

On-X[®]

CE
0459

Protetická srdeční chlopeň

Návod k použití

Česky

Včetně aktualizace aortální chlopně INR 1,5–2,0

Aortální srdeční chlopeň On-X[®] se standardní našivací manžetou – REF ONXA

Mitrální srdeční chlopeň On-X[®] se standardní našivací manžetou – REF ONXM

Aortální srdeční chlopeň On-X[®] s našivací manžetou Conform-X[®] – REF ONXAC

Mitrální srdeční chlopeň On-X[®] s našivací manžetou Conform-X[®] – REF ONXMC

Aortální srdeční chlopeň On-X[®] s anatomickou našivací manžetou – REF ONXAN

Aortální srdeční chlopeň On-X[®] a prodloužený držák – REF ONXAE

Aortální srdeční chlopeň On-X[®] s našivací manžetou Conform-X[®] a prodlouženým držákem – REF ONXACE

Aortální srdeční chlopeň On-X[®] s anatomickou našivací manžetou a prodlouženým držákem – REF ONXANE

PROTETICKÁ SRDEČNÍ CHLOPEŇON-X®

NÁVOD K POUŽITÍ

Aortální srdeční chlopeň On-X® se standardní našivací manžetou

Mitrální srdeční chlopeň On-X® se standardní našivací manžetou

Aortální srdeční chlopeň On-X® s našivací manžetou Conform-X®

Mitrální srdeční chlopeň On-X® s našivací manžetou Conform-X®

Aortální srdeční chlopeň On-X® s anatomicou našivací manžetou

Aortální srdeční chlopeň On-X® a prodloužený držák

Aortální srdeční chlopeň On-X® s našivací manžetou Conform-X® a prodlouženým držákem

Aortální srdeční chlopeň On-X® s anatomicou našivací manžetou a prodlouženým držákem

Aktuální revidované verze návodů ke všem prostředkům On-X naleznete na adrese:
<http://www.onxlti.com/ifu>

OBSAH

PROTETICKÁ SRDEČNÍ CHLOPEŇON-X®	2
NÁVOD K POUŽITÍ	4
1. POPIS PROSTŘEDKU	4
2. INDIKACE	4
3. KONTRAINDIKACE	4
4. VAROVÁNÍ A UPOZORNĚNÍ	5
4.1 VAROVÁNÍ	5
4.2 BEZPEČNOSTNÍ OPATŘENÍ	5
5. MOŽNÉ NEŽÁDOUCÍ PŘÍHODY	5
6. INDIVIDUALIZACE LÉČBY	5
6.1 SPECIFICKÁ POPULACE PACIENTŮ	5
7. POKYNY PRO PACIENTY	6
8. ZPŮSOB DODÁNÍ	6
8.1 DOSTUPNÉ MODELY A VELIKOSTI.....	6
8.2 BALENÍ.....	6
8.3 SKLADOVÁNÍ	7
8.4 PŘÍSLUŠENSTVÍ.....	7
8.5 ČIŠTĚNÍ A STERILIZACE PŘÍSLUŠENSTVÍ.....	8
9. POKYNY K POUŽITÍ	8
9.1 PROŠKOLENÍ LÉKAŘE	8
9.2 STERILIZACE A RESTERILIZACE	8
9.3 POKYNY PRO MANIPULACI A PŘÍPRAVU	8
9.4 IMPLANTACE PROSTŘEDKU	10
9.5 TECHNIKY ŠITÍ.....	11
9.6 POSOUZENÍ POHYBU LISTU A OTÁČENÍ CHLOPNĚ.....	11
9.7 NATOČENÍ CHLOPNĚ.....	12
10. POOPERAČNÍ INFORMACE	12
10.1 KOMPATIBILITA SE ZOBRAZOVÁNÍM MAGNETICKOU REZONANCÍ (MRI).....	12
10.2 VRÁCENÍ ZBOŽÍ	13
11. ÚDAJE PACIENTA	13
11.1 REGISTRACE PACIENTA	13
11.2 KARTA PACIENTA	13
11.3 INFORMAČNÍ BROŽURA PRO PACIENTA	13
12. ODMÍTNUTÍ ZÁRUK	13
PŘÍLOHA A	14
1. NEŽÁDOUCÍ PŘÍHODY	14
1.1 ZJIŠTĚNÉ NEŽÁDOUCÍ PŘÍHODY.....	14
2. KLINICKÉ STUDIE	14
2.1 KLINICKÁ HODNOCENÍ PŘED UVEDENÍM NA TRH	14
2.2 KLINICKÁ STUDIE NIŽŠÍ CÍLENÉ ANTIKOAGULACE PROVEDENÁ PO UVEDENÍ NA TRH	14

SEZNAM OBRÁZKŮ

Obrázek 1: Aortální a mitrální profily	4
Obrázek 2: Standardní nebo prodloužené držáky aortální chlopně	6
Obrázek 3a: Měrka a měrka s replikou	7
Obrázek 3b: Měrka	7
Obrázek 5: Rotátor	8
Obrázek 4: Rukojeť	8
Obrázek 6: Sonda pro kontrolu listů	8
Obrázek 7a Šroubovací vnější uzávěr	9
Obrázek 8a Slupovací vnější uzávěr.....	9
Obrázek 7b Odstraňte zatažením za roh... ..	9
Obrázek 8b. Odstraňte zatažením za roh.....	9
Obrázek 7c ... nebo převratte nad sterilním polem.....	9
Obrázek 8c. ... nebo převratte nad sterilním polem.....	9
Obrázek 9 Otevření vnitřní nádoby.....	10
Obrázek 10 Vložení rukojeti.....	10
Obrázek 11 Měrky s aortální replikou pro ověření aortální chlopně	10
Obrázek 12 Umístění chlopně v supraanulární poloze	11
Obrázek 13 Průřezy našívací manžety	11
Obrázek 14 Odstranění držáku chlopně	11
Obrázek 15 Vložení rotátoru chlopně	12
Obrázek 16 Osa otáčení listů mitrální chlopně umístěna kolmo na anatomickou osu	12
Obrázek 17. Rozdělení INR	16

SEZNAM GRAFŮ

Graf 1: Průběžné následné sledování pacientů	18
--	----

SEZNAM TABULEK

Tabulka 1: Specifikace chlopně On-X (mm)	6
Tabulka 2: Volba měrky – bez ohledu na typ aortálního držáku	7
Tabulka 3: Četnost nežádoucích příhod u aortální náhrady.....	18
Tabulka 4: Četnost nežádoucích příhod u mitrální náhrady.....	19
Tabulka 5: Demografické údaje pacientů před operací.....	19
Tabulka 6: Peroperační demografické údaje pacientů	20
Tabulka 7: Počet pacientů s implantátem a počet let v rozdělení podle velikosti chlopně	21
Tabulka 8: Výsledné hodnoty účinnosti chlopně.....	21
Tabulka 9: Výsledná účinnost, hemodynamické výsledky.....	22
Tabulka 10: Předoperační charakteristiky testované a kontrolní skupiny u vysoce rizikové skupiny pacientů s AVR.....	23
Tabulka 11: Porandomizační linearizovaný výskyt pozdních nežádoucích příhod u vysoce rizikové skupiny pacientů s AVR	23
Tabulka 12: Analýzy non-inferiority	24
Tabulka 13: Analýzy objektivních kritérií výkonnosti pro léčenou skupinu.....	24

NÁVOD K POUŽITÍ

UPOZORNĚNÍ: Federální zákony USA povolují prodej tohoto prostředku pouze lékařům nebo na jejich objednávku.

1. POPIS PROSTŘEDKU

Protetická srdeční chlopeň On-X® (obrázek 1) je dvoulistá mechanická srdeční chlopeň, která se skládá z těla chlopně (prstence) a dvou listů. Vtoková oblast prstence má rozšířený vstup, který má snižovat turbulenci, a na odtokovém okraji jsou chrániče listů, které chrání listy v zavřené poloze. Listy se otáčejí kolem výčnělků rozmístěných po vnitřním obvodu prstence. V uzavřené poloze svírá každý list s rovinou prstence jmenovitý úhel 40°. V otevřené poloze svírají roviny obou listů jmenovitý úhel 90° vzhledem k rovině prstence. Listy mají rozsah pohybu 50° do uzavřené polohy.

Prstec je z grafitu potaženého karbonem On-X®, což je čistý pyrolytický uhlík bez příměsí. Listy jsou z grafitu potaženého karbonem On-X®. Grafit je v zájmu lepšího RTG kontrastu impregnován wolframem (10 % z celkové hmotnosti).

Našivací manžeta je tvořena tkaninou z polytetrafluoroethylenu (PTFE) a je připevněna k prstenci přídržovacími kroužky z titanu a šicím materiálem 5-0. Tento způsob připevnění našivací manžety k prstenci umožňuje její otáčení in situ během implantace. Na našivací manžetě jsou orientační referenční značky pro správnou orientaci chlopně.

Protetická srdeční chlopeň On-X® je k dispozici ve 3 konfiguracích s aortální našivací manžetou a ve 2 konfiguracích s mitrální našivací manžetou. Všechny aortální konfigurace se dodávají ve velikostech 19, 21, 23, 25 a 27/29 mm. Standardní mitrální našivací manžeta je k dispozici ve velikostech 23, 25, 27/29 a 31/33 a mitrální našivací manžeta Conform-X® je v nabídce pouze ve velikosti 25/33.

Aortální srdeční chlopně o velikosti 19 až 25 mm umožňují intra-supraanulární umístění našivací manžety, a chlopně o velikosti 27/29 mm umožňují intraanulární umístění našivací manžety. Všechny velikosti mitrálních chlopní umožňují supraanulární umístění našivací manžety.

2. INDIKACE

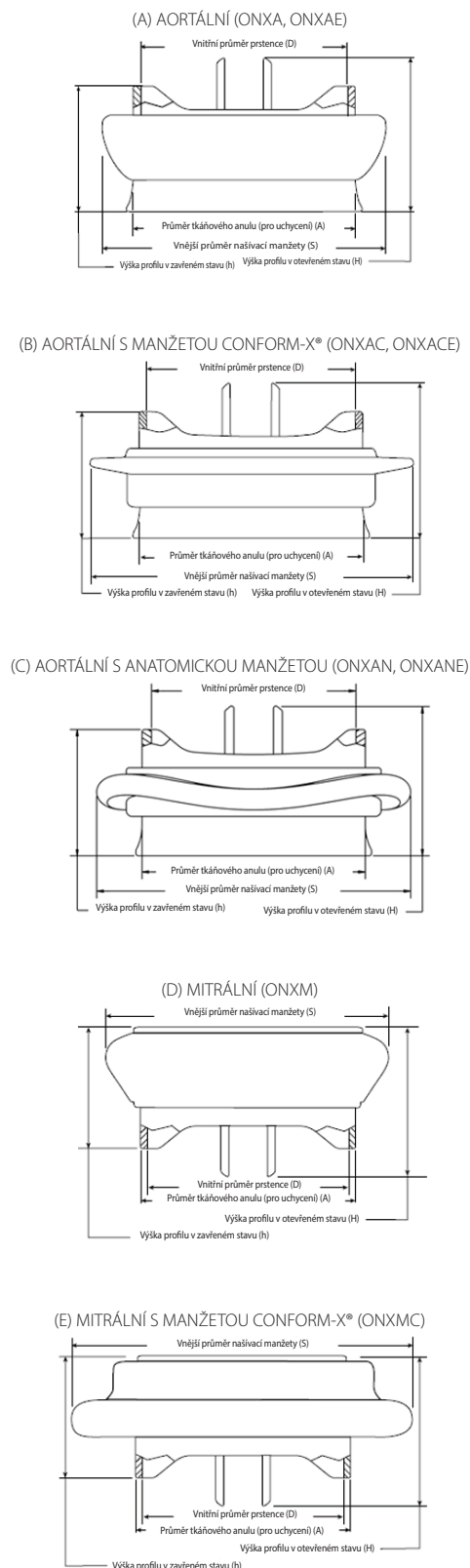
Protetická srdeční chlopeň On-X je určena k náhradě nemocných, poškozených či nedostatečně fungujících přirozených nebo protetických aortálních či mitrálních srdečních chlopní.

3. KONTRAINDIKACE

Použití protetické srdeční chlopně On-X je kontraindikováno u pacientů, kteří nejsou schopni tolerovat antikoagulační léčbu.

Obrázek 1: Aortální a mitrální profily

(Příslušné rozměry najdete v tabulce 1.)



4. VAROVÁNÍ A UPOZORNĚNÍ

4.1 Varování

URČENO POUZE K JEDNORÁZOVÉMU POUŽITÍ.

Protetickou srdeční chlopeň On-X NEPOUŽÍVEJTE v následujících případech:

- pokud spadla, je poškozena nebo s ní bylo jakkoli chybně zacházeno;
- uplynula její doba expirace;
- je porušeno zapečetění obalu;
- výrobní číslo na štítku neodpovídá číslu na štítku na nádobce.

NEPROSTRKUJTE katétr, chirurgický nástroj nebo transvenózní stimulační elektrodu skrze protetickou chlopeň. Mohlo by dojít k nedomykavosti chlopně, poškození listu, uvolnění listu a/ nebo uvíznutí katétru/nástroje/elektrody.

Protetickou srdeční chlopeň On-X NERESTERILIZUJTE.

4.2 Bezpečnostní opatření

S protetickou chlopní manipulujte pouze pomocí nástrojů vyráběných společností On-X Life Technologies, Inc. (On-XLTI), které jsou určeny pro protetické srdeční chlopně On-X. Při výběru velikosti chlopně používejte pouze měrky pro protetickou srdeční chlopeň On-X, které vyrábí společnost On-XLTI. Použijete-li jiné měrky, můžete zvolit nesprávnou chlopeň.

Ploch chlopně zhotovených z uhlíku se nedotýkejte rukavicemi ani žádnými kovovými či abrazivními nástroji. Mohlo by dojít k poškození povrchu chlopně nepostřehnutelnému pouhým okem a následně k urychlené strukturální dysfunkci chlopně, odpadnutí listu nebo ke vzniku ložiska umožňujícího tvorbu trombů.

Dávejte pozor, ať protetickou chlopeň nepoškodíte působením nadměrné síly na prstenec nebo listy chlopně.

5. MOŽNÉ NEŽÁDOUCÍ PŘÍHODY

Mezi nežádoucí příhody, jež mohou souviset s použitím protetických srdečních chlopní, mimo jiné patří (v abecedním pořadí) například:

- angina pectoris,
- cévní mozková příhoda,
- endokarditida,
- hemolytická anémie,
- hemolýza,
- infarkt myokardu,
- krvácení,
- nestrukturální dysfunkce protetické chlopně,
- pannus protetické chlopně,
- paravalvulární leak,
- regurgitace protetické chlopně,
- srdeční arytmie,
- srdeční selhání,
- strukturální dysfunkce protetické chlopně,
- tromboembolie,
- trombóza protetické chlopně,
- zachycení (zaklesnutí listů protetické chlopně).

