

# On-X<sup>®</sup>

CE  
0459

## Протез клапана сердца

### Инструкции по применению

На русском языке

Включительно с обновлением значений МНО на уровне 1,5–2,0 для аортального клапана

Протез аортального клапана On-X<sup>®</sup> со стандартной пришивной манжетой — код ONXA

Протез митрального клапана On-X<sup>®</sup> со стандартной пришивной манжетой — код ONXM

Протез аортального клапана On-X<sup>®</sup> с пришивной манжетой Conform-X<sup>®</sup> — код ONXAC

Протез митрального клапана On-X<sup>®</sup> с пришивной манжетой Conform-X<sup>®</sup> — код ONXMC

Протез аортального клапана On-X<sup>®</sup> с анатомической пришивной манжетой — код ONXAN

Протез аортального клапана On-X<sup>®</sup> с удлиненным держателем — код ONXAE

Протез аортального клапана On-X<sup>®</sup> с пришивной манжетой Conform-X<sup>®</sup> и удлиненным держателем — код ONXACE

Протез аортального клапана On-X<sup>®</sup> с анатомической пришивной манжетой и удлиненным держателем — код ONXANE

# ПРОТЕЗ КЛАПАНА СЕРДЦА ON-X®

## ИНСТРУКЦИИ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

Протез аортального клапана On-X® со стандартной пришивной манжетой

Протез митрального клапана On-X® со стандартной пришивной манжетой

Протез аортального клапана On-X® с пришивной манжетой Conform-X®

Протез митрального клапана On-X® с пришивной манжетой Conform-X®

Протез аортального клапана On-X® с анатомической пришивной манжетой

Протез аортального клапана On-X® с удлиненным держателем

Протез аортального клапана On-X® с пришивной манжетой Conform-X® и удлиненным держателем

Протез аортального клапана On-X® с анатомической пришивной манжетой и удлиненным держателем

Инструкции по применению для всей продукции On-X LTI в текущей редакции приведены на сайте:

<http://www.onxlti.com/ifu>

## СОДЕРЖАНИЕ

<b>ПРОТЕЗ КЛАПАНА СЕРДЦА ON-X®</b> .....	<b>2</b>
<b>ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ</b> .....	<b>4</b>
<b>1. ОПИСАНИЕ УСТРОЙСТВА</b> .....	<b>4</b>
<b>2. ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ</b> .....	<b>4</b>
<b>3. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ</b> .....	<b>4</b>
<b>4. ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ И МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ</b> .....	<b>5</b>
4.1 ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ .....	5
4.2 МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ .....	5
<b>5. ВОЗМОЖНЫЕ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЯВЛЕНИЯ</b> .....	<b>5</b>
<b>6. ИНДИВИДУАЛИЗАЦИЯ ЛЕЧЕНИЯ</b> .....	<b>5</b>
6.1 ОТДЕЛЬНЫЕ ГРУППЫ ПАЦИЕНТОВ .....	5
<b>7. КОНСУЛЬТИРОВАНИЕ ПАЦИЕНТОВ</b> .....	<b>6</b>
<b>8. ФОРМА ВЫПУСКА</b> .....	<b>6</b>
8.1 ДОСТУПНЫЕ МОДЕЛИ И РАЗМЕРЫ .....	6
8.2 УПАКОВКА .....	6
8.3 ХРАНЕНИЕ .....	7
8.4 ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ПРИНАДЛЕЖНОСТИ .....	7
8.5 ОЧИСТКА И СТЕРИЛИЗАЦИЯ ДОПОЛНИТЕЛЬНЫХ ПРИНАДЛЕЖНОСТЕЙ .....	8
<b>9. УКАЗАНИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ</b> .....	<b>8</b>
9.1 ПОДГОТОВКА ВРАЧЕЙ .....	8
9.2 СТЕРИЛИЗАЦИЯ И ПОВТОРНАЯ СТЕРИЛИЗАЦИЯ .....	8
9.3 ИНСТРУКЦИИ ПО ОБРАЩЕНИЮ И ПОДГОТОВКЕ .....	8
9.4 ИМПЛАНТАЦИЯ УСТРОЙСТВА .....	10
9.5 МЕТОДИКИ НАЛОЖЕНИЯ ШВОВ .....	11
9.6 ОЦЕНКА ДВИЖЕНИЯ СТВОРОК И ВРАЩЕНИЯ КЛАПАНА .....	11
9.7 ОРИЕНТАЦИЯ КЛАПАНА .....	12
<b>10. ПОСЛЕОПЕРАЦИОННАЯ ИНФОРМАЦИЯ</b> .....	<b>12</b>
10.1 СОВМЕСТИМОСТЬ С МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИЕЙ (МРТ) .....	12
10.2 ВОЗВРАТ ИЗДЕЛИЙ .....	13
<b>11. ИНФОРМАЦИЯ О ПАЦИЕНТЕ</b> .....	<b>13</b>
11.1 РЕГИСТРАЦИЯ ПАЦИЕНТА .....	13
11.2 КАРТОЧКА ПАЦИЕНТА .....	13
11.3 ИНФОРМАЦИОННЫЙ БУКЛЕТ ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ .....	13
<b>12. ОТКАЗ ОТ ПРЕДОСТАВЛЕНИЯ ГАРАНТИЙ</b> .....	<b>13</b>
<b>ПРИЛОЖЕНИЕ А</b> .....	<b>14</b>
<b>1. НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЯВЛЕНИЯ</b> .....	<b>14</b>
1.1 НАБЛЮДАЕМЫЕ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЯВЛЕНИЯ .....	14
<b>2. КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ</b> .....	<b>14</b>
2.1 ПРЕДПРОДАЖНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ИСПЫТАНИЯ .....	14
2.2 ПОСТПРОДАЖНОЕ КЛИНИЧЕСКОЕ ИСПЫТАНИЕ БОЛЕЕ НИЗКОЙ ЦЕЛЕВОЙ ДОЗЫ АНТИКОАГУЛЯНТОВ .....	14

## СПИСОК ИЛЛЮСТРАЦИЙ

Рис. 1. Профили аортального и митрального клапанов.....	4
Рис. 2. Стандартный или удлиненный держатели аортального клапана .....	6
Рис. 3а. Измеритель и измеритель-имитатор .....	7
Рис. 3b. Измеритель .....	7
Рис. 4. Рукоятка для инструментов .....	8
Рис. 5. Ротатор .....	8
Рис. 6. Тестер створок .....	8
Рис. 7а. Открутите наружную крышку .....	9
Рис. 7b. Извлеките за язычок... ..	9
Рис. 7с. ...или переверните на стерильную зону.....	9
Рис. 8а. Отлепите наружную крышку.....	9
Рис. 8b. Извлеките за язычок.....	9
Рис. 8с. ...или переверните на стерильную зону.....	9
Рис. 9. Открывание наружного контейнера .....	10
Рис. 10. Прикрепление рукоятки для инструментов.....	10
Рис. 11. Измерители-имитаторы аортального клапана проверяют посадку аортального клапана .....	10
Рис. 12. Супра-аннулярная посадка клапана .....	11
Рис. 13. Поперечные сечения опорных колец .....	11
Рис. 14. Снятие держателя клапана.....	11
Рис. 15. Установка ротатора клапана .....	12
Рис. 16. Ось вращения митрального клапана расположена перпендикулярно анатомической оси.....	12
Рис. 17. Распределение МНО .....	16

