4 ± 0,3		1,9 ± 0,4		2,3 ± 0,6		2,8 ± 0,8		2,8 ± 0,6	
•Мин., макс.	0,9, 1,8		1,2, 2,9		1,0, 4,1		0,8, 4,2		2,0, 4,1	
Регургитация	N _d = 16		N _d = 28		N _d = 60		N _d = 30		N _d = 21	
	n	% (n/N _d)	n	% (n/N _d)	n	% (n/N _d)	N	% (n/N _d)	n	% (n/N _d)
•0	4	25,0%	6	21,4%	24	40,0%	12	40,0%	5	23,8%
•1-2+	11	68,8%	21	75,0%	33	55,0%	16	53,3%	15	71,4%
•3+	0	0,0%	0	0,0%	2	3,3%	2	6,7%	1	4,8%
•4+	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
•Няма наличен	1	6,2%	1	3,6%	1	1,7%	0	0,0%	0	0,0%
> 1 година след операцията, N_d = 103 (общо 2 г. (66) и 3 г. (37) проследяване)										
Среден градиент	N _d = 17		N _d = 29		N _d = 61		N _d = 30		N _d = 18	
•Средна стойност ± CO	9,0 ± 3,2		8,1 ± 3,2		6,6 ± 3,1		4,2 ± 2,5		5,5 ± 3,0	
•Мин., макс.	2,2, 14,3		3,5, 16,6		2,0, 14,1		0,8, 12,8		1,0, 10,8	
ЕОА	N _d = 17		N _d = 29		N _d = 60		N _d = 31		N _d = 18	
•Средна стойност ± CO	1,5 ± 0,2		1,8 ± 0,5		2,3 ± 0,7		2,7 ± 0,8		2,9 ± 0,8	
•Мин., макс.	0,9, 1,9		0,7, 2,9		1,4, 4,7		0,8, 4,2		2,0, 4,3	
Регургитация	N _d = 20		N _d = 37		N _d = 68		N _d = 36		N _d = 25	
	n	% (n/N _d)	n	% (n/N _d)	n	% (n/N _d)	N	% (n/N _d)	n	% (n/N _d)
•0	5	25,0%	9	24,3%	27	39,7%	17	47,2%	7	28,0%
•1-2+	12	60,0%	25	67,6%	37	54,4%	16	44,4%	17	68,0%
•3+	2	10,0%	0	0,0%	3	4,4%	2	5,6%	1	4,0%
•4+	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	1	2,8%	0	0,0%
•Няма наличен	1	5,0%	3	8,1%	1	1,5%	0	0,0%	0	0,0%

Забележки:

1. Оценките на хемодинамиката са извършени с помощта на транссторакална ехокардиография (ТТЕ) и в някои случаи на трансезофагеална ехокардиография (ТЕЕ). Данните не включват резултати от случаи на замяна на двете клапи.
2. N_d = брой проследени пациенти (възпроизведено по Фигура 2).
3. Средният градиент представлява спада на налягането, измерен в рамките на клапата, в mmHg.
4. N_d = брой пациенти, за които са събрани данни за хемодинамиката.
5. ЕОА = ефективна площ на орифициума, измерена в cm².
6. Регургитацията представлява обратен кръвоток в клапата поради нормален теч и перивалвуларен теч; 0 = липсва, 1+ = лека, 2+ = умерена, 3+ = умерена/тежка, 4+ = тежка.
7. n = брой пациенти във всяка категория.

Крайни резултати за ефективност, резултати за хемодинамиката на митралната клапа¹