Tyto komplikace mohou mít následující důsledky:

- reoperace,
- explantace,
- trvalá invalidita,
- smrt.

Mechanické protetické srdeční chlopně vydávají při běžném fungování slyšitelné zvuky. Tyto zvuky mohou být pro některé pacienty nepříjemné.

Riziko při opakovaném použití

V souladu s přílohou I bodem 13.6 písm. h) směrnice EU 93/42/EHS o zdravotnických prostředcích musí výrobce zdravotnického prostředku poskytnout informace o rizicích spojených s opakovaným použitím prostředku určeného k jednorázovému použití. Proto vydáváme následující prohlášení:

Implantovaná protetická srdeční chlopeň On-X je určena pouze k jednorázovému použití. Nepoužívejte tento zdravotnický prostředek opakovaně. Vedle rizik uvedených v bodu 5 může opakované použití způsobit komplikace včetně poškození zdravotnického prostředku, ohrožení jeho biokompatibility a kontaminace. Opakované použití může vést ke vzniku infekce, k vážnému zranění nebo i k úmrtí pacienta.

6. INDIVIDUALIZACE LÉČBY

Antikoagulace – Aplikujte odpovídající antikoagulační nebo antikoagulační/antiagregační léčbu. Výběr antikoagulačního nebo antikoagulačního/antiagregačního režimu závisí na konkrétních potřebách pacienta a klinické situaci.

Pacienti s chlopní On-X v aortální poloze by měli dlouhodobě užívat jako antikoagulační léčbu warfarin, u něhož by měl být dosažen mezinárodní normalizovaný poměr (INR) 2,0–3,0 během prvních 3 měsíců po chirurgickém provedení náhrady srdeční chlopně. Poté by se měl poměr INR snížit na 1,5–2,0. U pacientů s chlopní On-X v mitrální poloze nebo ve více polohách by měl být po chirurgickém provedení náhrady srdeční chlopně neustále zachován poměr INR 2,5–3,5. U pacientů s chlopní On-X v jakékoli poloze se též doporučuje každodenní podávání aspirinu v dávce 75 až 100 mg, pokud u nich není aspirin kontraindikován.

Studie ukazují, že stabilní kontrola INR zajišťuje lepší klinické výsledky a že pacienti by měli být pravidelně monitorováni. Pro zajištění stabilního INR se doporučuje použití domácího monitoringu.

6.1 Specifická populace pacientů

Bezpečnost a účinnost protetické srdeční chlopně On-X nebyla stanovena pro následující specifické populace pacientů, neboť u nich neproběhla klinická studie jejího použití:

- těhotné pacientky;
- kojící matky;
- pacienti s chronickou endokarditidou;
- pacienti vyžadující pulmonální nebo trikuspidální náhradu.

7. POKYNY PRO PACIENTY

- Všem pacientům s protetikou chlopní, kteří se podrobují dentálním zákrokům nebo jiným zákrokům, při nichž může dojít k uvolnění bakterií do krve, je nutné nasadit profylaktickou antibiotickou léčbu.
- Pacienti potřebují antikoagulační nebo antikoagulační/antiagregační léčbu.
- Pacientům je nutno doporučit, aby vyplnili identifikační kartu pacienta dodanou s chlopní a nosili ji vždy u sebe.

8. ZPŮSOB DODÁNÍ

8.1 Dostupné modely a velikosti

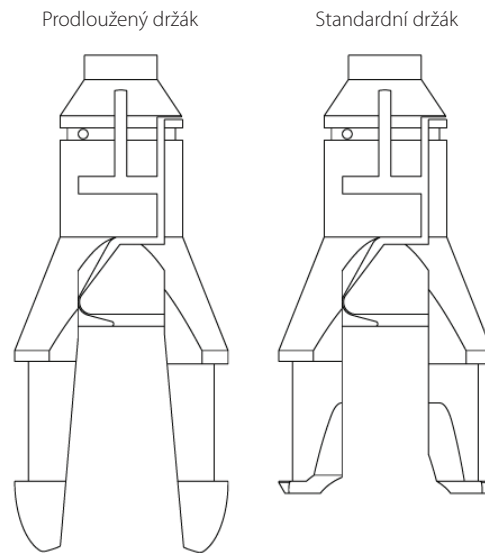
Protetická srdeční chlopeň On-X se dodává ve 3 konfiguracích s aortální našívací manžetou a ve 2 konfiguracích s mitrální našívací manžetou. Všechny aortální konfigurace jsou k dispozici ve velikostech 19, 21, 23, 25 a 27/29 mm. Standardní mitrální našívací manžeta je k dispozici ve velikostech 23, 25, 27/29 a 31/33 a mitrální našívací manžeta Conform-X je v nabídce pouze ve velikosti 25/33.

Aortální srdeční chlopně o velikosti 19 až 25 mm umožňují intra-supraanulární umístění našívací manžety, a chlopně o velikosti 27/29 mm umožňují intraanulární umístění našívací manžety. Všechny velikosti mitrálních chlopní umožňují supraanulární umístění našívací manžety.

Aortální chlopně jsou k dispozici se standardním či prodlouženým držákem (obrázek 2).

V tabulce 1 a na obrázku 1 jsou uvedeny rozměry a specifikace modelů pro všechny dostupné velikosti protetické srdeční chlopně On-X. Symbol SZ mm na krabici, na štítcích nádobek a na registračním štítku implantátu označuje průměr tkáňového anulu chlopně v milimetrech.

Obrázek 2: Standardní nebo prodloužené držáky aortální chlopně



8.2 Balení

Protetická srdeční chlopeň On-X se dodává sterilní, usazená v držáku a uschovaná ve dvojité plastové nádobce. Balení obsahuje následující položky:

- vnější krabice,
- karta pacienta,
- plastová nádoba s chlopní,
- registrační štítek implantátu,
- plastový držák chlopně,
- štítek s výrobním číslem chlopně,
- návod k použití.

Tabulka 1: Specifikace chlopně On-X (mm)

Označení modelu			Průměr tkáňového anulu (pro uchycení) (A)	Vnitřní průměr prstence (D)	Vnější průměr našívací manžety (S)	Výška profilu (v uzavřeném stavu) (h)	Výška profilu (v otevřeném stavu) (H)	Plocha vnitřního ústí prstence (mm ²)
Prodloužený držák	Standardní držák	Velikost/Typ						
ONXAE-19*	ONXA-19	19, aortální	19	17,4	23	10,8	13,3	228
ONXAE-21*	ONXA-21	21, aortální	21	19,4	26	11,9	14,7	284
ONXAE-23*	ONXA-23	23, aortální	23	21,4	29	13,1	16,1	344
ONXAE-25*	ONXA-25	25, aortální	25	23,4	32	14,2	17,8	411
ONXAE-27/29*	ONXA-27/29	27/29, aortální	27–29	23,4	34	14,2	17,8	411
ONXACE-19*	ONXAC-19*	19, aortální s manžetou Conform-X	19	17,4	27	10,8	13,3	228
ONXACE-21*	ONXAC-21*	21, aortální s manžetou Conform-X	21	19,4	30	11,9	14,7	284
ONXACE-23*	ONXAC-23*	23, aortální s manžetou Conform-X	23	21,4	33	13,1	16,1	344
ONXACE-25*	ONXAC-25*	25, aortální s manžetou Conform-X	25	23,4	34	14,2	17,8	411
ONXACE-27/29*	ONXAC-27/29*	27/29, aortální s manžetou Conform-X	27–29	23,4	36	14,2	17,8	411
ONXANE-19*	ONXAN-19*	19, aortální s anatomickou manžetou	19	17,4	27	10,8	13,3	228
ONXANE-21*	ONXAN-21*	21, aortální s anatomickou manžetou	21	19,4	30	11,9	14,7	284
ONXANE-23*	ONXAN-23*	23, aortální s anatomickou manžetou	23	21,4	33	13,1	16,1	344
ONXANE-25*	ONXAN-25*	25, aortální s anatomickou manžetou	25	23,4	34	14,2	17,8	411
ONXANE-27/29*	ONXAN-27/29*	27/29, aortální s anatomickou manžetou	27/29	23,4	36	14,2	17,8	411
	ONXM-23**	23, mitrální	23	21,4	31	13,1	16,1	344
	ONXM-25	25, mitrální	25	23,4	33	14,2	17,8	411
	ONXM-27/29	27/29, mitrální	27–29	23,4	34	14,2	17,8	411
	ONXM-31/33	31/33, mitrální	31–33	23,4	36	14,2	17,8	411
	ONXMC-25/33	Mitrální s manžetou Conform-X	25–33	23,4	39	14,2	17,8	411

* Není k dispozici na všech trzích.

** Není k dispozici v USA.

Místa měření rozměrů najdete na obrázku 1. Uvedená čísla jsou jmenovité hodnoty v tolerančním rozsahu.

Nástroje pro implantaci protetické srdeční chlopně On-X se dodávají samostatně, **NESTERILNÍ** a je nutné je před použitím umýt a sterilizovat podle pokynů v části 8.5.

8.3 Skladování

Maximální doba skladovatelnosti protetické srdeční chlopně On-X je 5 let od data výroby. Datum expirace sterility protetické srdeční chlopně On-X je uvedeno na štítku vnějšího obalu. Je nutné řádně kontrolovat zásoby, aby se přednostně implantovaly protetické chlopně s dřívějším datem expirace a nedocházelo k uplynutí doby použitelnosti. V zájmu ochrany skladujte chlopeň až do použití ve vnější krabici. Chlopeň se má skladovat na čistém, chladném a suchém místě.

8.4 Příslušenství

Protetická srdeční chlopeň On-X je určena k použití pouze s nástroji On-X vyrobenými společností On-XLTI. Samostatně dodávané nástroje se dodávají v sadě, která obsahuje měrky, rotátory, rukojeť a sondu pro kontrolu listů. Nástroje lze použít opakovaně.

UPOZORNĚNÍ: Měrky a rukojeti mají kovové části, které lze ohnout. Opakované ohýbání těchto kovových částí může vést k únavě materiálu a zlomení. Aby při používání nedošlo ke zlomení nástroje, prohlédněte důlek před každým ohnutím i po něm a ujistěte se, že nemá povrchové trhliny. Najdete-li povrchové trhliny vzniklé únavou materiálu, měrku a/nebo rukojeť vyměňte a zlikvidujte. Kontaktujte zákaznický servis společnosti On-XLTI a objednejte nové produkty.

UPOZORNĚNÍ: Sondy pro kontrolu listů a rotátory jsou flexibilní, ale nejsou určeny k ohýbání do trvale zdeformovaného stavu.

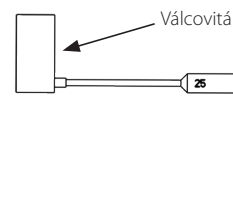
Měrka

Měrka se používá k měření výsledného průměru tkáňového anulu, jakmile je anulus připraven na implantát. Měrka má na každé straně ohebný důlek. Měrky jsou válcovité pro chlopně o průměru 19 až 25 mm a kuželovité pro chlopně o velikosti 27/29 mm a 31/33 mm (obrázky 3a a 3b). Výběr měrky vám usnadní tabulka 2.

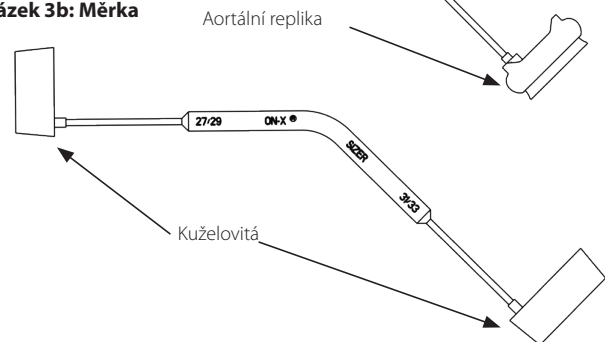
Měrky s replikou

Aortální měrky s replikou jsou dodávány pro všechny velikosti aortální chlopně. Jsou vytvořeny na základě profilu standardní aortální chlopně On-X. Po stanovení velikosti chlopně se používají u konfigurace se standardní nebo anatomickou našívací manžetou a s manžetou Conform-X k zajištění toho, aby aortální chlopeň správně dosedla a neblokovala koronární tepny. Tvar měrek s replikou o velikosti 19 až 25 mm je určen pro modelování supraanulárního umístění. Měrka s replikou o velikosti 27/29 je určena pro modelování intraanulárního umístění.

Obrázek 3a: Měrka a měrka s replikou



Obrázek 3b: Měrka



Tabulka 2: Volba měrky – bez ohledu na typ aortálního držáku

Velikost	Typ chlopně	Volba měrky		Poloha našívací manžety
		Typ měrky	Použití měrky s replikou	
19	Aortální	Válcovitá	ANO	Intra-supraanulární
21	Aortální	Válcovitá	ANO	Intra-supraanulární
23	Aortální	Válcovitá	ANO	Intra-supraanulární
25	Aortální	Válcovitá	ANO	Intra-supraanulární
27/29	Aortální	Kuželovitá	ANO	Intraanulární
19*	Aortální s manžetou Conform-X	Válcovitá	ANO	Intra-supraanulární
21*	Aortální s manžetou Conform-X	Válcovitá	ANO	Intra-supraanulární
23*	Aortální s manžetou Conform-X	Válcovitá	ANO	Intra-supraanulární
25*	Aortální s manžetou Conform-X	Válcovitá	ANO	Intra-supraanulární
27/29*	Aortální s manžetou Conform-X	Kuželovitá	ANO	Intraanulární
19*	Aortální s anatomickou manžetou	Válcovitá	ANO	Intra-supraanulární
21*	Aortální s anatomickou manžetou	Válcovitá	ANO	Intra-supraanulární
23*	Aortální s anatomickou manžetou	Válcovitá	ANO	Intra-supraanulární
25*	Aortální s anatomickou manžetou	Válcovitá	ANO	Intra-supraanulární
27/29*	Aortální s anatomickou manžetou	Kuželovitá	ANO	Intraanulární
23*	Mitrální	Válcovitá	NE	Supraanulární
25	Mitrální	Válcovitá	NE	Supraanulární
27/29	Mitrální	Kuželovitá	NE	Supraanulární
31/33	Mitrální	Kuželovitá	NE	Supraanulární
25/33	Mitrální s manžetou Conform-X	Válcovitá nebo kuželovitá	NE	Supraanulární

* Není v nabídce na všech trzích.