## СПИСОК ДИАГРАММ

Диаграмма 1. Дальнейшее наблюдение за пациентами в течение различного времени.....	18
--	----

## СПИСОК ТАБЛИЦ

Таблица 1. Технические характеристики клапанов On-X (мм) .....	6
Таблица 2. Выбор измерителя — независимо от типа держателя аортального клапана .....	7
Таблица 3. Частота наблюдаемых нежелательных явлений при замене аортального клапана .....	18
Таблица 4. Частота наблюдаемых нежелательных явлений при замене митрального клапана .....	19
Таблица 5. Предоперационные демографические данные пациентов.....	19
Таблица 6. Послеоперационные демографические данные пациентов.....	20
Таблица 7. Число имплантаций и лет для разных размеров клапана .....	21
Таблица 8. Показатели эффективности замены клапана .....	21
Таблица 9. Показатели эффективности, итоговые гемодинамические характеристики.....	22
Таблица 10. Предоперационные характеристики экспериментальной и контрольной групп для группы AVR высокого риска .....	23
Таблица 11. Линеаризованная частота поздних пострандомизационных нежелательных явлений для группы AVR высокого риска .....	23
Таблица 12. Анализ отсутствия превосходства в эффективности .....	24
Таблица 13. Анализ на основе объективных критериев качества (ОК) для группы лечения .....	24

# ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

**ВНИМАНИЕ! Федеральное законодательство США разрешает продажу этого устройства только врачам или по назначению врача.**

## 1. ОПИСАНИЕ УСТРОЙСТВА

Протез клапана сердца On-X® (рис. 1) — это двустворчатый механический клапан сердца, состоящий из опорного кольца и двух створок. Входной тракт клапана имеет расширение для уменьшения турбулентности, а выходной конец опорного кольца имеет выступы для защиты створок, когда они находятся в закрытом положении. Створки вращаются вокруг выступов, расположенных на внутренней поверхности опорного кольца. В закрытом положении каждая створка образует номинальный угол 40° относительно плоскости опорного кольца. В открытом положении плоскость каждой створки образует номинальный угол 90° относительно плоскости опорного кольца. Экскурсия створок до закрытого положения составляет 50°.

Опорное кольцо изготовлено из графита с покрытием из углерода On-X® (чистая беспримесная форма пиролитического углерода). Створки изготовлены из углерода On-X®, нанесенного на графитовый субстрат с добавлением 10% (по весу) вольфрама для обеспечения рентгеноконтрастности.

Пришивная манжета изготовлена из политетрафторэтиленовой (ПТФЭ) ткани, которая крепится к опорному кольцу с помощью фиксирующих титановых колец и полиэфирного шовного материала размером 5-0. Такой способ крепления пришивной манжеты к опорному кольцу дает возможность при имплантации вращать на месте установленную пришивную манжету. На пришивную манжету нанесены ориентационные метки для ориентации клапана.

Протез клапана сердца On-X® доступен в 3 аортальных и 2 митральных конфигурациях пришивной манжеты. Все аортальные конфигурации выпускаются в размерах 19, 21, 23, 25 и 27/29 мм. Стандартные митральные манжеты выпускаются в размерах 23, 25, 27/29 и 31/33, а митральная манжета Conform-X® выпускается только в размере 25/33.

Аортальные клапаны размером от 19 мм до 25 мм предназначены для интра-супра-аннулярной посадки пришивной манжеты, а клапан размером 27/29 мм предназначен для интра-аннулярной посадки пришивной манжеты. Митральные клапаны всех размеров предназначены для супра-аннулярной посадки пришивной манжеты.

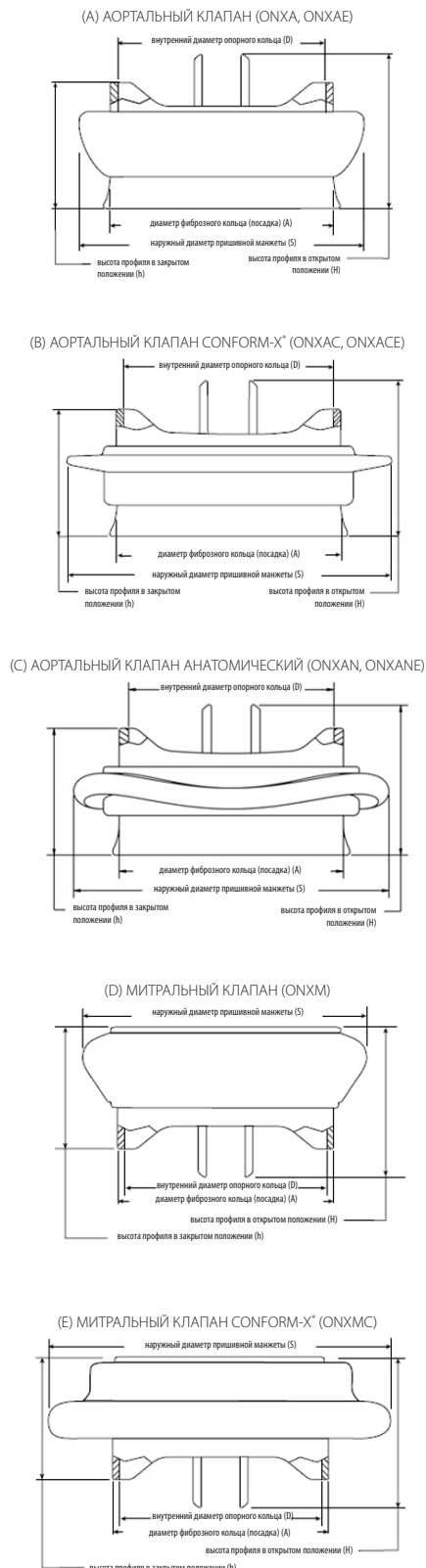
## 2. ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Протез клапана сердца On-X предназначен для замены пораженного, поврежденного или нефункционирующего собственного или искусственного аортального и митрального клапанов сердца.

## 3. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Протез клапана сердца On-X противопоказан пациентам с непереносимостью антикоагулянтной терапии.

**Рис. 1. Профили аортального и митрального клапанов**  
(Соответствующие размеры см. в табл. 1)



## 4. ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ И МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ

### 4.1 Предупреждения

#### ТОЛЬКО ДЛЯ ОДНОРАЗОВОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ.

#### ЗАПРЕЩАЕТСЯ использовать протез клапана сердца On-X в следующих случаях:

- протез подвергся падению, повреждению или неосторожному обращению;
- истек срок годности;
- нарушены средства контроля несанкционированного вскрытия;
- серийный номер на ярлыке не соответствует серийному номеру на маркировке контейнера.

**ЗАПРЕЩАЕТСЯ** проводить через протез катетер, хирургический инструмент или трансвенозный электрод кардиостимулятора, так как это может привести к клапанной недостаточности, повреждению створки, смещению створки и (или) застреванию катетера/инструмента/электрода.

**ЗАПРЕЩАЕТСЯ** повторно стерилизовать протез клапана сердца On-X.

### 4.2. Меры предосторожности

**Все манипуляции с протезом выполняйте только с помощью инструментов для протеза клапана сердца On-X производства компании On-X Life Technologies, Inc. (On-XLTI).** Для выбора размера протеза следует использовать только измерители протеза клапана сердца On-X On-XLTI; использование других измерителей может привести к неправильному выбору клапана.