Всички имплантирани пациенти, N = 229,

Проследяване като съвкупна стойност = 417,9 пациентогодини

Хемодинамичен параметър	Резултати по клапен размер					
	25 mm		27/29 mm		31/33 mm	
Ранен следоперативен период (< 30 дни), N_d² = 216						
Среден градиент ³	N _d = 31		N _d = 117		N _d = 59	
•Средна стойност ± CO	4,3 ± 1,3		4,3 ± 1,6		4,5 ± 2,2	
•Мин., макс.	1,7, 7,5		1,2, 10,0		1,0, 11,7	
ЕОА ⁵	N _d = 25		N _d = 97		N _d = 53	
•Средна стойност ± CO	2,4 ± 0,8		2,2 ± 0,6		2,2 ± 0,8	
•Мин., макс.	0,9, 4,2		1,0, 4,3		0,8, 4,4	
Регургитация ⁶	N _d = 28		N _d = 104		N _d = 56	
	n	% (n/N _d)	n	% (n/N _d)	n	% (n/N _d)
•0	20	71,4%	73	70,2%	40	71,4%
•1-2+	4	14,3%	25	24,0%	16	28,6%
•3+	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
•4+	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
•Няма наличен	4	14,3%	6	5,8%	0	0,0%
1 година след операцията, N_d = 134						
Среден градиент	N _d = 18		N _d = 79		N _d = 30	
•Средна стойност ± CO	3,7 ± 2,0		4,4 ± 1,8		4,0 ± 1,5	
•Мин., макс.	1,7, 7,5		1,7, 10,0		2,0, 7,1	
ЕОА	N _d = 15		N _d = 70		N _d = 28	
•Средна стойност ± CO	2,1 ± 0,6		2,1 ± 0,6		2,1 ± 0,6	
•Мин., макс.	1,2, 3,1		0,9, 4,0		1,4, 4,3	
Регургитация	N _d = 15		N _d = 66		N _d = 29	
	n	% (n/N _d)	n	% (n/N _d)	n	% (n/N _d)
•0	11	73,3%	53	80,3%	23	79,3%
•1-2+	3	20,0%	11	16,7%	6	20,7%
•3+	1	6,7%	1	1,5%	0	0,0%
•4+	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
•Няма наличен	0	0,0%	1	1,5%	0	0,0%

Таблица 10: Предоперативни характеристики на тестовата и контролната група за високорисковата група за замяна на аортна клапа

Клас/тест	Тестова (n=185)	Контролна (n=190)	P стойност
Патологични находки за клапата (етиология)			
Ревматична	3 (2)	3 (2)	0,71
Калцификати	121 (65)	130 (68)	0,61
Вродена	69 (37)	72 (38)	0,93
Ендокардит	8 (4)	5 (3)	0,81
Дегенеративна/Миксоматозна	31 (17)	32 (17)	0,89
Дисфункция на			
клапна протеза	8 (4)	9 (5)	0,79
Клапна лезия			0,24
Стеноза	95 (51)	97 (51)	
Регургитация	46 (25)	34 (18)	
Смесена	39 (21)	54 (28)	
Клас по NYHA			0,45
I	39 (21)	36 (19)	
II	73 (39)	73 (38)	
III	50 (27)	51 (27)	
IV	7 (4)	16 (8)	
Неизвестна	16 (9)	14 (7)	
Клинични рискови фактори			
Предсърдна фибрилация	3 (2)	11 (6)	0,06
Фракция на изтласкване < 30%	9 (5)	7 (4)	0,75
Терапия с естроген	4 (2)	2 (1)	0,66
Диаметър на ляво предсърдие > 50 mm	15 (8)	22 (12)	0,34
Неврологични събития	6 (3)	9 (5)	0,63
Спонтанни			
ехокардиографски контрасти	0(0)	2 (1)	0,46
Камерна аневризма	1 (0,5)	1 (0,5)	0,46
Аномални лабораторни тестове			
Активност на AT-III	28 (15)	24 (13)	0,58
Активност на Фактор VIII	1 (0,5)	1 (0,5)	0,46
Мутация на Фактор V на Leiden	5 (3)	3 (2)	0,71
Активност на Протеин C	9 (5)	9 (5)	0,88
Протромбинова мутация	4 (2)	3 (2)	0,96
Активност на Протеин S	3 (2)	3 (2)	0,68
Инхибиране на P2Y12	42 (23)	52 (27)	0,35
Тромбоксан в урината	84 (45)	69 (36)	0,09

Данните са представени като n (%). Процент на настъпване по етиология на заболяването и сравнение на тестовата и контролната групи с използване на хи-квадрат тест за значимост (включва корекцията на Йейтс за непрекъснатост за малки по размер извадки). AVR, замяна на аортна клапа; NYHA, Нюйоркка кардиологична асоциация; AT-III, антитромбин III. Всички p-стойности са тестове на пропорциите, с изключение на клапната лезия и разпределенията по клас на NYHA, които са хи-квадрат тестове на разпределенията.