Rukojeť

Rukojeť (obrázek 4) usnadňuje přidržování chlopně nebo rotátoru během chirurgického zákroku. Rukojeť se skládá z držadla, ohebného dřívku a koncovky.

Rotátor

Rotátor chlopně (obrázek 5) se používá k přetočení chlopně in situ a lze jím také ověřit pohyblivost listů. Rotátor se skládá z plastové hlavice, která má uprostřed sondu pro kontrolu listů, a z připevněné rukojeti.

Rotátor lze použít s připevněnou rukojetí či bez ní. Rotátor lze k rukojeti nástroje připojit zasunutím koncovky rukojeti do otvoru na konci rukojeti rotátoru. Rotátor po vyvinutí mírného tlaku při vkládání zaklapne na místo.

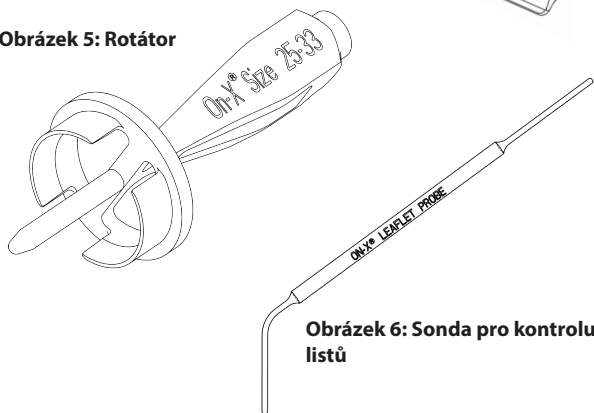
Sonda pro kontrolu listů

Sonda pro kontrolu listů (obrázek 6) je pružný podlouhlý nástroj se zúženými konci. Pomocí této sondy lze jemně pohybovat listy a zkontrolovat tak jejich volné otevírání a zavírání.



Obrázek 4: Rukojeť

Obrázek 5: Rotátor



Obrázek 6: Sonda pro kontrolu listů

8.5 Čištění a sterilizace příslušenství

Nástroje pro implantaci protetické srdeční chlopně On-X se dodávají samostatně, NESTERILNÍ a je nutné je před použitím vyčistit a sterilizovat. Je nutné postupovat podle standardních postupů pro čištění chirurgických nástrojů dané nemocnice. Poznámka: Kovové nástroje jsou vyrobeny z titanu. Plastové nástroje jsou vyrobeny z polyfenylsulfonu. Materiály použité při výrobě těchto nástrojů snesou standardní i bleskovou (flash) sterilizaci párou.

VAROVÁNÍ: Tyto nástroje se NEDODÁVÁJÍ sterilní. Před každým použitím je nutné je řádně vyčistit a sterilizovat.

VAROVÁNÍ: NESTERILIZUJTE nástroje jinou metodou než sterilizací párou. Při použití jiné metody sterilizace může dojít k poškození některých částí.

VAROVÁNÍ: Po použití a před čištěním je nutné z rukojeti sejmut rotátor. K sejmutí rotátoru z rukojeti je nutné vyvinout větší sílu než při jeho nasazení.

9. POKYNY K POUŽITÍ

VAROVÁNÍ: Protetickou srdeční chlopeň On-X NEPOUŽÍVEJTE v následujících případech:

- pokud spadla, je poškozena nebo s ní bylo jakkoli chybně zacházeno;
- uplynula její doba expirace;
- je porušeno zapečetění obalu;
- výrobní číslo na štítku neodpovídá číslu na štítku na nádobce.

9.1 Proškolení lékaře

Implantace protetické srdeční chlopně On-X nevyžaduje žádné zvláštní školení. Techniky implantace této protetické srdeční chlopně jsou podobné jako techniky používané pro jiné mechanické náhrady srdeční chlopně.

9.2 Sterilizace a resterilizace

Protetická srdeční chlopeň On-X se dodává sterilní. Pokud uplyne doba expirace nebo pokud je po vyjmutí z vnější krabice poškozena nádobka s chlopní nebo porušena sterilní bariéra, chlopeň nepoužívejte. Zavolejte do zákaznického servisu společnosti On-XLTI a sjednejte vrácení chlopně a její výměnu.

VAROVÁNÍ: Pokud chlopeň během chirurgického zákroku vyjmete z nádoby, ale nepoužijete ji, nesmí se znovu vložit do obalu ani resterilizovat. V takové situaci je nutné chlopeň vrátit společnosti On-XLTI. Před vrácením jakéhokoli výrobku zavolejte do zákaznického servisu.

VAROVÁNÍ: Protetickou srdeční chlopeň On-X neresterilizujte.

9.3 Pokyny pro manipulaci a přípravu

UPOZORNĚNÍ: S protetickou chlopní manipulujte pouze pomocí nástrojů On-X od společnosti On-XLTI. Při výběru velikosti chlopně používejte pouze měrky pro protetickou srdeční chlopeň On-X, které vyrábí společnost On-XLTI. Použijete-li jiné měrky, můžete zvolit nesprávnou chlopeň.

UPOZORNĚNÍ: Ploch chlopně zhotovených z uhlíku se nedotýkejte rukavicemi ani žádnými kovovými či abrazivními nástroji. Mohlo by dojít k poškození povrchu chlopně nepostřehnutelnému pouhým okem a následně k urychlené strukturální dysfunkci chlopně, odpadnutí listu nebo ke vzniku ložiska umožňujícího tvorbu trombů.

UPOZORNĚNÍ: Dávejte pozor, ať protetickou chlopeň nepoškodíte působením nadměrné síly na prstenec nebo listy chlopně.

Obíhající sestra

1. Zkontrolujte datum expirace na vnější krabici.

VAROVÁNÍ: Protetickou srdeční chlopeň On-X NEPOUŽÍVEJTE, pokud uplynula její doba expirace. Pokud chlopeň nepoužijete, její plastová nádobka je nepoškozená a uplynula doba expirace její sterility, vraťte chlopeň společnosti On-XLTI.

2. Vyjměte nádobku s chlopní v obalu z vnější krabice. Prohlédněte nádobku, zda není poškozená.

VAROVÁNÍ: Protetickou srdeční chlopeň On-X NEPOUŽÍVEJTE, pokud spadla, je poškozená nebo s ní bylo nesprávně zacházeno. Zjistíte-li jakékoli poškození, použijte jinou chlopeň a sjednejte se zákaznickým servisem společnosti On-XLTI vrácení výrobku.

3. Vyplňte registrační štítek implantátu tak obsáhle, jak to místní předpisy umožňují, a zašlete jej co nejdříve společnosti On-XLTI. Díky tomu bude možné začlenit pacienta do sledovací databáze, což může být důležité z hlediska budoucích upozornění týkajících se chlopně. Kartu pacienta dejte pacientovi nebo ji uložte mezi záznamy pacienta.

4. Otevřete vnější nádobku

Postup otevření uzávěru vnější nádobky: Otočte uzávěr proti směru hodinových ručiček až nadoraz a poté uzávěr z nádobky sejměte (obrázek 7a).

Sloupněte uzávěr z materiálu Tyvek®: Uchopte slupovací roh uzávěru a stáhněte směrem dozadu ke středu nádobky (obrázek 8a). Pokračujte a zcela sloupněte celý uzávěr z nádobky.

5. Instrumentářka může vyjmout sterilní vnitřní nádobku z vnější nádobky opatrným vytažením za pásek na horní části vnitřní nádobky (obrázek 7b nebo 8a). Poté položí vnitřní nádobku na nástrojové plato. Vnitřní nádobku lze též umístit do sterilního pole tak, že opatrně podržíte vnější nádobku těsně nad sterilním polem (obrázek 7c nebo 8a) a jejím pozvolným převrácením necháte vnitřní nádobku vyklouznout do sterilního pole.

Instrumentářka/Chirurg:

1. Zkontrolujte zapečetění vnitřní nádobky.

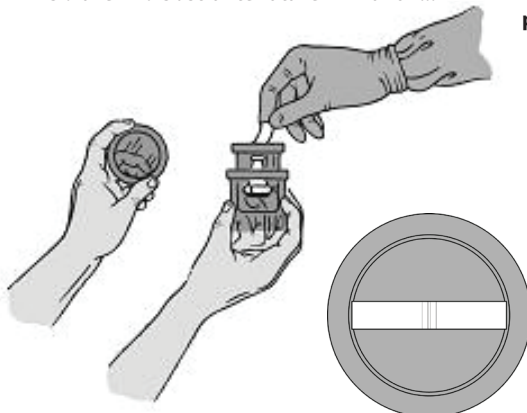
VAROVÁNÍ: Protetickou srdeční chlopeň On-X NEPOUŽÍVEJTE, pokud je zapečetění obalu porušené. Pokud je zapečetění porušené, použijte jinou chlopeň a sjednejte se zákaznickým servisem společnosti On-XLTI vrácení výrobku.

Šroubovací uzávěr

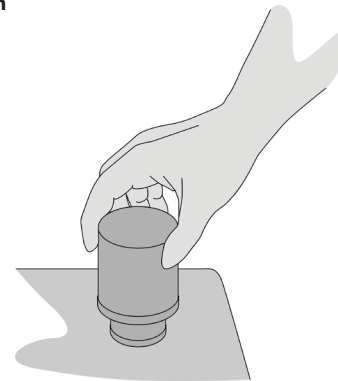
Obrázek 7a Šroubovací vnější uzávěr



Obrázek 7b Odstraňte zatažením za roh...



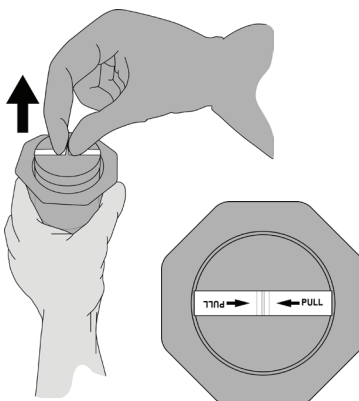
Obrázek 7c ... nebo převratte nad sterilním polem

**Slupovací uzávěr**

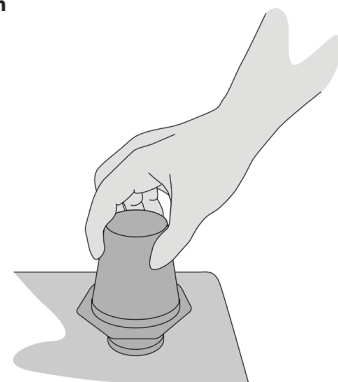
Obrázek 8a Slupovací vnější uzávěr



Obrázek 8b. Odstraňte zatažením za roh...



Obrázek 8c. ... nebo převratte nad sterilním polem



- Otevřete vnitřní nádobku pozvolným otočením uzávěru tak, abyste přetrhli zapečetění (obrázek 9), a poté uzávěr zvedněte.
- Zatlačte konec rukojeti do otvoru v držáku chlopně, dokud řádně nezaklapne na příslušné místo (obrázek 10). Pomalu vyjměte chlopeň z nádoby a destičku držáku vysuňte z držáku.

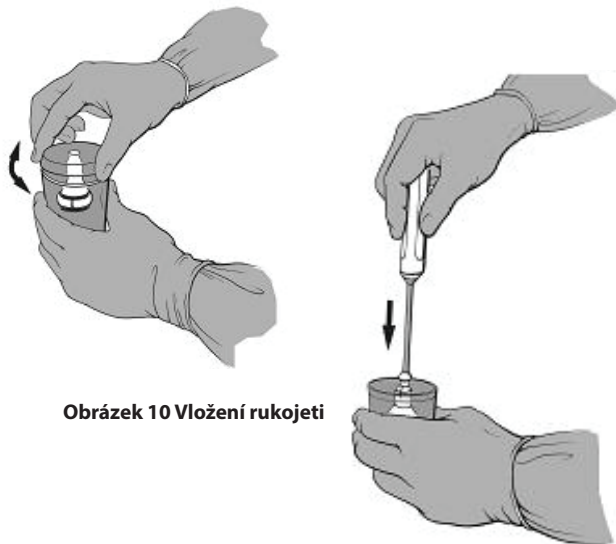
Opatrně a lehkým úchopem v rukavicích uchopte našívací manžetu a pozvolna pootočte rukojetí oběma směry. Chlopeň by se měla v našívací manžetě volně otáčet. Zakončete zkušební otáčení tak, aby osa otáčení listů byla v rovině s orientační značkou.

VAROVÁNÍ: Protetickou srdeční chlopeň On-X NEPOUŽÍVEJTE, pokud se chlopeň v prstenci volně neotáčí. Použijte jinou chlopeň a sjednejte se zákaznickým servisem společnosti On-XLTI vrácení výrobku.

- Zkontrolujte, zda výrobní číslo na štítku souhlasí s číslem na štítku vnější nádoby.

VAROVÁNÍ: Protetickou srdeční chlopeň On-X NEPOUŽÍVEJTE, pokud výrobní číslo na štítku nesouhlasí s číslem na štítku nádoby. Použijte jinou chlopeň a sjednejte se zákaznickým servisem společnosti On-XLTI vrácení výrobku.

Obrázek 9 Otevření vnitřní nádoby



Obrázek 10 Vložení rukojeti

- Štítek s výrobním číslem odstraňte přeříznutím stehu, který jej přidržuje na chlopní. Dle potřeby lze pomocí štítku ihned po jeho sejmutí standardními technikami kultivace zkontrolovat sterilitu.
- Chlopeň je nyní připravena k implantaci. V zájmu snadšího umístění během implantace lze dílek rukojeti ohnout tak, že rukojeť uchopíte za konec rukojeti a konec dílku a následně ohnete. Nedotýkejte se chlopně.

VAROVÁNÍ: NEPOUŽÍVEJTE chlopeň jako páku při ohýbání rukojeti. Mohli byste chlopeň poškodit a způsobit mechanickou závadu.

9.4 Implantace prostředku

VAROVÁNÍ: Veškeré pomocné nástroje je nutné před použitím vyčistit a sterilizovat podle pokynů přiložených k danému nástroji.

Určení velikosti

Velikost anulu určíte pouze pomocí měrek pro protetickou srdeční chlopeň On-X. Měrky mají válcovité a kuželovité koncovky a koncovku s aortální replikou. Výběr měrky vám usnadní tabulka 2.

Válcovité měrky odpovídají velikosti chlopně o průměru 19 až 25 mm. Kuželovité měrky odpovídají velikosti chlopně o průměru 27/29 a 31/33 mm. Tyto druhy měrek lze použít pro aortální i mitrální chlopně.