**Не дотрагивайтесь до поверхности клапана с углеродным покрытием пальцами в перчатках или любыми металлическими или абразивными инструментами, так как это может вызвать повреждения поверхности клапана, невидимые невооруженным глазом, которые могут привести к ускоренной структурной дисфункции клапана, выпадению створки или создать центр формирования тромба.**

**Во избежание повреждения протеза не прилагайте чрезмерных усилий к опорному кольцу или створкам.**

## 5. ВОЗМОЖНЫЕ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЯВЛЕНИЯ

К нежелательным явлениям, потенциально связанным с использованием протезов клапана сердца, относятся, помимо прочего:

- стенокардия;
- нарушения сердечного ритма;
- эндокардит;
- сердечная недостаточность;
- гемолиз;
- гемолитическая анемия;
- кровотечение;
- инфаркт миокарда;
- заклинивание (защемление) створки протеза;
- неструктурная дисфункция протеза;
- паннус протеза;
- околоклапанная регургитация;
- клапанная регургитация;
- структурная дисфункция протеза;

- тромбоз протеза;
- инсульт;
- тромбоемболии.

Эти осложнения могут привести к:

- повторной операции;
- эксплантации;
- постоянной инвалидности;
- смерти.

Механический протез клапана сердца при нормальной работе производит слышимые звуки. Для некоторых пациентов эти звуки могут быть неприятными.

### **Заявление о риске повторного использования**

В соответствии с Директивой ЕС по медицинскому оборудованию № 93/42/ЕЕС, приложение I, раздел 13.6h, производитель оборудования обязан предоставить информацию о рисках, связанных с повторным использованием устройства, предназначенного для одноразового использования. Таким образом предоставляется следующее заявление:

Имплантированный протез клапана сердца On-X предназначен только для одноразового использования. Запрещается использовать устройство повторно. Кроме рисков, указанных в разделе 5, повторное использование может привести к осложнениям во время выполнения процедуры, в том числе к повреждению устройства, проблеме биосовместимости устройства и его загрязнению. Повторное использование может привести к инфицированию, серьезному травмированию или смерти пациента.

## 6. ИНДИВИДУАЛИЗАЦИЯ ЛЕЧЕНИЯ

**Лечение антикоагулянтами** — необходимо осуществлять адекватную терапию антикоагулянтами или антикоагулянтами и антиагрегантами. Выбор схемы антикоагулянтной или антикоагулянтно-антиагрегантной терапии зависит от конкретных потребностей пациента и клинической ситуации.

Пациенты с клапаном On-X, имплантированным в аортальную позицию, в течение первых 3 месяцев после протезирования клапана должны получать антикоагулянтную терапию варфарином длительного действия для достижения международного нормализованного отношения (МНО) на уровне 2,0–3,0; в дальнейшем МНО должно быть снижено до 1,5–2,0. У пациентов с клапаном On-X в митральной позиции или с несколькими имплантированными клапанами после операции по протезированию клапана необходимо постоянно поддерживать МНО на уровне 2,5–3,5. Также пациентам с клапаном On-X в любой позиции при отсутствии противопоказаний для приема аспирина рекомендуется ежедневно принимать аспирин в дозе от 75 до 100 мг.

Согласно результатам исследований поддержка МНО на постоянном уровне дает лучшие клинические результаты, что свидетельствует о необходимости регулярного мониторинга пациентов. Для контроля МНО на постоянном уровне рекомендуется вести мониторинг в домашних условиях.

### 6.1 Отдельные группы пациентов

Безопасность и эффективность протеза клапана сердца On-X не установлены для следующих отдельных групп пациентов, так как в этих группах пациентов он не исследовался:

- беременные;
- кормящие матери;
- пациенты с хроническим эндокардитом;

- пациенты, нуждающиеся в пересадке легких или пересадке трехстворчатого клапана.

## 7. КОНСУЛЬТИРОВАНИЕ ПАЦИЕНТОВ

- Профилактический прием антибиотиков должен назначаться всем пациентам с протезами клапанов перед проведением стоматологических процедур или других потенциально бактериемических процедур.
- Пациенты нуждаются в антикоагулянтной или антикоагулянтно-антиагрегантной терапии.
- Пациентам необходимо порекомендовать заполнить карточку пациента, прилагаемую к протезу, и всегда иметь ее при себе.

## 8. ФОРМА ВЫПУСКА

### 8.1 Доступные модели и размеры

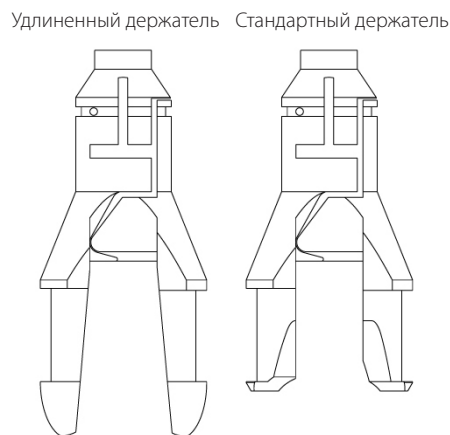
Протез клапана сердца Op-X доступен в 3 аортальных и 2 митральных конфигурациях пришивной манжеты. Все аортальные конфигурации выпускаются в размерах 19, 21, 23, 25 и 27/29 мм. Стандартные митральные манжеты выпускаются в размерах 23, 25, 27/29 и 31/33, а митральная манжета Conform-X выпускается только в размере 25/33.

Аортальные клапаны размером от 19 мм до 25 мм предназначены для интра-супра-аннулярной посадки пришивной манжеты, а клапан размером 27/29 мм предназначен для интра-аннулярной посадки пришивной манжеты. Митральные клапаны всех размеров предназначены для супра-аннулярной посадки пришивной манжеты.

Аортальные клапаны поставляются со стандартным или удлиненным держателем клапана (рис 2).

Технические характеристики для всех доступных размеров и моделей протеза клапана сердца Op-X приведены в табл. 1 и на рис. 1. Символ «SZ mm» на внешней упаковке, маркировке контейнера и на регистрационной карточке имплантата указывает диаметр фиброзного кольца для постановки клапана в миллиметрах.

**Рис. 2. Стандартный или удлиненный держатели аортального клапана**



### 8.2 Упаковка

Протез клапана сердца Op-X поставляется стерильным, установлен на держатель, заключен в двойной герметичный пластиковый контейнер. Комплект включает в себя следующие компоненты:

- наружная упаковка;
- карточка пациента;
- пластиковый контейнер для клапана;
- регистрационная карточка имплантата;
- пластиковый держатель клапана;
- ярлык с серийным номером клапана;
- инструкции по применению.

Инструменты для имплантации протеза клапана сердца Op-X поставляются отдельно; они **НЕСТЕРИЛЬНЫ** и перед применением должны пройти очистку и стерилизацию в соответствии с указаниями в разделе 8.5.