Таблица 11: Линейни коефициенти на късните нежелани събития след рандомизирането за високорисковата група за замяна на аортна клапа

Събитие	Контролна (пациентогодини=878,6) (INR 2,0 – 3,0)		Тестова (пациентогодини=766,2) (INR 1,5 – 2,0)	
	N	Процент (%/пациентогодини)	N	Процент (%/пациентогодини)
Обилен кръвоизлив	34	3,87	12	1,57
Мозъчен кръвоизлив	4	0,46	1	0,13
Слаб кръвоизлив	35	3,98	9	1,17
Общо кръвоизливи	69	7,85	21	2,74
Исхемичен инсулт	7	0,80	6	0,78
ТИА	7	0,80	11	1,44
Неврологично събитие ТЕ	14	1,59	17	2,22
Периферна ТЕ	1	0,11	4	0,52
Общо ТЕ	15	1,70	21	2,74
Клапна тромбоза	2	0,23	2	0,26
Обилен кръвоизлив, ТЕ и клапна тромбоза	51	5,80	35	4,57
Комбинирана първична крайна точка	86	9,79	44	5,74
Внезапна смърт	3	0,34	3	0,39
Свързана с клапата смърт	3	0,34	2	0,26
Обща смъртност	16	1,82	12	1,57

ТЕ = Тромбоемболия; Комбинирана първична крайна точка = Комбинация от общите кръвоизливи, неврологично събитие ТЕ, периферна ТЕ и клапна тромбоза

Таблица 12: Анализи за не по-ниска ефективност

Усложнения от категории	Преброяване на събитията: контролна	Процент (%/пациентогодини)	Преброяване на събитията: лечение	Процент (%/пациентогодини)	Разлика (лечение-контролна)	CI 95% за разликата [1]	Индикатор за не по-ниска ефективност (1,5% MI) [2]
Общо пациентогодини	878,6		766,2				
Комбинирана първична крайна точка	86	9,79	44	5,74	-4,05	-6,77 -1,32	Не по-ниска ефективност
Обилен кръвоизлив, ТЕ, клапна тромбоза	51	5,80	35	4,57	-1,23	-3,45 -0,98	Не по-ниска ефективност

Комбинирана първична крайна точка = Комбинация от общите кръвоизливи, неврологично събитие ТЕ, периферна ТЕ, и клапна тромбоза; ТЕ = Тромбоемболия; CI = Доверителен интервал; MI = Граница на ефективност [1] CI стойностите се изчислени с използване на разпределение на Поасон, тест. [2] Не по-ниската ефективност е изчислена по нулевата хипотеза за процент на Лечение - процент на Контролна $\leq 1,5\%$. Съгласно насоките на FDA от март 2010 г. не по-ниската ефективност се приема, ако горната граница на двустранния доверителен интервал е по-малко от 1,5%

Таблица 13: Анализи на критериите за обективна производителност за групата на лечение

Усложнения от категории	Преброяване на събитията	Процент (%/пациентогодини)	Едностранны горна граница за CI 95%	Процент ОКП според FDA (2*Процент ОКП)	P-стойност [1]
Общо пациентогодини	766,2				
Тромбоемболия	21	2,74	3,92	3,0 (6,0)	<0,001
Клапна тромбоза	2	0,26	0,84	0,8 (1,6)	0,005
Обилни или слаби кръвоизливи	21	2,74	3,92	3,5 (7,0)	<0,001
Обилен кръвоизлив	12	1,57	2,52	1,5 (3,0)	0,012

CI = Доверителен интервал

[1] CI стойностите са изчислени с разпределението на Поасон регресията на Поасон със записи на изместването на общото време на проследяване.

P-стойностите представляват тестове на нулевата хипотеза за процента на Лечение $\geq 2 \times$ Процент ОКП според FDA, използвайки стойностите от 1993 г.



On-X Life Technologies, Inc.

1300 East Anderson Lane, Bldg. B Austin, Texas 78752 САЩ

ТЕЛ.: (512) 339-8000 FAX: (512) 339-3636

WEB: www.onxlti.com EMAIL: onx@onxlti.com



CryoLife Europa, Ltd.

Bramley House, The Guildway, Old Portsmouth Road

Guildford, Surrey, GU3 1LR, United Kingdom



Влажна топлина (Пара)