Správná velikost chlopně se určuje tak, že měrka má pohodlně, ne těsně, zapadnout do anulu. Po dosažení dané pozice určete dle označení měrky odpovídající velikost chlopně. Mitrální protetické srdeční chlopně On-X v provedení Conform-X lze použít tehdy, pokud rozměr pohodlného dosednutí dosahuje velikosti 25 až 33.

Měrky s aortální replikou jsou dodávány pro všechny velikosti aortální chlopně. Pomocí měrek s aortální replikou se v případě aortální chlopně o velikosti 19 až 25 mm ověřuje, zda je aortální chlopeň v anulu správně usazena a nedošlo k zablokování koronárních tepen. Aortální chlopně o velikosti 19 až 25 mm v provedení se standardní nebo anatomickou našívací manžetou a s našívací manžetou Conform-X mají dosednout v anulu tak, že vnější část nálevkovitého hrdla z uhlíku spočívá v anulu a našívací manžeta je v intra-supraanulární pozici (obrázek 11).

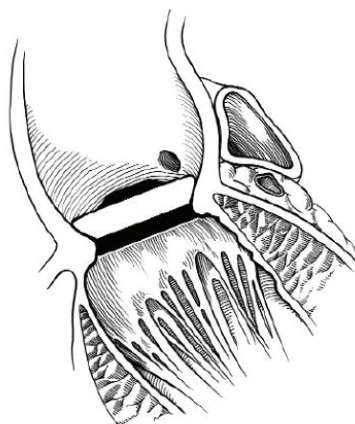
VAROVÁNÍ: NEDIMENZUJTE našívací manžetu aortální chlopně o velikosti 19 až 25 mm tak, aby dosedla dovnitř anulu.

Provedení aortální chlopně o velikosti 27/29 se standardní nebo anatomickou našívací manžetou i s našívací manžetou Conform-X umožňuje její vložení do intraanulárního umístění, přičemž součástí dodávky je měrka s replikou, která toto umístění vymodeluje.

Všechny mitrální chlopně včetně mitrální protetické srdeční chlopně On-X v provedení Conform-X jsou určeny pro supraanulární umístění (obrázek 12).

UPOZORNĚNÍ: Nevybírejte příliš velkou chlopeň, protože by mohlo dojít k narušení její funkčnosti.

Obrázek 11 Měrky s aortální replikou pro ověření aortální chlopně



9.5 Techniky šití

Techniky šití se liší podle preferencí implantujícího chirurga a stavu pacienta. Aortální chlopeň je zkonstruována tak, aby tkáňový anulus došel na rozšířenou část prstence. Podle obecné shody mezi chirurgy lze nejlepší konformace anulu a vnějšího povrchu rozšířené části prstence dosáhnout nevertujícím přerušovaným matracovým stehem, s podložkami nebo bez nich.

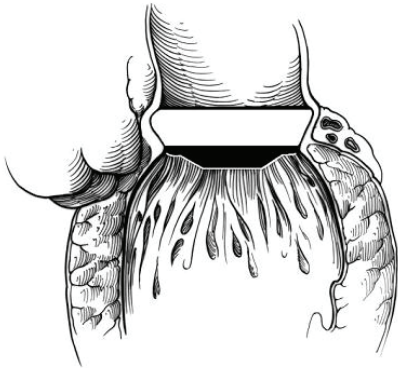
Mitrální chlopeň se obecně implantují za využití matracové evertující techniky šití, s podložkami či bez nich, ačkoli byly také úspěšně použity nevertující a pokračovací techniky šití.

UPOZORNĚNÍ: Při usazování chlopeň zajistěte, aby pohybu listů nebránil šicí materiál nebo anatomické struktury. Díky možnosti otáčet chlopní se lze snadněji vyhnout neobvyklé zbytkové patologii, která by mohla překážet listům v pohybu.

Stehy by měly procházet středem našívací manžety. Díky tomu našívací manžeta zůstane flexibilní a přizpůsobí se anulu. Zamezíte tak rovněž styku jehly s titanovými kroužky na našívací manžetě (obrázek 13). K usnadnění umísťování stehů lze využít orientační značky na našívací manžetě.

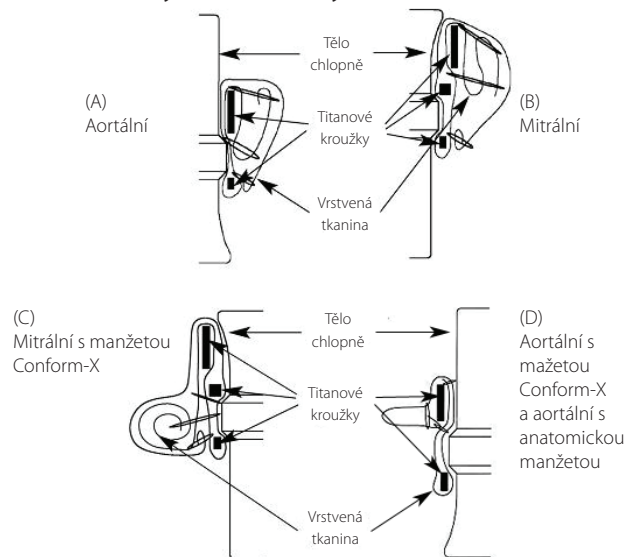
UPOZORNĚNÍ: V případě anatomické našívací manžety musí být stehy u všech tří komisur chlopeň umístěny na úrovni tří orientačních značek na našívací manžetě.

Obrázek 12 Umístění chlopeň v supraanulární poloze



Po umístění všech stehů se chlopeň posune do anulu a stehy se utáhnou. U aortálních chlopní doporučujeme uvázat první 3 uzly ve stejné vzájemné vzdálenosti uprostřed mezi komisurami, abyste stabilizovali chlopeň v anulu. Vyměňte držák z chlopeň opatrným přeřezáním přidržovacího stehu podle znázornění na obrázku 14. Poté držák chlopeň pomocí násady pozvolna zvedněte a vyjměte z chlopeň.

Obrázek 13 Průřezy našívací manžety



VAROVÁNÍ: NEPOKOUŠEJTE se držák chlopeň po vyjmutí znovu zasunout do chlopeň.

UPOZORNĚNÍ: Konce nití zkraťte, aby nedošlo k možnému narušení pohybu listů.

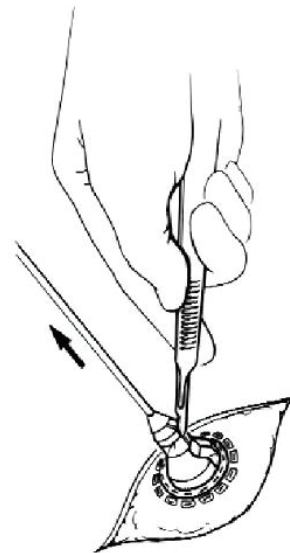
9.6 Posouzení pohybu listu a otáčení chlopeň

Test pohyblivosti listů

Jakmile je chlopeň na místě, je nutné vyzkoušet volný pohyb listů. Vyzkoušejte pohyblivost listů pomocí sondy rotátoru nebo samostatné sondy pro kontrolu listů. Jemným pohybem ověřte, zda se listy volně otevírají a zavírají.

VAROVÁNÍ: Pohyblivost listů zkoušejte pouze pomocí samostatné sondy pro kontrolu listů On-X nebo pomocí sondy na konci rotátoru, které vyrábí společnost On-XLTl.

Obrázek 14 Odstranění držáku chlopeň



Otáčení

Pokud se listy volně nepohybují, opatrně otáčejte chlopní v obou směrech, dokud nedosáhne polohy, ve které nedochází k narušování pohybu listů.

UPOZORNĚNÍ: Neotáčejte chlopní, pokud zjistíte jakýkoli výrazný odpor vůči otáčení. Krouticí moment potřebný k otáčení chlopně in situ by měl být přibližně stejný jako krouticí moment potřebný k vyzkoušení otáčení před implantací. Pokud je k otáčení potřebný znatelně větší krouticí moment, otáčení přerušete. Pokud je nutné chlopní otočit a nelze to provést, chlopeň vyjměte.

Rotátor lze použít s přípevněnou rukojetí či bez ní. Podle potřeby připojte rukojeť k rotátoru vložením konce rukojeti do otvoru v konci rukojeti rotátoru tak, aby pevně zaklapl na místo.

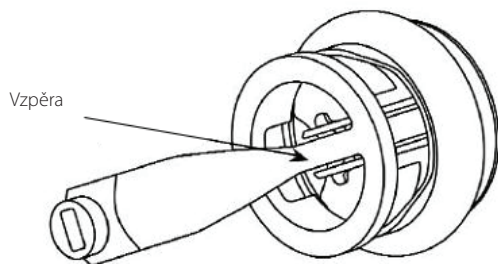
VAROVÁNÍ: K otáčení chlopní in situ používejte výhradně rotátor On-X od společnosti On-XLTl. Použijte pouze rotátor odpovídající velikosti. Použijete-li rotátor nesprávné velikosti, může dojít k poškození chlopně.

Rotátor podržte tak, aby sonda pro kontrolu listů směřovala mezi listy a vzpěra byla orientována ve směru otáčení listů chlopně, a pak rotátor opatrně vsuňte do chlopně tak, aby dosedl volně na místo (obrázek 15).

UPOZORNĚNÍ: Při vkládání rotátoru byste neměli pociťovat odpor. Pokud pociťujete odpor, přerušete vkládání, vyjměte rotátor a znovu jej před opětovným vložením zarovnejte do správné polohy.

Po pootočení chlopně znovu vyzkoušejte pohyb listů. Pokud nelze listy volně pohybovat, chlopeň vyjměte.

Obrázek 15 Vložení rotátoru chlopně



9.7 Natočení chlopně

Aortální:

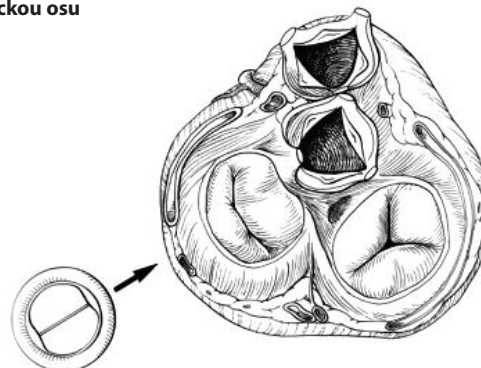
Na základě klinických studií nebyla pro aortální protetickou srdeční chlopeň On-X v provedení se standardní nebo anatomickou našivací manžetou či manžetou Conform-X stanovena žádná upřednostňovaná orientace.

UPOZORNĚNÍ: Po implantaci chlopně vizuálně zkontrolujte, zda nezasahuje do prostoru ústí koronárních cév.

Mitrální:

Odborná literatura doporučuje umístit osu otáčení mitrální chlopně kolmo k anatomické poloze. Viz obrázek 16.

Obrázek 16 Osa otáčení listů mitrální chlopně umístěna kolmo na anatomickou osu



Mitrální se standardní manžetou a mitrální s manžetou Conform-X

10. POOPERAČNÍ INFORMACE

10.1 Kompatibilita se zobrazováním magnetickou rezonancí (MRI)

Bezpečné z hlediska MR při dodržení stanovených podmínek:



Bylo zjištěno, že protetická srdeční chlopeň On-X, konkrétně protetická mitrální srdeční chlopeň v provedení Conform-X o velikosti 25–33 mm*, je kompatibilní s magnetickou rezonancí při dodržení podmínek stanovených v normě ASTM (American Society for Testing and Materials) International č. F2503-08. Standard Practice for Marking Medical Devices and Other Items for Safety in the Magnetic Resonance Environment (Standardní postup pro značení zdravotnických prostředků a jiných předmětů pro bezpečnost v prostředí magnetické rezonance). ASTM International, 100 Barr Harbor Drive, PO Box C700, West Conshohocken, Pensylvánie, USA.

Neklinické zkoušky prokázaly, že protetická mitrální srdeční chlopeň On-X v provedení Conform-X o velikosti 25–33 mm je při dodržení stanovených podmínek kompatibilní s MR. Pacienti s tímto prostředkem lze bezpečně snímkovat pomocí MRI, pokud jsou splněny tyto podmínky:

Statické magnetické pole:

- statické magnetické pole o intenzitě 3 T nebo méně,
- maximální prostorový gradient magnetického pole 720 gaussů/cm nebo méně.

Zahřátí v prostředí MR:

Při neklinických zkouškách došlo u protetické srdeční chlopně On-X, konkrétně u protetické mitrální srdeční chlopně v provedení Conform-X o velikosti 25–33 mm k následujícímu zvýšení teploty během 15minutového snímkování pomocí MRI (tj. na jednu pulzní sekvenci) za použití systému MR s intenzitou magnetického pole 3 T (3 Tesla / 128 MHz, Excite, HDx, software 14X.M5, General Electric Healthcare, Milwaukee, Wisconsin, USA):

Nejvyšší změna teploty +1,6 °C.

Experimenty s protetickou mitrální srdeční chlopní On-X v provedení Conform-X o velikosti 25–33 mm týkající se zahřívání v souvislosti s MRI při intenzitě magnetického pole 3 T za použití kombinované vysílací/přijímací tělové VF cívky na systému MR při uváděné průměrné hodnotě SAR pro celé tělo ve výši 2,9 W/kg (tj. související s kalorimetricky naměřenou průměrnou hodnotou pro celé tělo dosahující 2,7 W/kg), ukázaly, že největší zahřátí, k němuž došlo v souvislosti s těmito konkrétními podmínkami, bylo rovno nebo nižší než +1,6 °C.

Informace o artefaktech:

Kvalita zobrazení MRI může být horší, pokud oblast zájmu leží přesně ve stejné oblasti nebo poměrně blízko k umístění protézy mitrální srdeční chlopně On-X v provedení Conform-X o velikosti 25–33 mm. Proto může být nezbytná optimalizace parametrů zobrazování MRI, aby se kompenzovala přítomnost tohoto prostředí.

* Zjištění ohledně MRI se vztahují na tuto konkrétní největší protetickou srdeční chlopně a všechny ostatní protetické chlopně menší velikosti, které jsou vyrobeny z podobných materiálů.

Pulzní sekvence	Velikost oblasti ztráty signálu (mm ²)	Orientace roviny
T1-SE	1 090	Rovnoběžná
T1-SE	686	Kolmá
GRE	1 478	Rovnoběžná
GRE	1 014	Kolmá

10.2 Vrácení zboží

Před vrácením výrobku je nutné získat souhlas od zákaznického servisu společnosti On-XLTI. Veškeré dotazy týkající se chlopně nebo souhlasu s vrácením výrobku směřujte na zákaznický servis.

Prostředky jsou předmětem licencí v USA pod patentovými čísly 5308361; 5137532; 5545216; 5772694; 5641324; 5908452; 5284676; 5305554; 5328713; 5332337; 5336259; 5514410; 5677061; 6096075; sériové číslo 09/010449 povoleno; sériové číslo 09/224816 povoleno; a jiných zatím neschválených povolení a podaných patentů.