**Таблица 1. Технические характеристики клапанов Op-X (мм)**

Код модели			Диаметр фиброзного кольца (посадка) (A)	Внутренний диаметр опорного кольца (D)	Наружный диаметр пришивной манжеты (S)	Высота профиля (в закрытом положении) (H)	Высота профиля (в открытом положении) (H)	Внутренняя площадь опорного кольца (мм <sup>2</sup> )
Удлиненный держатель	Стандартный держатель	Размер/Тип						
ONXAE-19*	ONXA-19	19 Аортальный	19	17,4	23	10,8	13,3	228
ONXAE-21*	ONXA-21	21 Аортальный	21	19,4	26	11,9	14,7	284
ONXAE-23*	ONXA-23	23 Аортальный	23	21,4	29	13,1	16,1	344
ONXAE-25*	ONXA-25	25 Аортальный	25	23,4	32	14,2	17,8	411
ONXAE-27/29*	ONXA-27/29	27/29 Аортальный	27-29	23,4	34	14,2	17,8	411
ONXACE-19*	ONXAC-19*	19 Аортальный Conform-X	19	17,4	27	10,8	13,3	228
ONXACE-21*	ONXAC-21*	21 Аортальный Conform-X	21	19,4	30	11,9	14,7	284
ONXACE-23*	ONXAC-23*	23 Аортальный Conform-X	23	21,4	33	13,1	16,1	344
ONXACE-25*	ONXAC-25*	25 Аортальный Conform-X	25	23,4	34	14,2	17,8	411
ONXACE-27/29*	ONXAC-27/29*	27/29 Аортальный Conform-X	27-29	23,4	36	14,2	17,8	411
ONXANE-19*	ONXAN-19*	19 Аортальный анатомический	19	17,4	27	10,8	13,3	228
ONXANE-21*	ONXAN-21*	21 Аортальный анатомический	21	19,4	30	11,9	14,7	284
ONXANE-23*	ONXAN-23*	23 Аортальный анатомический	23	21,4	33	13,1	16,1	344
ONXANE-25*	ONXAN-25*	25 Аортальный анатомический	25	23,4	34	14,2	17,8	411
ONXANE-27/29*	ONXAN-27/29*	27/29 Аортальный анатомический	27/29	23,4	36	14,2	17,8	411
	ONXM-23**	23 Митральный	23	21,4	31	13,1	16,1	344
	ONXM-25	25 Митральный	25	23,4	33	14,2	17,8	411
	ONXM-27/29	27/29 Митральный	27-29	23,4	34	14,2	17,8	411
	ONXM-31/33	31/33 Митральный	31-33	23,4	36	14,2	17,8	411
	ONXMC-25/33	Митральный Conform-X	25-33	23,4	39	14,2	17,8	411

\* Доступно не на всех рынках \*\* Не доступно в США

Расположение измеренных размеров см. на рис. 1. Приведенные значения являются номинальными в пределах допусков.

### 8.3 Хранение

Протез клапана сердца On-X соответствует требованиям в течение максимального срока хранения 5 лет с даты изготовления при использовании упаковки с откручиваемой крышкой или в течение 6 лет при использовании упаковки с отлепляемой крышкой. Дата окончания срока стерильности изделия указана в маркировке на наружной упаковке. Необходимо вести надлежащую инвентаризацию, чтобы в первую очередь имплантировать протезы с более ранними датами окончания срока их годности и не допускать их просрочки. Для защиты клапана до использования он должен храниться в наружной упаковке. Протез следует хранить в чистом, прохладном и сухом месте.

### 8.4 Дополнительные принадлежности

Протез клапана сердца On-X предназначен для использования только с инструментами On-XLTI On-X. Инструменты поставляются отдельным набором, который включает в себя измерители, ротаторы, рукоятку для инструментов и тестер створок. Инструменты предназначены для многократного использования.

**ВНИМАНИЕ! Измерители и рукоятки для инструментов имеют сгибаемые металлические участки. Многократное сгибание этих металлических участков может привести к усталости и излому. Чтобы избежать излома инструмента во время использования, перед каждым сгибанием и после него необходимо проверить стержень на наличие трещин на поверхности. Если на поверхности имеются трещины вследствие усталости металла, измеритель и (или) рукоятку для инструментов следует утилизировать и заменить. Для заказа запасных частей свяжитесь со службой поддержки клиентов компании On-XLTI.**

**ВНИМАНИЕ! Тестеры створок и ротаторы являются гибкими, но не предназначены для постоянного пребывания в согнутом состоянии.**

### Измеритель

Измеритель используется для оценки диаметра полученного фиброзного кольца после его подготовки к имплантации. Измеритель имеет гибкий стержень с каждого конца. Измерители для клапанов размером от 19 до 25 мм являются цилиндрическими, а для клапанов размером 27/29 и 31/33 мм — коническими (рис. 3а и 3б). Для облегчения выбора измерителя см. табл. 2.

### Измерители-имитаторы

Измерители-имитаторы аортального клапана разработаны для всех размеров аортального клапана (рис. 3а). Они воспроизводят профиль стандартного аортального клапана On-X. Они используются после определения размера конструкций с пришитой манжетой стандартного, Conform-X или анатомического типа, чтобы убедиться в том, что аортальный клапан устанавливается без обструкции коронарных артерий. Форма измерителей-имитаторов аортального клапана размером от 19 до 25 предназначена для моделирования интра-супра-аннулярной посадки. Измеритель-имитатор аортального клапана размером 27/29 предназначен для моделирования интра-аннулярной посадки.

Рис. 3а. Измеритель и измеритель-имитатор

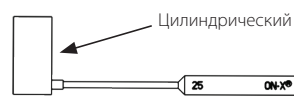


Рис. 3б. Измеритель



Таблица 2. Выбор измерителя — независимо от типа держателя аортального клапана

Размер	Тип клапана	Доступные варианты измерителя		Положение опорного кольца
		Тип измерителя	Использование измерителя-имитатора	
19	Аортальный	Цилиндрический	ДА	Интра-супра-аннулярно
21	Аортальный	Цилиндрический	ДА	Интра-супра-аннулярно
23	Аортальный	Цилиндрический	ДА	Интра-супра-аннулярно
25	Аортальный	Цилиндрический	ДА	Интра-супра-аннулярно
27/29	Аортальный	Конический	ДА	Интра-аннулярно
19*	Аортальный Conform-X	Цилиндрический	ДА	Интра-супра-аннулярно
21*	Аортальный Conform-X	Цилиндрический	ДА	Интра-супра-аннулярно
23*	Аортальный Conform-X	Цилиндрический	ДА	Интра-супра-аннулярно
25*	Аортальный Conform-X	Цилиндрический	ДА	Интра-супра-аннулярно
27/29*	Аортальный Conform-X	Конический	ДА	Интра-аннулярно
19*	Аортальный анатомический	Цилиндрический	ДА	Интра-супра-аннулярно
21*	Аортальный анатомический	Цилиндрический	ДА	Интра-супра-аннулярно
23*	Аортальный анатомический	Цилиндрический	ДА	Интра-супра-аннулярно
25*	Аортальный анатомический	Цилиндрический	ДА	Интра-супра-аннулярно
27/29*	Аортальный анатомический	Конический	ДА	Интра-аннулярно
23*	Митральный	Цилиндрический	НЕТ	Супра-аннулярно
25	Митральный	Цилиндрический	НЕТ	Супра-аннулярно
27/29	Митральный	Конический	НЕТ	Супра-аннулярно
31/33	Митральный	Конический	НЕТ	Супра-аннулярно
25/33	Митральный Conform-X	Цилиндрической или конической	НЕТ	Супра-аннулярно

\* Доступно не на всех рынках



### Рукоятка для инструментов

Рукоятка для инструментов (рис. 4) облегчает удерживание клапана или ротатора во время операции. Рукоятка для инструментов состоит из ручки, сгибаемого стержня и кончика.

### Ротатор

Ротатор клапана (рис. 5) используется для переориентации установленного на место клапана и может применяться для проверки подвижности створок. Ротатор состоит из пластиковой головки с тестером створок по центру и с присоединенной рукояткой.

Ротатор может использоваться с присоединенной рукояткой для инструментов или без нее. Чтобы прикрепить ротатор к рукоятке для инструментов, вставьте кончик рукоятки для инструментов непосредственно в прорезь на конце рукоятки ротатора. Ротатор защелкнется после легкого нажатия.

### Тестер створок

Тестер створок (рис. 6) — это гибкий стержень с коническими концами. Тестер створок может использоваться для осторожного перемещения створок, чтобы убедиться, что они свободно открываются и закрываются.

Рис. 4. Рукоятка для инструментов



Рис. 5. Ротатор

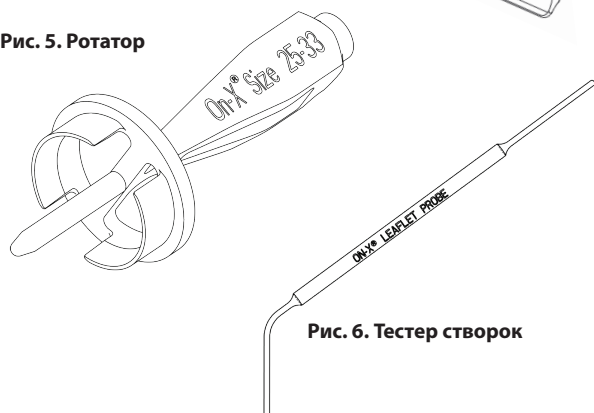


Рис. 6. Тестер створок

### 8.5 Очистка и стерилизация дополнительных принадлежностей

Инструменты для имплантации протеза клапана сердца On-X поставляются отдельно; они НЕСТЕРИЛЬНЫ и перед применением должны пройти очистку и стерилизацию. Необходимо следовать стандартным больничным процедурам очистки хирургического инструментария. Примечание: металлические инструменты изготовлены из титана. Пластиковые инструменты изготовлены из полифенилсульфона. Материалы, используемые в этих инструментах, могут выдерживать стандартные режимы паровой и мгновенной паровой стерилизации.

**ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ:** эти инструменты поставляются НЕСТЕРИЛЬНЫМИ. Их необходимо надлежащим образом очистить и простерилизовать перед каждым использованием.

**ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ:** ЗАПРЕЩАЕТСЯ стерилизовать инструменты любым методом, кроме паровой стерилизации. При использовании других методов стерилизации возможно повреждение некоторых элементов.

**ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ:** после использования и перед чисткой ротатор необходимо снять с рукоятки. Для снятия ротатора с рукоятки требуется большее усилие, чем для его установки.

### 9. УКАЗАНИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

**ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ:** ЗАПРЕЩАЕТСЯ использовать протез клапана сердца On-X в следующих случаях:

- протез подвергся падению, повреждению или неосторожному обращению;
- истек срок годности;
- нарушены средства контроля несанкционированного вскрытия;
- серийный номер на ярлыке не соответствует серийному номеру на маркировке контейнера.

#### 9.1 Подготовка врачей

Для имплантации протеза клапана сердца On-X специальная подготовка не требуется. Методы имплантации этого протеза аналогичны методам, используемым для имплантации любого механического протеза клапана сердца.

#### 9.2 Стерилизация и повторная стерилизация

Протез клапана сердца On-X поставляется стерильным. Не используйте клапан, если срок стерильности закончился или если после извлечения из наружной упаковки контейнер клапана оказался поврежден или нарушен барьер стерильности. Для организации возврата клапана и получения замены свяжитесь со службой поддержки клиентов компании On-XLTI.

**ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ:** если во время операции клапан был извлечен из контейнера, но не использован, его не следует возвращать в упаковку или стерилизовать повторно. В этой ситуации клапан необходимо вернуть компании On-XLTI. Прежде чем делать возврат, свяжитесь со службой поддержки клиентов для получения необходимой информации.

**ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ:** запрещается повторно стерилизовать протез клапана сердца On-X.

#### 9.3 Инструкции по обращению и подготовке

**ВНИМАНИЕ!** Все манипуляции с протезом выполняйте только с помощью инструментов для протеза клапана сердца On-XLTI On-X. Для выбора размера протеза следует использовать только измерители протеза клапана сердца On-X On-XLTI; использование других измерителей может привести к неправильному выбору клапана.

**ВНИМАНИЕ!** Не дотрагивайтесь до поверхности клапана с углеродным покрытием пальцами в перчатках или любыми металлическими или абразивными инструментами, так как это может вызвать повреждения поверхности клапана, невидимые невооруженным глазом, которые могут привести к ускоренной структурной дисфункции клапана, выпадению створки или создать центр формирования тромба.

**ВНИМАНИЕ!** Во избежание повреждения протеза не прилагайте чрезмерных усилий к опорному кольцу или створкам.



**Нестерильная операционная медсестра**

1. Проверьте срок годности на наружной упаковке.

**ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ: ЗАПРЕЩАЕТСЯ использовать протез клапана сердца Op-X, если срок его годности истек. Если клапан не был использован, его пластиковый контейнер не поврежден, но срок стерильности закончился, клапан следует вернуть в компанию Op-XLTI.**

2. Извлеките контейнер клапана и вкладыши, вложенные в упаковку, из наружной упаковки. Осмотрите контейнер на наличие повреждений.

**ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ: ЗАПРЕЩАЕТСЯ использовать протез клапана сердца Op-X, если протез подвергался падению, повреждению или неосторожному обращению. При обнаружении повреждений используйте другой протез и организуйте возврат неиспользованного изделия в службу поддержки клиентов компании Op-XLTI.**

3. Заполните регистрационную карточку имплантата настолько, насколько позволяет местное законодательство, и как можно скорее верните компании Op-XLTI. Это позволяет занести пациента в базу данных для отслеживания, что может иметь важное значение для будущих уведомлений о клапане. Карточку пациента выдайте пациенту или поместите ее в историю болезни.

4. Откройте наружный контейнер

**Упаковка с открываемой крышкой:** поверните крышку против часовой стрелки до упора, а затем снимите крышку с контейнера (рис. 7а).

**Упаковка с отлепляемой крышкой Tyvek®:** возьмитесь за отделяющийся уголок крышки и потяните по направлению к центру контейнера (рис 8а). Продолжайте отлеплять, пока крышка не снимется полностью.

5. Стерильная операционная медсестра может извлечь внутренний контейнер из наружного, аккуратно подняв его за язычок на верхней части внутреннего контейнера (рис. 7b или рис. 8b). Затем внутренний контейнер размещают на столе для инструментов. Или внутренний контейнер можно поместить в стерильную зону, осторожно перевернув внешний контейнер на небольшой высоте над стерильной зоной (рис. 7с или рис. 8с), чтобы внутренний контейнер выскользнул в стерильную зону.

**Стерильная операционная медсестра/хирург:**

1. Проверьте средства контроля несанкционированного вскрытия на внутреннем контейнере.

**ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ: ЗАПРЕЩАЕТСЯ использовать протез клапана сердца Op-X, если средства контроля несанкционированного вскрытия нарушены. Если средства контроля несанкционированного вскрытия нарушены, используйте другой клапан и организуйте возврат через службу поддержки клиентов компании Op-XLTI.**

**Конструкция с открываемой наружной крышкой**

Рис. 7а. Откройте наружную крышку



Рис. 7b. Извлеките за язычок...