11. ÚDAJE PACIENTA

11.1 Registrace pacienta

Každé balení chlopně obsahuje kartu pacienta a registrační štítek implantátu. Společnost On-XLTI požaduje okamžité vyplnění registračního štítku implantátu a odeslání jeho kopie zákaznickému servisu společnosti On-XLTI. U vícenásobných implantací chlopně vyplňte štítek pro každou chlopně. Společnost On-XLTI použije tyto údaje k upozorňování a usnadnění procesu doplňování zásob v nemocnici. Veškeré údaje pacienta zůstávají přísně důvěrné a poskytnutí osobních údajů, podle nichž lze pacienta identifikovat, je možné odmítnout, pokud to zákon povoluje.

11.2 Karta pacienta

S každou protetickou chlopní se dodává karta pacienta. Pacientům je nutné doporučit, aby kartu vyplnili a nosili ji vždy u sebe.

11.3 Informační brožura pro pacienta

Společnost On-XLTI sestavila pro pacienty informační brožuru, kterou lékaři mohou předat pacientovi před jeho propuštěním z nemocnice. Výtisky této brožury jsou k dispozici na požádání u obchodního zástupce společnosti On-XLTI.

12. ODMÍTNUTÍ ZÁRUK

Vzhledem k výše uvedeným komplikacím, které mohou při použití libovolné protetické srdeční chlopně nastat, a také vzhledem k výše uvedeným možnostem poškození před implantací, před ní i během ní, ručí společnost On-XLTI pouze za to, že výrobek vyhovuje standardním specifikacím společnosti On-XLTI. Společnost On-XLTI neposkytuje žádné jiné záruky ohledně funkce používaného výrobku a nepřebírá žádné riziko v důsledku použití tohoto výrobku. Veškeré riziko spojené s použitím výrobku nese kupující. Společnost On-XLTI odmítá v souvislosti s výrobkem veškeré ostatní záruky, vyjádřené i předpokládané, včetně záruk týkajících se obchodovatelnosti výrobku či jeho vhodnosti k určitému účelu. Společnost On-XLTI nezodpovídá za žádnou přímou, zvláštní, náhodnou nebo související ztrátu, škodu nebo výdaje spojené s použitím výrobku. Žádná osoba nemá oprávnění měnit tyto podmínky nebo zavázat společnost On-XLTI k dodatečné zodpovědnosti nebo záruce v souvislosti s použitím tohoto výrobku.

PŘÍLOHA A

Klinické údaje podle požadavků FDA (USA)

1. NEŽÁDOUCÍ PŘÍHODY

V evropské klinické studii před uvedením prostředku na trh bylo celkem 184 aortálních protetikých srdečních chlopní On-X implantováno 184 pacientům na 11 pracovištích. Střední doba sledování byla 2,2 roku (rozpětí 0 až 4,0 roky). Celková doba sledování činila 411,8 pacientoroku. V mitrálním umístění bylo implantováno 229 chlopní 229 pacientům na 16 pracovištích. Střední doba sledování chlopní v mitrálním umístění byla 1,8 roku (rozpětí 0 až 4,5 roku). Celková doba sledování činila 417,9 pacientoroku.

U pacientů s aortální chlopní došlo během studie celkem k 7 úmrtím, z nichž 2 byla charakterizována jako související s chlopní. Příčinou úmrtí souvisejících s aortální chlopní byla časná tromboembolie (1 pacient) a náhlé nevysvětlené úmrtí (1 pacient). U pacientů s mitrální chlopní došlo během studie k 18 úmrtím, z nichž 3 byla charakterizována jako související s chlopní. Příčinou úmrtí souvisejících s mitrální chlopní bylo časné nekontrolovatelné krvácení (1 pacient) a náhlé nevysvětlené úmrtí (2 pacienty).

1.1 Zjištěné nežádoucí příhody

V klinické studii byly hlášeny nežádoucí příhody, které jsou shrnuty v tabulce 3 a tabulce 4.

2. KLINICKÉ STUDIE

2.1 Klinická hodnocení před uvedením na trh

Cílem klinických hodnocení protetikých srdečních chlopní On-X před jejich uvedením na trh bylo zkoumat bezpečnost a účinnost chlopně při náhradě aortálních a mitrálních chlopní. V rámci mezinárodní, multicentrické, prospektivní a nerandomizované studie s retrospektivními kontrolami byli v letech 1996 až 2000 v 11 střediscích zaregistrováni pacienti, jejichž léčba vyžadovala izolovanou náhradu aortální srdeční chlopně. Pacienti, jejichž léčba vyžadovala izolovanou náhradu mitrální srdeční chlopně, byli v letech 1996 až 2001 na 16 pracovištích zařazeni do mezinárodní, multicentrické, prospektivní, nerandomizované studie s retrospektivními kontrolami.

Aortální kohorta zahrnovala 184 pacientů (121 mužů, 63 žen) ve věku 20 až 80 let (střední věk 60,2 roku). Kumulativní sledování bylo prováděno po dobu 411,8 pacientoroku se střední délkou sledování 2,2 roku (SO = 0,8 roku, rozpětí = 0 až 4,0 roku). Mitrální kohorta zahrnovala 229 pacientů (86 mužů, 143 žen) ve věku 21 až 78 let (střední věk 59,2 roku). Kumulativní sledování bylo prováděno po dobu 417,9 pacientoroku se střední délkou sledování 1,8 roku (SO = 1,3 roku, rozpětí = 0 až 4,5 roku). V tabulkách 5 a 6 jsou uvedena předoperační a operační demografická data pacientů. V grafu 1 je uveden počet pacientů s implantátem a doba sledování. V tabulce 7 jsou uvedeny údaje o implantaci z hlediska velikosti chlopně, včetně počtu pacientů s implantátem a počtu pacientoroků.

Cílovými ukazateli bezpečnosti zaznamenávanými při studiích byly komplikace; pomocí rozborů krve se ověřovala absence či přítomnost určitých komplikací. Výsledky z hlediska bezpečnosti jsou uvedeny v tabulkách 3 a 4. Cílovými ukazateli účinnosti byla klasifikace podle asociace New York Heart Association (NYHA) a echokardiografické vyhodnocení. Údaje ke klasifikaci podle NYHA a údaje získané vyšetřením krve byly zjišťovány před operací, během operace a po operaci po 3 až 6 měsících, po jednom roce a později jednou za rok. Hemodynamické údaje byly zjištěny při propuštění pacienta a po jednom roce. Tyto výsledky z hlediska účinnosti jsou uvedeny v tabulkách 8 a 9.

2.2 Klinická studie nižší cílené antikoagulace provedená po uvedení na trh

Cílem prospektivní randomizované klinické studie antikoagulační terapie On-X (PROACT) bylo vyhodnotit, zda je bezpečné a účinné léčit pacienty, jimž byla implantována protetiká srdeční chlopně On-X, méně agresivní antikoagulační terapií než tou, kterou v současné době doporučují American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA) nebo pokyny American College of Chest Physicians (ACCP) pro pacienty, kterým je implantována dvoulistá mechanická náhrada chlopně. První kohorta, u níž proběhlo zařazení do studie a analýza, byla použita pro srovnání standardní koagulační léčby s cílovou hodnotou mezinárodního normalizovaného poměru (INR) 1,5 až 2,0 u vysoce rizikových pacientů, u nichž je nutná náhrada aortální chlopně (AVR).

Koncepce studie a výběr pacientů

Vysoce rizikové rameno AVR studie PROACT bylo prospektivní, randomizované, nezaslepené, kontrolované klinické hodnocení, které srovnávalo výsledky po náhradě aortální chlopně chlopní On-X. Jednalo se o multicentrické klinické hodnocení, jehož se účastnilo 36 center v Severní Americe; 35 center se nacházelo v USA a 1 centrum v Kanadě. Do této kohorty pro AVR u pacientů ohrožených vysokým rizikem trombózy chlopně a tromboembolie bylo získáno celkem 425 pacientů. Zařazování do klinického hodnocení bylo zahájeno v červnu 2006 a u vysoce rizikové skupiny s AVR bylo uzavřeno v říjnu 2009. Pro tuto zprávu byly k dispozici údaje k 1. září 2014. Primárními cílovými ukazateli byl výskyt trombózy chlopně, tromboembolie, krvácení, reoperací, explantací a úmrtí ze všech příčin a mortalita související s chlopní tak, jak jsou definovány pokyny Society of Thoracic Surgeons/American Association for Thoracic Surgery (STS/AATS) pro studie chlopní. Měla být hodnocena non-inferiorita 2 skupin prostřednictvím kombinace výskytu trombózy chlopně, tromboembolie a krvácení a 1,5% hranice non-inferiority (absolutní). Odhad velikosti vzorku byl stanoven pomocí jednostranného proportion testu s chybou 1. typu 0,05 a silou 80 % pro testování hypotézy non-inferiority.

Kritéria pro zařazení pacientů do studie

Kritéria pro zařazení pacientů do studie byla následující:

1. pacienti s klinickou indikací izolované náhrady aortální chlopně (AVR);
2. pacienti s následujícími onemocněními, kvůli nimž patří do vysoce rizikové skupiny: chronická fibrilace síní, ejekční frakce levé komory < 30 %, zvětšená levá síň > 50 mm v průměru, spontánní echokardiografické kontrasty v levé síni, vaskulární patologické jevy, neurologické příhody, hyperkoagulabilita (definovaná níže), aneurysma levé či pravé komory, nedostatečná odpověď trombocytů na aspirin nebo klopidogrel a ženy, jimž je podávána estrogenová substituční terapie;
3. konkomitantní chirurgický zákrok na srdci, včetně aortokoronárního bypassu, plastiky mitrální či trikuspidální chlopně, náhrady ascendentní aorty a kryoablace plicních žil (metoda MAZE), byl povolen;
4. dospělí pacienti (staří nejméně 18 let).

Kritéria pro vyloučení pacientů ze studie

Kritéria pro vyloučení pacientů ze studie byla následující:

1. náhrada chlopně v pravé části srdce;
2. dvojitá náhrada chlopně (aortální plus mitrální);
3. pacienti s aktivní endokarditidou v okamžiku implantace;
4. předchozí potvrzená tromboembolická příhoda nebo tromboflebitida vzniklá nebo léčená během posledního roku před zařazením do studie nebo podezření na ně;
5. pacienti, jejichž zdravotní stav je akutní.

Hyperkoagulabilita u pacientů s AVR byla definována dále uvedenými krevními testy provedenými předoperačně a před zahájením léčby warfarinem: rezistence na aktivovaný protein C (mutace faktoru V Leiden), protrombinová mutace, aktivita antitrombinu III, aktivita proteinu C, aktivita proteinu S, aktivita faktoru VIII a LDL cholesterol. Rezistence na aspirin nebo klopidogrel u pacientů s AVR byla definována z výsledků klinických laboratorních testů: 11-dehydro-tromboxanu B2 v moči (později změněno na tomboxan A2 v krvi) pro aspirin a inhibice P2Y12 pro klopidogrel.

Randomizace do testované a kontrolní skupiny

Všichni pacienti dostávali po dobu prvních 3 měsíců po chirurgickém zákroku obvyklý warfarin s cílovým INR 2,0 až 3,0 plus aspirin v dávce 81 mg denně. 90 dnů po chirurgickém zákroku byla provedena randomizace prostřednictvím standardního randomizačního algoritmu Mersenne Twister za použití online randomizačního modulu.

Testovaná skupina: Po dobu prvních 3 měsíců po chirurgickém zákroku byl užíván warfarin při cílovém INR 2,0 až 3,0 spolu s aspirinem v dávce 81 mg/den. Po uplynutí 3 měsíců byla dávka warfarinu snížena na cílovou hodnotu INR 1,5 až 2,0 a zároveň byl dál podáván aspirin v dávce 81 mg/den.

Kontrolní skupina: Pooperačně byl po celou dobu studie užíván warfarin při cílovém INR 2,0 až 3,0 spolu s aspirinem v dávce 81 mg/den.

Jákýkoli pacient v testované skupině, u něhož došlo k tromboembolické příhodě, byl převeden na standardní antikoagulační terapii (INR, 2,0 - 3,0 plus aspirin v dávce 81 mg/den), i když takoví pacienti zůstali v testované skupině podle ITI (intention-to-treat).

Primární cílové ukazatele

Primární cílové ukazatele zahrnovaly příhody ve formě rozsáhlého krvácení, mírného krvácení, tranzitorní ischemickou ataku (TIA), ischemickou cévní mozkovou příhodou, periferní tromboembolii, trombozou chlopně, kombinaci těchto příhod, reoperaci, explantaci a mortalitu ze všech příčin a mortalitu související s chlopní.

Sekundární cílové ukazatele

Sekundární cílové ukazatele zahrnovaly endokarditidu, hemolýzu, hemolytickou anémii, paravalvulární leak, strukturální a nestrukturální dysfunkci, pooperační funkční třídu podle New York Heart Association a echokardiografickou hemodynamiku (vrcholový gradient, střední gradient, efektivní plochu ústí a valvulární regurgitaci).

Schéma následného sledování

Pacienti byli sledováni formou návštěv na pracovištích provádějících studii za 3 měsíce, 6 měsíců a 1 rok po provedení chirurgického zákroku a poté jednou ročně po dobu 2 až 5 let a maximálně 8 let po zákroku. Cílem bylo získat nezbytných 800 pacientoroků stanovených úřadem FDA. Při těchto návštěvách bylo provedeno elektrokardiografické nebo echokardiografické vyšetření podle požadavků protokolu a podle klinické indikace. Všichni pacienti, jimž byla aplikována udržovací léčba warfarinem, byli sledováni prostřednictvím domácího testování INR jednou týdně pomocí centrální telefonické nebo online databáze. Období následného sledování skončilo 1. září 2014 a absolvovalo ho 98 % pacientů.

Management INR

Všichni pacienti při randomizaci obdrželi domácí monitor INR. Kontrola INR byla prováděna pomocí testování v domácím prostředí jednou týdně. Dávky warfarinu byly upraveny klinickými pracovníky tak, aby byla minimalizována variabilita INR a maximalizován čas v cílovém rozmezí INR. Dodržování domácího monitorování bylo zjišťováno frekvencí testů prováděných každý měsíc.

Statistická analýza

Deskriptivní statistické údaje, včetně střední a směrodatné odchylky, byly vykazovány pro numerická měření. Časné nežádoucí příhody byly příhody, které nastaly před randomizací a byly vypočteny v procentech. Výskyt pozdních (porandomizačních) linearizovaných nežádoucích příhod v %/pacientorok byl vypočten na základě bezpečnosti u populace, která zahrnovala všechny pacienty, jimž byla podána alespoň 1 dávka hodnoceného léčivého přípravku. Křivky metodou Kaplan-Meier byly vypočteny pro údaje doby do příhody, a to od okamžiku randomizace do první příhody. Analýzy byly provedeny pomocí statistického softwaru Statistical Analysis Systems, verze 9.2 (SAS Institute, Cary, NC, USA).

VÝSLEDKY

Od června 2006 do října 2009 bylo 425 pacientů zařazeno do vysoce rizikového ramena AVR klinického hodnocení PROACT. Z těchto 425 pacientů bylo 185 randomizováno po 3 měsících od chirurgického výkonu do testované skupiny a 190 bylo randomizováno do kontrolní skupiny. Délka období následného sledování činila ke dni 1. září 2014 průměrně 3,82 roku (878,6 pacientoroku u kontrolní skupiny a 766,2 pacientoroku u testované skupiny). Zbývajících 50 pacientů bylo z klinického hodnocení vyřazeno před randomizací z dále uvedených důvodů: úmrtí (n = 8), vyřazení pro nežádoucí příhodu podle protokolu (n = 10), provedení jiného nebo žádného chirurgického výkonu (n = 14), odstoupení pacienta nebo vyřazení pacienta lékařem (n = 11), vyřazení na základě vylučovacích kritérií protokolu (n = 3), vynětí implantátu (n = 1) a ztráta pro následné sledování (n = 3). Střední věk při chirurgickém zákroku byl $55,8 \pm 12,0$ let (rozmezí 22–85 let) u kontrolní skupiny a $54,1 \pm 13,0$ let (rozmezí 20–83 let) u testované skupiny ($p = 0,187$). V kontrolních skupině bylo 81 % pacientů mužů a v testované skupině to bylo 80 % ($p = 0,898$).

Výsledky srovnání patologických rysů přírodních chlopní, chlopněných lézí, předoperační funkční klasifikace dle NYNA (New York Heart Association), klinických rizikových faktorů a abnormálních výsledků laboratorních testů mezi těmito 2 skupinami jsou uvedeny v tabulce 10. Nebyly zjištěny žádné statisticky významné rozdíly.

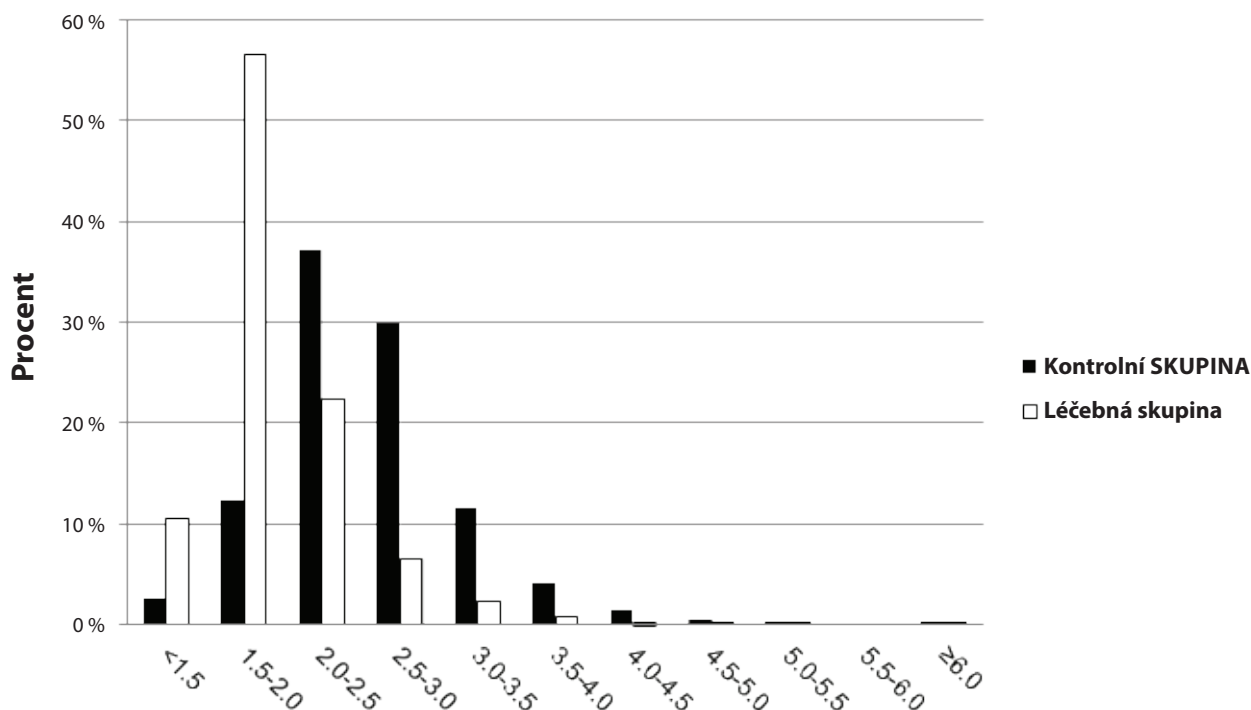
U pacientů se mělo za to, že minimálně splňují stanovené požadavky, pokud byly testy prováděny alespoň dvakrát za měsíc, což je přibližně dvakrát větší frekvence než u klasického monitorování INR v klinické ambulanci. U pacientů se mělo za to, že zcela splňují stanovené požadavky, pokud byla frekvence jejich testů alespoň dvakrát až třikrát za měsíc. Při ideálním monitorování v domácím prostředí by průměrný interval mezi testy byl 7 dní. V prezentované studii byl průměrný interval mezi testy u obou skupin 9 dní. Více než 80 % pacientů minimálně splňovalo postupy monitorování v domácím prostředí, >20 % je splňovalo ideálně a 96 % všech pacientů se pokusilo provést domácí test alespoň jednou. A konečně 4 % pacientů úplně odmítlo monitorování INR v domácím prostředí a monitorování prováděli jejich místní lékaři při klinických návštěvách. Střední hodnota INR byla $1,89 \pm 0,49$ (medián 1,80) u testovaných pacientů (cílové rozmezí 1,5–2,0) a $2,50 \pm 0,63$ (medián 2,40) u kontrolních pacientů (cílové rozmezí 2,0–3,0).

Na obrázku 17 je znázorněno rozdělení měření INR podle skupin, které dokládá nižší hladiny v testované skupině. Procento měření INR v cílovém rozmezí bylo 64,1 % u testované skupiny a 70,4 % u kontrolní skupiny. Procento testované skupiny v rámci stanoveného rozmezí bylo podobné jako u kontrolní skupiny, a to i přes užší cílové rozmezí. Střední hodnota INR a medián INR byly ve stanoveném rozmezí u obou skupin. Procento měření >3,0 nebo <1,5 bylo 17,3 % v kontrolní skupině a 13,5 % v testované skupině.

Výsledky primárních cílových ukazatelů ve formě příhod jsou prezentovány v tabulce 11. Linearizovaný výskyt pozdních příhod ukázal, že u testované skupiny došlo k menšímu výskytu příhod ve formě rozsáhlého i mírného krvácení.

Výskyt trombotických příhod byl u obou skupin obdobný. Rozdíl v příhodách ve formě krvácení u obou skupin byl znatelně ve prospěch testované skupiny. I míra mortality v obou skupinách byla podobná; míra výskytu dalších sekundárních příhod souvisejících s chlopní, které nejsou znázorněny v tabulce 11, byla celkem <1 %/pacientorok a byla u obou skupin podobná.

Obrázek 17. Rozdělení INR



Před randomizací zemřeli 4 pacienti během prvních 30 dnů a 4 další pacienti zemřeli mezi 30. a 90. dnem. 4 časná úmrtí byla způsobena kardiogenním šokem, multiorgánovým selháním, biventrikulárním selháním a ateroembolickým onemocněním vedoucím k selhání ledvin; všechna úmrtí nastala během 2 dnů po chirurgickém výkonu. Čtyři úmrtí, která nastala v rozmezí od 30. do 90. dne po chirurgickém výkonu, byla způsobena těmito důvody: náhlá smrt bez známé příčiny, protetická endokarditida, cerebrální krvácení a arytmie.

Po randomizaci byl výskyt náhlých úmrtí podobný v obou skupinách (3 v každé skupině). V kontrolní skupině se vyskytly 3 případy srdeční smrti. V testované skupině se nevyskytl žádný. Úmrtí související s chlopní zahrnovala 2 případy mozkového krvácení a 1 případ gastrointestinálního krvácení v kontrolní skupině a 1 ischemickou cévní mozkovou příhodu a 1 případ mozkového krvácení v testované skupině. U zbývajících pozdních úmrtí bylo nezávislým posouzením zjištěno, že nesouvisejí s chlopní. V každé skupině jich bylo 7.

Kvalitativním hodnocením reoperací a explantací bylo zjištěno, že typy a příčiny reoperací a explantací byly u obou skupin podobné. Před randomizací byla nejběžnějším chirurgickým výkonem revize pro perioperační krvácení, k níž došlo ve 22 případech (5,2 % ze 425 pacientů, tedy asi polovina ze všech případů perioperačního krvácení). Druhým nejběžnějším zákrokem bylo zavedení kardiostimulátoru během 14 dnů, které nastalo u 19 pacientů (4,5 % ze 425 pacientů). Další časné výkony byly provedeny z důvodu gastrointestinálního krvácení, z důvodu endokarditidy chloppenních náhrad, za účelem opakovaného uzavření sternu drátem z nerezové oceli a z důvodu skrytého těhotenství. Každý z těchto případů se vyskytl jednou. Po randomizaci souvisely reoperace spojené s chlopní s endokarditidou chloppenní náhrady, paravalvulárním leakem, trombózou, periferní trombektomií, krvácením a transplantací srdce. Celkem byla míra výskytu porandomizačních reoperací 0,46 %/pacientorok u kontrolní skupiny a 0,91 %/pacientorok u testované skupiny a míra explantace byla 0,34 % v kontrolní skupině oproti 0,91 % v testované skupině. Typy a počty reoperací a explantací byly v obou skupinách podobné.

TIA byla definována jako neurologický deficit trvající ≤ 3 dny. V kontrolní skupině nastalo sedm případů TIA o průměrné délce 1,6 dne, v testované skupině jich bylo 11 s průměrnou délkou 1 den. Jednalo se o krátkodobou slepotu, necitlivost, slabost nebo mravenčení u pacientů, u nichž tomografické vyšetření ani vyšetření magnetickou rezonancí neukázalo žádnou abnormalitu v krevním oběhu ani nový cerebrální infarkt. V kontrolní skupině nastalo sedm ischemických cévních mozkových příhod, v testované skupině jich bylo šest. Z nich tři v kontrolní i v testované skupině odezněly do tří dnů, avšak výsledky vyšetření CT a vyšetření MRI byly pozitivní. U čtyř kontrolních pacientů a 2 testovaných pacientů došlo k trvalému neurologickému deficitu a 1 testovaný pacient zemřel na cévní mozkovou příhodu druhý den po chirurgickém výkonu. Výskyt neurologických tromboembolických příhod byl v obou skupinách podobný, jak je patrné z tabulky 11.

Trombóza chlopně se kvalitativně lišila od tromboembolie v tom, že všechny 4 případy trombózy chlopně nastaly u pacientů, kteří i přes lékařské doporučení přestali užívat warfarin. Tyto případy byly řešeny explantací chlopně (1 případ v kontrolní skupině a 1 případ v testované skupině), trombektomií (1 případ) a 1 případ spontánně odezněl v důsledku opakovaného podání warfarinu. Všichni 4 pacienti se zotavili.

Z kombinovaných primárních cílových ukazatelů ve formě příhod v kontrolní a testované skupině bylo 46 případů rozsáhlého krvácení, 44 případů mírného krvácení, 13 případů ischemické cévní mozkové příhody a 18 případů TIA. Případy rozsáhlého krvácení byly dále rozděleny do následujících kategorií: 5 případů cerebrálního krvácení, 27 případů gastrointestinálního krvácení, 3 případy hematomů, 2 případy krvácení z nosu a 9 případů jiného krvácení. Cerebrální krvácení způsobilo 3 úmrtí a 2 případy trvalého deficitu. Ischemická cévní mozková příhoda měla za následek 1 úmrtí a 6 případů permanentního deficitu; 6 pacientů se plně zotavilo během < 3 dnů. Tabulka 11 stratifikuje případy krvácení a cerebrální případy na případy v kontrolní skupině a v testované skupině.

Pro testování hodnocené hypotézy byly provedeny analýzy non-inferiority, které jsou znázorněny v tabulce 12. Těmito analýzami bylo zjištěno, že testovaná skupina je non-inferiorní vůči kontrolní skupině; byla při tom použita hranice non-inferiority 1,5 %. Protokol též vyžadoval srovnání s objektivními kritérii výkonnosti (OPC), která jsou shrnuta v tabulce 13. Aby byla studie považována za úspěšnou, musí být výskyt příhod dle OPC dvojnásobně menší než odpovídající OPC, což je z tabulky patrné.