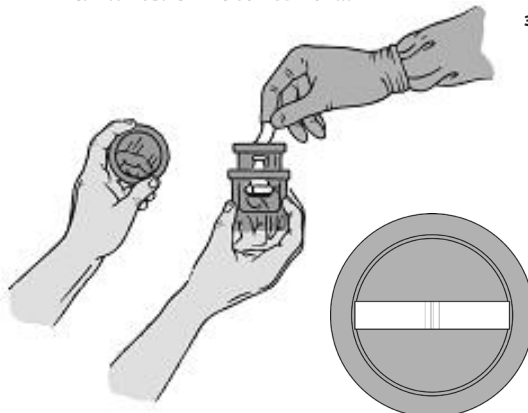
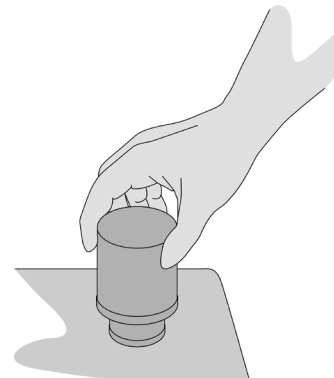


Рис. 7с. ...или переверните на стерильную зону



**Конструкция с отлепляемой крышкой**

Рис. 8а. Отлепите наружную крышку



Рис. 8b. Извлеките за язычок...

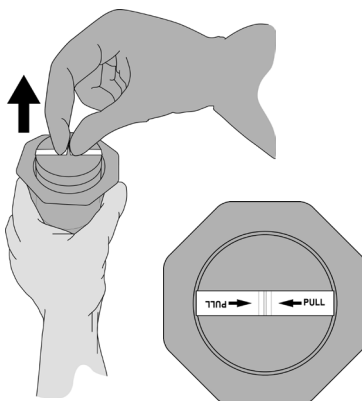


Рис. 8с. ...или переверните на стерильную зону



- Откройте внутренний контейнер, осторожно скрутив крышку, чтобы сломать средство контроля несанкционированного вскрытия (рис. 9), и затем подняв крышку вверх.
- Вдавите кончик рукоятки для инструмента в прорезь на держателе клапана, пока она надежно не зафиксируется в этом положении (рис. 10). Осторожно извлеките клапан вверх из контейнера и сдвиньте пластинку держателя в сторону от держателя.

Аккуратно и легко возьмитесь рукой в перчатке за пришивную манжету и осторожно поверните рукоятку для инструмента в обе стороны. Клапан должен свободно вращаться в опорном кольце. Остановите проверку вращения так, чтобы ориентационная метка была совмещена с осью вращения.

**ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ: ЗАПРЕЩАЕТСЯ использовать протез клапана сердца On-X, если отсутствует свободное вращение клапана. Используйте другой клапан и организуйте возврат через службу поддержки клиентов компании On-XLTI.**

- Сравните серийный номер на ярлыке с маркировкой на внешнем контейнере.

**ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ: ЗАПРЕЩАЕТСЯ использовать протез клапана сердца On-X, если серийный номер на ярлыке не совпадает с номером в маркировке на контейнере. Используйте другой клапан и организуйте возврат через службу поддержки клиентов компании On-XLTI.**

Рис. 9. Открывание наружного контейнера

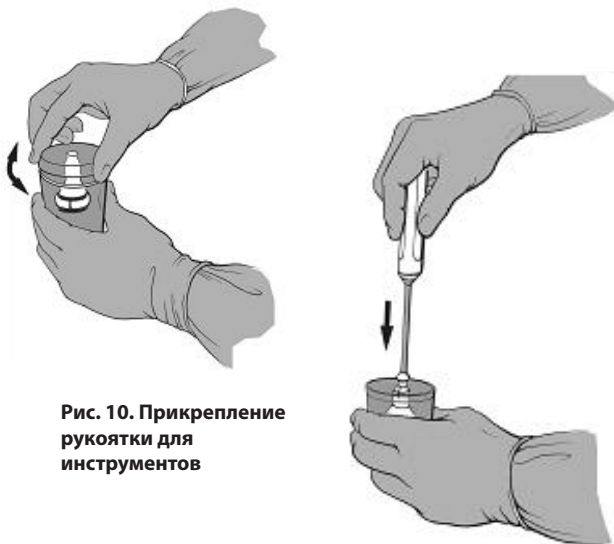


Рис. 10. Прикрепление рукоятки для инструментов

- Снимите ярлык с серийным номером, перерезав нить, которой он прикреплен к клапану. При желании ярлык сразу же после его удаления можно использовать для проверки на стерильность с помощью стандартных методов посева.
- Теперь клапан готов к имплантации. Чтобы облегчить позиционирование во время имплантации, стержень рукоятки для инструмента можно изогнуть; для этого нужно взяться за концы рукоятки и стержня и согнуть. Не дотрагивайтесь до клапана.

**ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ: НЕ используйте клапан в качестве рычага при изгибании рукоятки для инструмента. Это может повредить клапан и привести к механической поломке.**

#### 9.4 Имплантация устройства

**ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ: все вспомогательные инструменты перед использованием необходимо чистить и стерилизовать согласно инструкциям на инструменты.**

##### Определение размера

Для определения размера фиброзного кольца следует использовать только измерители протеза клапана сердца On-X. Измерители имеют цилиндрические и конические концы, а также конец-имитатор аортального клапана. Для облегчения выбора измерителя см. табл. 2.

Цилиндрические измерители соответствуют размерам клапанов от 19 до 25 мм. Конические измерители соответствуют размерам клапанов 27/29 и 31/33 мм. Эти типы измерителей могут использоваться как для аортального, так и митрального клапанов.

Правильный размер клапана определяется при достижении удобной, не тесной посадки измерителя в фиброзном кольце. Когда найдена удобная посадка, соответствующий размер клапана будет указан на измерителе. Протез митрального клапана On-X Conform-X можно использовать, если удобная посадка достигается при размере от 25 до 33.

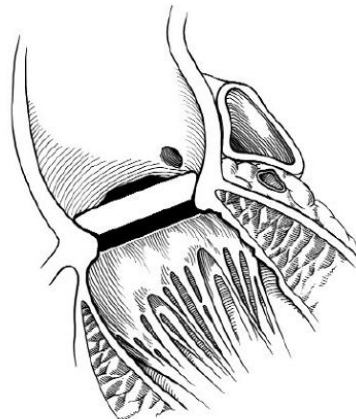
Измерители-имитаторы аортального клапана разработаны для всех размеров аортального клапана. Для аортальных клапанов размером от 19 до 25 мм измерители-имитаторы аортального клапана используются для проверки надлежащей посадки аортального клапана в фиброзном кольце и отсутствия обструкции коронарных артерий. Аортальные клапаны размером от 19 до 25 мм с конфигурацией пришивной манжеты стандартного, Conform-X или анатомического типа предназначены для такой посадки в фиброзное кольцо при имплантации, при которой обнаженная расширенная часть с покрытием из углерода вводится в фиброзное кольцо, а пришивная манжета располагается интра-супра-аннулярно (рис. 11).

**ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ: НЕ примеряйте пришивную манжету аортального клапана размером от 19 до 25 мм для посадки внутри фиброзного кольца.**

Аортальные клапаны размером 27/29 с конфигурацией пришивной манжеты стандартного, Conform-X или анатомического типа предназначены для интра-аннулярной посадки. Для имитации такой посадки разработан измеритель-имитатор аортального клапана.

Все митральные клапаны, включая протез митрального клапана On-X Conform-X, предназначены для супра-аннулярной посадки (рис. 12).

Рис. 11. Измерители-имитаторы аортального клапана проверяют посадку аортального клапана



**ВНИМАНИЕ! Избегайте использования клапанов большого размера, так как это может помешать нормальной работе клапана.**

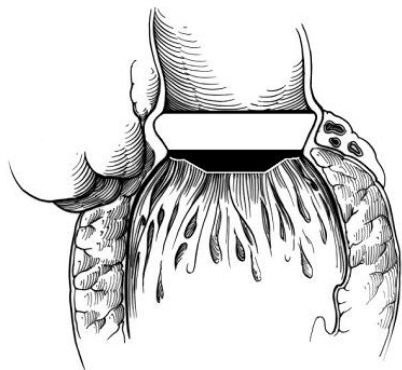
### 9.5 Методики наложения швов

Для вшивания клапана могут использоваться различные методики в зависимости от предпочтений хирурга, выполняющего имплантацию, и состояния пациента. Конструкция аортального клапана предусматривает прилегание тканей фиброзного кольца к расширению опорного кольца. Среди хирургов существует общий консенсус в том, что невывернутый прерывистый матрасный шов, с прокладкой или без, обеспечивает наилучшее прилегание фиброзного кольца к внешней поверхности расширения опорного кольца протеза.

Митральные клапаны, как правило, имплантировались с использованием вывернутого прерывистого матрасного шва, с прокладкой или без, хотя методики наложения невывернутых и непрерывных швов тоже применялись с успехом.

**ВНИМАНИЕ! При посадке клапана убедитесь, что ни шовный материал, ни анатомические структуры не мешают движению створок. Возможность вращения клапана может быть полезной для предотвращения возникновения аномальной остаточной патологии, которая может мешать движению створок.**

Рис. 12. Супра-аннулярная посадка клапана

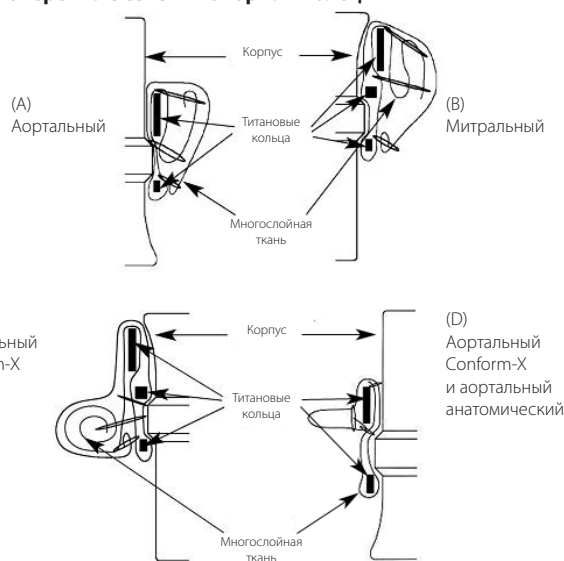


Швы должны проходить через срединную точку пришивной манжеты. Это дает возможность пришивной манжете сохранять гибкость и соответствовать фиброзному кольцу. Это также позволяет избежать контакта иглы с титановыми кольцами, которые находятся в толще пришивной манжеты (рис. 13). Ориентационные метки на пришивной манжете могут использоваться для облегчения наложения швов.

**ВНИМАНИЕ! В случае анатомической пришивной манжеты швы на трех комиссурах клапана должны соответствовать трем ориентационным меткам на пришивной манжете.**

Когда все швы наложены по месту, клапан продвигают в фиброзное кольцо и швы затягивают. В случае имплантации клапанов аорты рекомендуется затягивать первые три узла на одинаковом расстоянии друг от друга, и на середине расстояния между комиссурами для стабилизации клапана в фиброзном кольце. Держатель извлекается из клапана путем осторожного перерезания удерживающей нити, как показано на рис. 14; затем держатель клапана с рукояткой осторожно поднимают вверх от клапана.

Рис. 13. Поперечные сечения опорных колец



**ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ: НЕ пытайтесь вставить держатель клапана обратно в клапан, после того как он был извлечен.**

**ВНИМАНИЕ! Узлы швов необходимо коротко обрезать, чтобы избежать возможных помех движению створок.**

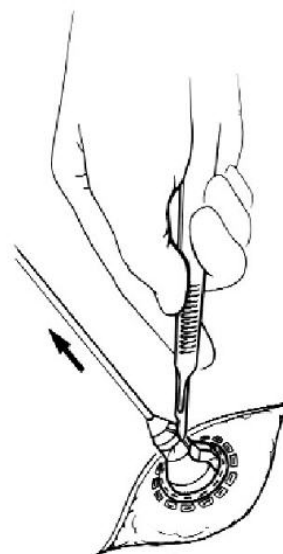
### 9.6 Оценка движения створок и вращения клапана

#### Проверка движения створок

После установки клапана на место необходимо проверить свободное движение створок. Чтобы проверить подвижность створок, осторожно подвигайте створки отдельным тестером створок или тестером на ротаторе и убедитесь, что они открываются и закрываются свободно.

**ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ: проверяйте подвижность створок только с помощью тестера створок On-XLT1 On-X или тестера створок на конце ротатора.**

Рис. 14. Снятие держателя клапана



### Вращение

Если створки не двигаются свободно, осторожно вращайте клапан в любую сторону, пока он не достигнет положения, при котором створкам ничего не мешает.

**ВНИМАНИЕ! Не пытайтесь поворачивать клапан, если возникает какое-либо осязаемое сопротивление вращению. Крутящий момент, необходимый для вращения установленного на место клапана, должен быть примерно таким же, как и при проверке вращения перед имплантацией. Если для поворота требуется заметно больший крутящий момент, остановите попытку вращения. Если необходимо повернуть клапан, но это невозможно сделать, удалите клапан.**

Ротатор может использоваться с присоединенной рукояткой для инструментов или без нее. В случае необходимости присоедините рукоятку для инструментов к ротатору, вставив кончик рукоятки в прорезь на конце рукоятки ротатора и вдавив ее до надежного защелкивания.

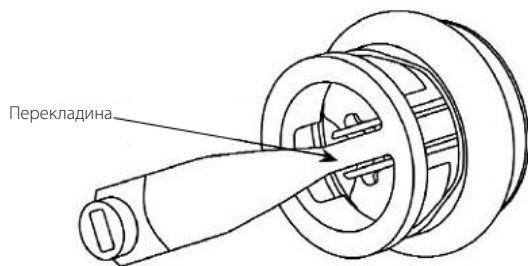
**ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ: для вращения установленного на место клапана следует использовать только ротатор On-XLT1 On-X. Используйте только ротатор соответствующего размера. Использование ротатора неправильного размера может повредить клапан.**

Аккуратно вставьте ротатор клапана в клапан так, чтобы тестер створок находился между створками, а переключатель — параллельно оси их поворота, пока он легко не сядет на место (рис. 15).

**ВНИМАНИЕ! При установке ротатора не должно ощущаться сопротивление. Если сопротивление возникает, прекратите продвижение ротатора, извлеките его и скорректируйте положение, прежде чем пробовать снова его вставить.**

Повторите проверку движения створок после вращения. Если свободного движения створок достичь не удастся, удалите клапан.