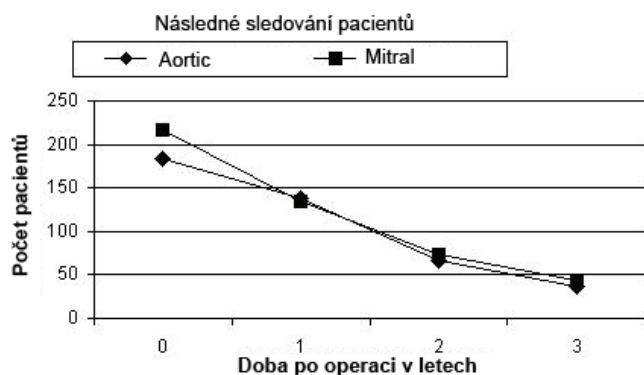
Graf 1: Průběžné následné sledování pacientů

Počet pacientů s implantovanou aortální chlopní N = 184

Kumulativní následné sledování = 411,8 pacientoroku

Počet pacientů s implantovanou mitrální chlopní N = 229

Kumulativní následné sledování = 417,9 pacientoroku



Sledování pacientů, Nf	Propuštění	1 rok po operaci	2 roky po operaci	3 roky po operaci
	Aortální	184	138	66
Mitrální	216	134	74	44

Tabulka 3: Četnost nežádoucích příhod u aortální náhrady¹

Celkový počet pacientů s implantovanou náhradou N = 184, kumulativní sledování = 411,8 pacientoroku

Komplikace	Časné příhody		Pozdní příhody ²		Bez příhod ³ , % [SE]	
	n	% (n/N) ⁴	n	%/pacientorok	1 rok po operaci (n=138)	3 roky po operaci (n=37)
Mortalita (vše)	4	2,2 %	3	0,7 %	97,8 % [1,1]	96,0 % [1,5]
Mortalita (související s chlopní)	1	0,5 %	1	0,2 %	99,4 % [0,5]	98,8 % [0,9]
Endokarditida	0	0,0 %	2	0,5 %	99,4 % [0,6]	98,9 % [0,8]
Explantace	1	0,5 %	2	0,5 %	98,4 % [0,9]	97,8 % [1,1]
Hemolýza⁵	0	0,0 %	0	0,0 %	100,0 % [0]	100,0 % [0]
Krvácení (vše)	1	0,5 %	3	0,7 %	99,4 % [0,5]	97,3 % [1,4]
Krvácení (výrazné)	1	0,5 %	1	0,2 %	100,0 % [0]	99,1 % [0,9]
Paravalvulární leak (vše)	4	2,2 %	3	0,7 %	96,7 % [1,3]	96,7 % [1,3]
Paravalvulární leak (výrazný)	1	0,5 %	0	0,0 %	100,0 % [0]	100,0 % [0]
Nestrukturální dysfunkce chlopně	0	0,0 %	0	0,0 %	100,0 % [0]	100,0 % [0]
Reoperace (související s chlopní)	2	1,1 %	3	0,7 %	97,8 % [1,1]	97,2 % [1,2]
Strukturální dysfunkce chlopně	0	0,0 %	0	0,0 %	100,0 % [0]	100,0 % [0]
Tromboembolie	1	0,5 %	7	1,7 %	97,8 % [1,1]	93,9 % [2,5]
Trombóza	0	0,0 %	0	0,0 %	100,0 % [0]	100,0 % [0]

Poznámky:

- Údaje nezahrnují výsledky z dvojitých náhrad chlopní.
- Hodnota četnosti pozdních příhod byla vypočtena jako linearizovaný poměr z celkového počtu pacientoroků.
- Hodnota četnosti případů bez příhod byla vypočtena Kaplan-Meierovou metodou. SE = Standardní chyba
- n = počet pacientů v každé kategorii; N = celkový počet pacientů ve studii.
- Z krevních zkoušek provedených v určené ústřední laboratoři vyplývá, že chlopeň vytváří nízkou úroveň plně kompenzované hemolýzy s typickým nárůstem SLDH se střední hodnotou v normálním rozsahu a s poklesem haptoglobinu pod normální hodnotu u 69 % pacientů s aortální náhradou chlopně a 65 % pacientů s mitrální náhradou chlopně po 1 roce. Všechny ostatní analyty jsou v normálním rozsahu.
- Byly uvedeny použité antikoagulační přípravky. Cílový mezinárodní normalizovaný poměr byl 2,5 až 3,5 u aortální náhrady chlopně a 3,0 až 4,5 u mitrální náhrady chlopně.

Tabulka 4: Četnost nežádoucích příhod u mitrální náhrady¹

Celkový počet pacientů s implantovanou náhradou N = 229, kumulativní sledování = 417,9 pacientoroku

Komplikace	Časné příhody		Pozdní příhody ²		Bez příhod ³ , % [SE]	
	n	%(n/N) ⁴	n	%/pacientorok	1 rok po operaci (n=134)	3 roky po operaci (n=44)
Mortalita (vše)	9	3,9 %	9	2,2 %	95,4 % [1,4]	89,2 % [2,7]
Mortalita (související s chlopní)	1	0,4 %	2	0,5 %	99,5 % [0,5]	97,2 % [1,7]
Endokarditida	0	0,0 %	3	0,7 %	99,0 % [0,7]	99,0 % [0,7]
Explantace	1	0,4 %	3	0,7 %	98,0 % [1,0]	98,0 % [1,0]
Hemolýza⁵	0	0,0 %	0	0,0 %	100,0 % [0]	100,0 % [0]
Krvácení ⁶ (vše)	4	1,8 %	6	1,4 %	96,4 % [1,3]	94,4 % [2,0]
Krvácení (výrazné)	4	1,8 %	2	0,5 %	97,0 % [1,2]	97,0 % [1,2]
Paravalvulární leak (vše)	2	0,9 %	3	0,7 %	98,0 % [1,0]	97,1 % [1,2]
Paravalvulární leak (výrazný)	1	0,4 %	1	0,2 %	99,4 % [0,6]	99,4 % [0,6]
Nestrukturální dysfunkce chlopně	0	0,0 %	1	0,2 %	100,0 % [0]	99,1 % [0,9]
Reoperace (související s chlopní)	3	1,3 %	5	1,2 %	97,0 % [1,2]	97,0 % [1,2]
Strukturální dysfunkce chlopně	0	0,0 %	0	0,0 %	100,0 % [0]	100,0 % [0]
Tromboembolie	2	0,9 %	7	1,7 %	97,0 % [1,2]	96,3 % [1,4]
Trombóza	0	0,0 %	0	0,0 %	100,0 % [0]	100,0 % [0]

Poznámky:

- Údaje nezahrnují výsledky z dvojitých náhrad chlopní.
- Hodnota četnosti pozdních příhod byla vypočtena jako linearizovaný poměr z celkového počtu pacientoroků.
- Hodnota četnosti případů bez příhod byla vypočtena Kaplan-Meierovou metodou. SE = Standardní chyba
- n = počet pacientů v každé kategorii; N = celkový počet pacientů ve studii.
- Z krevních zkoušek provedených ve stanovené ústřední laboratoři vyplývá, že chlopeň vytváří nízkou úroveň plně kompenzované hemolýzy s typickým nárůstem SLDH se střední hodnotou v normálním rozsahu a s poklesem haptoglobinu pod normální hodnoty u 69 % pacientů s aortální náhradou chlopně a 65 % pacientů s mitrální náhradou chlopně po 1 roce. Všechny ostatní analyty jsou v normálním rozsahu.
- Byly uvedeny použité antikoagulační přípravky. Cílový mezinárodní normalizovaný poměr byl 2,5 až 3,5 u aortální náhrady chlopně a 3,0 až 4,5 u mitrální náhrady chlopně.

Tabulka 5: Demografické údaje pacientů před operací**Demografické údaje pacientů s aortální náhradou před operací**Počet všech pacientů s implantovanou náhradou N = 184
Kumulativní následné sledování = 411,8 pacientoroku

Charakteristika pacienta	N	%(n/N) ¹
Věk při implantaci v letech	60,2 ± 8,4	
Pohlaví:		
• Muž	121	65,8 %
• Žena	63	34,2 %
Klasifikace NYHA:		
• I	9	4,9 %
• II	91	49,5 %
• III	79	42,9 %
• IV	5	2,7 %
• Není známa	0	0,0 %
Léze chlopně:		
• Stenóza	86	46,7 %
• Insuficience	39	21,2 %
• Smíšené	59	32,1 %
• Jiné	0	0 %

Demografické údaje pacientů s mitrální náhradou před operacíPočet všech pacientů s implantovanou náhradou N = 229
Kumulativní následné sledování = 417,9 pacientoroku

Charakteristika pacienta	N	%(n/N) ¹
Věk při implantaci v letech	59,2 ± 10,6	
Pohlaví:		
• Muž	86	37,6 %
• Žena	143	62,4 %
Klasifikace NYHA:		
• I	5	2,2 %
• II	68	29,7 %
• III	134	58,5 %
• IV	18	7,9 %
• Není známa	4	1,7 %
Léze chlopně:		
• Stenóza	29	12,7 %
• Insuficience	111	48,5 %
• Smíšené	87	38,0 %
• Jiné	2	0,9 %

Poznámky: 1. n = počet pacientů v každé kategorii; N = celkový počet pacientů ve studii.

Poznámky: 1. n = počet pacientů v každé kategorii; N = celkový počet pacientů ve studii.

Tabulka 6: Peroperační demografické údaje pacientů¹**Peroperační demografické údaje pacientů s aortální náhradou**

Počet všech pacientů s implantovanou náhradou N = 184

Kumulativní následné sledování = 411,8 pacientoroku

Proměnná	Kategorie ¹	n	% (n/N) ²
Etiologie ³	Kalcifikace	92	50,0 %
	Degenerativní	51	27,7 %
	Revmatická	24	13,0 %
	Kongenitální	18	9,8 %
	Endokarditida	8	4,4 %
	Dysfunkce protězy chlopně	0	0,0 %
	Jiné	6	3,3 %
Doprovodné zákroky ³	Žádné	141	76,7 %
	Aorto-koronární bypass	21	11,4 %
	Myotomie	10	5,4 %
	Mitrální plastika	5	2,7 %
	Aortální plastika nebo náhoda	4	2,2 %
	Trikuspidální plastika	1	0,5 %
	Svalový můstek	1	0,5 %
	Trikuspidální náhoda	0	0,0 %
	Explantace anuloplastického prstence	0	0,0 %
	Zárok Maze	0	0,0 %
	Uzavření síňového ouška	0	0,0 %
	Odstranění ventrikulárního aneurysmatu	0	0,0 %
	Jiné	0	0,0 %
Preexistující podmínky ³	Systemická hypertenze	90	48,9 %
	Hyperlipidemie	83	45,1 %
	Angina pectoris	42	22,8 %
	Ischemická choroba srdeční	42	22,8 %
	Diabetes mellitus	33	17,9 %
	Síňové arytmie	25	13,6 %
	Dysfunkce levé komory	23	12,5 %
	Městnavé srdeční selhání	22	12,0 %
	Infarkt myokardu	12	6,5 %
	Cerebrovaskulární příhoda	10	5,4 %
	Onemocnění karotických tepen	7	3,8 %
	Endokarditida	4	2,2 %
	Kardiomyopatie	3	1,6 %
	Implantovaný kardiostimulátor	2	1,1 %
	Aorto-koronární bypass	1	0,5 %
	Předchozí aortální náhoda chlopně	1	0,5 %
	Předchozí mitrální náhoda chlopně	0	0,0 %
	Jiné	27	14,8 %
Velikost chlopně	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 %

Poznámky:

- Seřazeno podle četnosti výskytu, kromě velikosti chlopně.
- n = počet pacientů v každé kategorii; N = celkový počet pacientů ve studii.
- Může být více než jedna u jednoho pacienta.

Peroperační demografické údaje pacientů s mitrální náhradou

Počet všech pacientů s implantovanou náhradou N = 229

Kumulativní následné sledování = 417,9 pacientoroku

Proměnná	Kategorie ¹	N	% (n/N) ²
Etiologie ³	Revmatická	86	37,6 %
	Degenerativní	62	27,1 %
	Kalcifikace	36	15,7 %
	Endokarditida	16	7,0 %
	Dysfunkce protězy chlopně	6	2,6 %
	Kongenitální	4	1,8 %
	Jiné	38	16,6 %
Doprovodné zákroky ³	Žádné	130	56,8 %
	Aorto-koronární bypass	44	19,2 %
	Trikuspidální plastika	22	9,6 %
	Uzavření síňového ouška	12	5,2 %
	Mitrální plastika	12	5,2 %
	Zárok Maze	12	5,2 %
	Uzavření defektu septa	8	3,5 %
	Odstranění ventrikulárního aneurysmatu	3	1,3 %
	Muskularizace	2	0,9 %
	Trikuspidální náhoda	1	0,4 %
	Explantace anuloplastického prstence	1	0,4 %
Preexistující podmínky ³	Síňové arytmie	137	59,3 %
	Pulmonální hypertenze	108	46,8 %
	Systemická hypertenze	88	38,1 %
	Hyperlipidemie	88	38,1 %
	Městnavé srdeční selhání	80	34,6 %
	Jiné	77	33,3 %
	Ischemická choroba srdeční	67	29,0 %
	Kuřák	64	27,7 %
	Dysfunkce levé komory	47	20,4 %
	Cerebrovaskulární příhoda	43	18,6 %
	Diabetes mellitus	40	17,3 %
	Angina pectoris	38	16,4 %
	Infarkt myokardu	30	13,0 %
	Hypertyreóza	27	11,7 %
	Chronická obstrukční plicní nemoc	25	10,8 %
	Endokarditida	18	7,8 %
	Gastrointestinální vřed	18	7,8 %
	Chronické selhání ledvin	13	5,6 %
	Onemocnění karotických tepen	12	5,2 %
Aorto-koronární bypass	10	4,4 %	
Rakovina	10	4,4 %	
Předchozí mitrální náhoda chlopně	9	3,9 %	
Kardiomyopatie	8	3,5 %	
Implantovaný kardiostimulátor	6	2,6 %	
Velikost chlopně	25 mm	33	14,4 %
	27/29 mm	131	57,2 %
	31/33 mm	65	28,4 %

Tabulka 7: Počet pacientů s implantátem a počet let v rozdělení podle velikosti chlopně**Počet pacientů s implantovanou aortální náhradou a počet pacientoroků podle velikosti chlopně**

Počet všech pacientů s implantovanou náhradou N = 184

Kumulativní následné sledování = 411,8 pacientoroku

	Výsledky podle velikosti chlopně					Celkem
	19 mm	21 mm	23 mm	25 mm	27/29 mm	
Počet pacientů s implantátem	17	35	70	38	24	184
Počet pacientoroků	36,9	82,2	151,5	85,9	55,3	411,8

Počet pacientů s implantovanou mitrální náhradou a počet pacientoroků podle velikosti chlopně

Počet všech pacientů s implantovanou náhradou N = 229

Kumulativní následné sledování = 417,9 pacientoroku

	Výsledky podle velikosti chlopně				Celkem
	25 mm	27/29 mm	31/33 mm		
Počet pacientů s implantátem	33	131	65		229
Počet pacientoroků	60,2	239,1	118,6		417,9

Tabulka 8: Výsledné hodnoty účinnosti chlopně**Výsledná aortální účinnost, funkční klasifikace dle NYHA¹**

Počet všech pacientů s implantovanou náhradou N = 184

Kumulativní následné sledování = 411,8 pacientoroku

Třída dle NYHA	Předoperační posouzení (Nd = 184)		Pooperační posouzení					
			1 rok po operaci (10–14 měsíců) (Nf = 138, Nd = 129) ²		2 roky (22–26 měsíců) (Nf = 66, Nd = 66)		3 roky (34–38 měsíců) (Nf = 37, Nd = 36)	
			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
Neurčeno ⁴	0	0	7	5,4	0	0	2	5,6
Chybí ⁵	0	Nevztahuje se	9	Nevztahuje se	0	Nevztahuje se	1	Nevztahuje se

Poznámky:

- Údaje nezahrnují výsledky z dvojitých náhrad chlopní.
- Nf = počet sledovaných pacientů (reprodukováno z obrázku 2); Nd = počet pacientů, u kterých byly shromážděny údaje (mimo chybějící údaje).
- n = počet pacientů v každé kategorii.
- Neurčeno znamená, že údaje byly shromážděny, ale během vyšetření nebylo možné stanovit třídu.
- Chybějící se týká rozdílu mezi počtem sledovaných pacientů, Nf, a počtem pacientů, u kterých byla shromážděna data NYHA, Nd.

Výsledná mitrální účinnost, funkční klasifikace dle NYHA¹

Počet všech pacientů s implantovanou náhradou N = 229

Kumulativní následné sledování = 417,9 pacientoroku

Třída dle NYHA	Předoperační posouzení (Nd = 229)		Pooperační posouzení					
			1 rok po operaci (10–14 měsíců) (Nf = 134, Nd = 127) ²		2 roky (22–26 měsíců) (Nf = 74, Nd = 69)		3 roky (34–38 měsíců) (Nf = 44, Nd = 42)	
			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
Neurčeno ⁴	4	1,7	8	6,3	4	5,8	0	0
Chybí ⁵	0	Nevztahuje se	7	Nevztahuje se	5	Nevztahuje se	2	Nevztahuje se

Poznámky:

- Údaje nezahrnují výsledky z dvojitých náhrad chlopní.
- Nf = počet sledovaných pacientů (reprodukováno z obrázku 2); Nd = počet pacientů, u kterých byly shromážděny údaje (mimo chybějící údaje).
- n = počet pacientů v každé kategorii.
- Neurčeno znamená, že údaje byly shromážděny, ale během vyšetření nebylo možné stanovit třídu.
- Chybějící se týká rozdílu mezi počtem sledovaných pacientů, Nf, a počtem pacientů, u kterých byla shromážděna data NYHA, Nd.

Tabulka 9: Výsledná účinnost, hemodynamické výsledky

Výsledná účinnost, výsledky aortální hemodynamiky¹

Počet všech pacientů s implantovanou náhradou N = 184
Kumulativní následné sledování = 411,8 pacientoroku

Hemodynamický parametr	Výsledky podle velikosti chlopně									
	19 mm		21 mm		23 mm		25 mm		27/29 mm	
Brzy po operaci (< 30 dnů), N_i² = 184										
Střední gradient³	N _d ⁴ = 20		N _d = 31		N _d = 58		N _d = 33		N _d = 20	
• Průměr ± SO	11,6 ± 4,5		9,4 ± 3,6		8,4 ± 4,3		7,5 ± 3,8		6,1 ± 2,9	
• Min., max.	5,6, 21,5		4,0, 18,4		2,0, 26,4		2,1, 18,6		1,0, 11,5	
EOA⁵	N _d = 19		N _d = 31		N _d = 57		N _d = 33		N _d = 20	
• Průměr ± SO	1,4 ± 0,2		1,8 ± 0,3		2,1 ± 0,5		2,5 ± 0,8		2,8 ± 0,4	
• Min., max.	1,1, 1,9		1,3, 2,4		1,0, 3,6		0,9, 4,3		1,9, 3,5	
Regurgitace⁶	N _d = 22		N _d = 40		N _d = 72		N _d = 38		N _d = 24	
	n	% (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 %
• Není k disp.	1	4,6 %	1	2,5 %	2	2,8 %	0	0,0 %	2	8,3 %
1 rok po operaci, N_i = 138										
Střední gradient	N _d = 13		N _d = 22		N _d = 55		N _d = 24		N _d = 16	
• Průměr ± SO	9,7 ± 2,6		7,7 ± 2,8		6,6 ± 3,0		3,7 ± 2,2		5,6 ± 2,9	
• Min., max.	5,7, 14,3		3,1, 15,2		2,0, 16,0		0,5, 11,3		1,0, 10,8	
EOA	N _d = 13		N _d = 22		N _d = 54		N _d = 25		N _d = 16	
• Průměr ± SO	1,4 ± 0,3		1,9 ± 0,4		2,3 ± 0,6		2,8 ± 0,8		2,8 ± 0,6	
• Min., max.	0,9, 1,8		1,2, 2,9		1,0, 4,1		0,8, 4,2		2,0, 4,1	
Regurgitace	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 %
• Není k disp.	1	6,2 %	1	3,6 %	1	1,7 %	0	0,0 %	0	0,0 %
>1 rok po operaci, N_i = 103 (celkem sledovaných 2 roky [66] a 3 roky [37] po operaci)										
Střední gradient	N _d = 17		N _d = 29		N _d = 61		N _d = 30		N _d = 18	
• Průměr ± SO	9,0 ± 3,2		8,1 ± 3,2		6,6 ± 3,1		4,2 ± 2,5		5,5 ± 3,0	
• Min., max.	2,2, 14,3		3,5, 16,6		2,0, 14,1		0,8, 12,8		1,0, 10,8	
EOA	N _d = 17		N _d = 29		N _d = 60		N _d = 31		N _d = 18	
• Průměr ± SO	1,5 ± 0,2		1,8 ± 0,5		2,3 ± 0,7		2,7 ± 0,8		2,9 ± 0,8	
• Min., max.	0,9, 1,9		0,7, 2,9		1,4, 4,7		0,8, 4,2		2,0, 4,3	
Regurgitace	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 %
• Není k disp.	1	5,0 %	3	8,1 %	1	1,5 %	0	0,0 %	0	0,0 %

Poznámky:

- Hemodynamika byla vyhodnocena transtorakální echokardiografií (TTE) a v některých případech transesofageální echokardiografií (TEE). Údaje zahrnují výsledky z dvojitých náhrad chlopní.
- N_i = počet sledovaných pacientů (reprodukováno z obrázku 2).
- Střední gradient představuje pokles tlaku měřeného v rozsahu chlopně v mm Hg.
- N_d = počet pacientů, u kterých byly shromažďovány hemodynamické údaje.
- EOA = efektivní plocha ústí prstence měřená v cm².
- Regurgitace představuje valvulární zpětný tok krve způsobený běžnou netěsností a paravalvulárním leakem; 0 = žádná, 1+ = malá, 2+ = střední, 3+ = střední/vážná, 4+ = vážná.
- n = počet pacientů v každé kategorii.

Výsledná účinnost, výsledky mitrální hemodynamiky¹

Počet všech pacientů s implantovanou náhradou N = 229
Kumulativní následné sledování = 417,9 pacientoroku

Hemodynamický parametr	Výsledky podle velikosti chlopně					
	25 mm		27/29 mm		31/33 mm	
Brzy po operaci (< 30 dnů), N_i² = 216						
Střední gradient³	N _d = 31		N _d = 117		N _d = 59	
• Průměr ± SO	4,3 ± 1,3		4,3 ± 1,6		4,5 ± 2,2	
• Min., max.	1,7, 7,5		1,2, 10,0		1,0, 11,7	
EOA⁵	N _d = 25		N _d = 97		N _d = 53	
• Průměr ± SO	2,4 ± 0,8		2,2 ± 0,6		2,2 ± 0,8	
• Min., max.	0,9, 4,2		1,0, 4,3		0,8, 4,4	
Regurgitace⁶	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 %
• Není k disp.	4	14,3 %	6	5,8 %	0	0,0 %
1 rok po operaci, N_i = 134						
Střední gradient	N _d = 18		N _d = 79		N _d = 30	
• Průměr ± SO	3,7 ± 2,0		4,4 ± 1,8		4,0 ± 1,5	
• Min., max.	1,7, 7,5		1,7, 10,0		2,0, 7,1	
EOA	N _d = 15		N _d = 70		N _d = 28	
• Průměr ± SO	2,1 ± 0,6		2,1 ± 0,6		2,1 ± 0,6	
• Min., max.	1,2, 3,1		0,9, 4,0		1,4, 4,3	
Regurgitace	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 %
• Není k disp.	0	0,0 %	1	1,5 %	0	0,0 %

Tabulka 10: Předoperační charakteristiky testované a kontrolní skupiny u vysoce rizikové skupiny pacientů s AVR

Třída/test	Testovaná skupina (n=185)	Kontrolní skupina (n=190)	Hodnota P
Patologický chlopenní nálezy (etiologie)			
Revmatická	3 (2)	3 (2)	0,71
Kalcifikace	121 (65)	130 (68)	0,61
Kongenitální	69 (37)	72 (38)	0,93
Endokarditida	8 (4)	5 (3)	0,81
Degenerativní/myxomatózní	31 (17)	32 (17)	0,89
Dysfunkce			
protetické chlopně	8 (4)	9 (5)	0,79
Léze chlopně			0,24
Stenóza	95 (51)	97 (51)	
Regurgitace	46 (25)	34 (18)	
Směšaná	39 (21)	54 (28)	
Třída dle NYHA			0,45
I	39 (21)	36 (19)	
II	73 (39)	73 (38)	
III	50 (27)	51 (27)	
IV	7 (4)	16 (8)	
Neznámá	16 (9)	14 (7)	
Klinické rizikové faktory			
Fibrilace síní	3 (2)	11 (6)	0,06
Ejekční frakce < 30 %	9 (5)	7 (4)	0,75
Estrogenová terapie	4 (2)	2 (1)	0,66
Průměr levé síně > 50 mm	15 (8)	22 (12)	0,34
Neurologické příhody	6 (3)	9 (5)	0,63
Spontánní			
echokardiografické kontrasty	0 (0)	2 (1)	0,46
Ventrikulární aneurysma	1 (0,5)	1 (0,5)	0,46
Abnormální laboratorní testy			
Aktivita AT-III	28 (15)	24 (13)	0,58
Aktivita faktorů VIII	1 (0,5)	1 (0,5)	0,46
Mutace faktorů V Leiden	5 (3)	3 (2)	0,71
Aktivita proteinu C	9 (5)	9 (5)	0,88
Protrombinová mutace	4 (2)	3 (2)	0,96
Aktivita proteinu S	3 (2)	3 (2)	0,68
Inhibice P2Y12	42 (23)	52 (27)	0,35
Tromboxan v moči	84 (45)	69 (36)	0,09

Údaje prezentovány jako n (%). Míra výskytu podle etiologie onemocnění a srovnání testované a kontrolní skupiny pomocí chí-kvadrát testu významnosti (včetně Yatesovy korekce na spojitost pro vzorky o malé velikosti). AVR = náhrada aortální chlopně; NYHA = New York Heart Association; AT-III = antitrombin III. Všechny hodnoty p jsou testy podílů, kromě rozdělení lézí chlopně a rozdělení tříd dle NYHA, což jsou chí-kvadrát testy rozdělení.

Tabulka 11: Porandomizační linearizovaný výskyt pozdních nežádoucích příhod u vysoce rizikové skupiny pacientů s AVR

Příhoda	Kontrolní skupina (pacientoroků = 878,6) (INR 2,0–3,0)		Testovaná skupina (pacientoroků = 766,2) (INR 1,5–2,0)	
	N	Výskyt (%/pacientorok)	N	Výskyt (%/pacientorok)
Rozsáhlé krvácení	34	3,87	12	1,57
Cerebrální krvácení	4	0,46	1	0,13
Mírné krvácení	35	3,98	9	1,17
<i>Krvácení celkem</i>	69	7,85	21	2,74
Ischemická cévní mozková příhoda	7	0,80	6	0,78
TIA	7	0,80	11	1,44
<i>Neurologická příhoda, TE</i>	14	1,59	17	2,22
Periferní TE	1	0,11	4	0,52
<i>TE celkem</i>	15	1,70	21	2,74
Trombóza chlopně	2	0,23	2	0,26
<i>Rozsáhlé krvácení, TE a trombóza chlopně</i>	51	5,80	35	4,57
<i>Složený primární cílový ukazatel</i>	86	9,79	44	5,74
Náhlé úmrtí	3	0,34	3	0,39
Úmrtí související s chlopní	3	0,34	2	0,26
<i>Mortalita celkem</i>	16	1,82	12	1,57

TE = tromboembolie; složený primární cílový ukazatel = kombinace krvácení celkem, neurologických příhod (TE), periferních TE a trombózy chlopně

Tabulka 12: Analýzy non-inferiority

Komplikace z kategorií	Počet příhod (kontrolní skupina)	Výskyt (%/pacientorok)	Počet příhod (léčebná skupina)	Výskyt (%/pacientorok)	Rozdíl (léčebná skupina – kontrolní skupina)	95% CI rozdílu [1]	Ukazatel non-inferiority (1,5 % MI) [2]
Pacientoroků celkem	878,6		766,2				
Složený primární cílový ukazatel	86	9,79	44	5,74	-4,05	-6,77 - -1,32	Non-inferiorní
Rozsáhlé krvácení, TE, a trombóza chlopně	51	5,80	35	4,57	-1,23	-3,45 - 0,98	Non-inferiorní

Složený primární cílový ukazatel = kombinace krvácení celkem, neurologických příhod (TE), periferních TE a trombózy chlopně; TE = tromboembolie; CI = interval spolehlivosti; MI = hranice inferiority. [1] Hodnoty CI jsou vypočteny pomocí testu Poissonova rozdělení. [2] Non-inferiorita je vypočtena podle nulové hypotézy výskytu v léčebné skupině – kontrolní skupině $\leq 1,5$ %. V souladu s pokyny FDA z března 2010 je přijat závěr o non-inferioritě, pokud horní hranice dvoustranného intervalu spolehlivosti je menší než 1,5 %.

Tabulka 13: Analýzy objektivních kritérií výkonnosti pro léčenou skupinu

Komplikace z kategorií	Počet příhod	Výskyt (%/pacientorok)	Jednostranný horní limit 95% CI	Výskyt OPC dle FDA (2* výskyt OPC)	Hodnota P [1]
Pacientoroků celkem	766,2				
Tromboembolie	21	2,74	3,92	3,0 (6,0)	<0,001
Trombóza chlopně	2	0,26	0,84	0,8 (1,6)	0,005
Rozsáhlé nebo mírné krvácení	21	2,74	3,92	3,5 (7,0)	<0,001
Rozsáhlé krvácení	12	1,57	2,52	1,5 (3,0)	0,012

CI = interval spolehlivosti

[1] Hodnoty CI jsou vypočteny pomocí Poissonova rozdělení, Poissonovy regrese s offsetem logaritmu celkového času následného sledování.

Hodnoty P představují testy nulové hypotézy výskytu léčby $\geq 2x$ výskyt OPC dle FDA za použití hodnot z roku 1993.



On-X Life Technologies, Inc.

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

Tel.: (512) 339-8000 Fax: (512) 339-3636

Webové stránky: www.onxlti.com E-mail: onx@onxlti.com



CryoLife Europa, Ltd.

Bramley House, The Guildway, Old Portsmouth Road

Guildford, Surrey, GU3 1LR, United Kingdom



Sterilizováno vodní párou.