Рис. 15. Установка ротатора клапана



### 9.7 Ориентация клапана

#### Аортальный клапан:

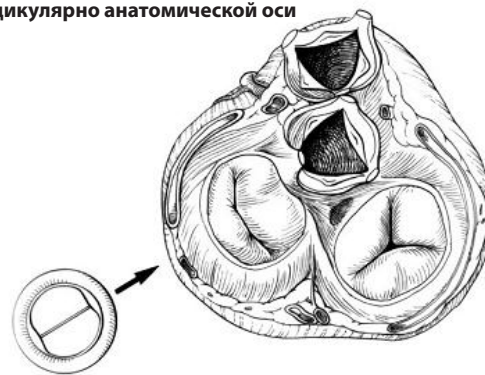
По данным клинических исследований не существует предпочтительной ориентации протеза аортального клапана сердца On-X с конфигурацией пришивной манжеты стандартного, Conform-X или анатомического типа.

**ВНИМАНИЕ! После имплантации клапана визуально проверьте, что в устьях коронарных артерий нет никаких препятствий.**

#### Митральный клапан:

Публикации свидетельствуют, что ось вращения митрального клапана должна быть расположена перпендикулярно анатомической оси. См. рис. 16.

Рис. 16. Ось вращения митрального клапана расположена перпендикулярно анатомической оси



Митральный стандартный и Conform-X

## 10. ПОСЛЕОПЕРАЦИОННАЯ ИНФОРМАЦИЯ

### 10.1 Совместимость с магнитно-резонансной томографией (МРТ)



#### Условная совместимость с МРТ:

Протез клапана сердца On-X (протез митрального клапана сердца Conform-X, размер 25–33\*) определен как условно совместимый с МРТ согласно терминологии Американского общества по испытанию и материалам (ASTM International), код: F2503-08. «Маркировка медицинских устройств и других предметов для безопасной эксплуатации в магнитно-резонансной среде». ASTM International, 100 Barr Harbor Drive, PO Box C700, West Conshohocken, Pennsylvania.

Доклинические испытания показали, что протез митрального клапана сердца Conform-X On-X, размер 25–33, является условно совместимым с МРТ. Пациента с этим устройством можно безопасно сканировать сразу после его имплантации при создании таких условий:

#### Постоянное магнитное поле:

- постоянное магнитное поле 3 Тл или менее;
- максимальный пространственный градиент магнитного поля 720 Гс/см или меньше.

#### Нагрев, вызванный МРТ:

При доклинических испытаниях протез клапана сердца On-X (протез митрального клапана сердца Conform-X, размер 25–33) показал следующее повышение температуры во время МРТ в течение 15-минутного сканирования (т.е. для импульсной последовательности) в системе МРТ 3 Тл (3 Тл/128 МГц, Excite, HDx, программное обеспечение 14X.M5, производитель — General Electric Healthcare, Milwaukee, WI):

максимальное повышение температуры — 1,6 °С.

Таким образом, испытания на нагрев, вызванный МРТ, для протеза митрального клапана сердца Conform-X On-X, размер 25–33, при 3 Тл с помощью РЧ-катушки приема/передачи для тела на МР-системе с усредненным удельным коэффициентом поглощения (SAR) 2,9 Вт/кг (т.е. калориметрически измеренное усредненное значение для всего тела составляет 2,7 Вт/кг), показало, что максимальное повышение температуры, наблюдавшееся в этих конкретных условиях, равно или меньше 1,6 °С.



**Информация об артефактах:**

Качество МР-изображения может снижаться, если область исследования полностью совпадает или находится относительно близко к области расположения протеза митрального клапана сердца Conform-X On-X, размер 25–33. Поэтому может потребоваться оптимизация параметров МР-визуализации для компенсации воздействия этого устройства.

\* Результаты МРТ относятся к конкретному протезу клапана сердца наибольшего размера и всех клапанов меньших размеров, изготовленных из подобных материалов.

Импульсная последовательность	Размер пустот сигнала (мм <sup>2</sup> )	Ориентация плоскости
T1-SE	1 090	Параллельная
T1-SE	686	Перпендикулярная
GRE	1 478	Параллельная
GRE	1 014	Перпендикулярная

**10.2 Возврат изделий**

Для возврата любого изделия требуется предварительное разрешение службы поддержки клиентов компании On-XLTI. По любым вопросам относительно клапана или для получения разрешения на возврат свяжитесь со службой поддержки клиентов.

Лицензия в соответствии с патентами США №№ 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; серийный № 09/010,449 разрешен; серийный № 09/224,816 разрешен; а также другие ожидаемые разрешения и патенты.

**11. ИНФОРМАЦИЯ О ПАЦИЕНТЕ****11.1 Регистрация пациента**

Каждая упаковка с клапаном содержит карточку пациента и регистрационную карточку имплантата. В соответствии с требованием компании On-XLTI регистрационную карточку имплантата необходимо безотлагательно заполнить и отправить один экземпляр по почте в центр обслуживания клиентов компании On-XLTI. При имплантации нескольких клапанов заполняйте отдельную карточку для каждого клапана. Компания On-XLTI будет использовать эти данные для рассылки сообщений и пополнения инвентарного запаса в медицинском учреждении. Вся информация пациента остается строго конфиденциальной, а информация, идентифицирующая пациента, может не раскрываться, если это разрешено местным законодательством.

**11.2 Карточка пациента**

Карточка пациента поставляется с протезом. Пациентам необходимо порекомендовать заполнить карточку и всегда иметь ее при себе.

**11.3 Информационный буклет для пациентов**

Компания On-XLTI подготовила информационный буклет для пациентов, который врач может выдать пациенту перед выпиской. Копии этой брошюры можно получить по запросу у торгового представителя компании On-XLTI.

**12. ОТКАЗ ОТ ПРЕДОСТАВЛЕНИЯ ГАРАНТИЙ**

В связи с вышеперечисленными осложнениями, которые могут возникнуть при использовании любого протеза клапана сердца, и вероятностью нанесения вреда до, во время или после имплантации, что также было отмечено ранее, компания On-XLTI гарантирует только соответствие изделия стандартным спецификациям компании On-XLTI. Компания On-XLTI не предоставляет никаких гарантий относительно функционирования используемого изделия, а также компания On-XLTI не берет на себя никакой ответственности за риски, возникающие в результате использования этого изделия. Покупатель берет на себя ответственность за все риски, связанные с использованием изделия. Компания On-XLTI отказывается от всех других гарантий относительно изделия, явных или подразумеваемых, включая, среди прочего, гарантии товарной ценности или пригодности для достижения конкретных целей. Компания On-XLTI не несет ответственности за любые прямые, специальные, косвенные или случайные убытки, ущерб или расходы, связанные с использованием продукта. Никто не имеет полномочий изменять любые из этих условий или возлагать на компанию On-XLTI любую дополнительную ответственность или требование гарантий в связи с использованием продукта.

## ПРИЛОЖЕНИЕ А

Клиническая информация в соответствии с требованиями FDA (США)

### 1. НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЯВЛЕНИЯ

В ходе предпродажного исследования в Европе всего было имплантировано 184 протеза аортального клапана On-X у 184 пациентов в 11 центрах. Средний период наблюдения составил 2,2 года (в диапазоне от 0 до 4,0 лет) в общей сложности 411,8 пациенто-лет. Было имплантировано 229 клапанов в митральном положении у 229 пациентов в 16 центрах. Средний период наблюдения за митральными имплантациями составил 1,8 года (в диапазоне от 0 до 4,5 лет) в общей сложности 417,9 пациенто-лет.

В аортальной группе пациентов в ходе исследования в общей сложности произошло 7 случаев смерти и 2 из них характеризовались как связанные с клапаном. Причинами смерти, связанной с аортальным клапаном, были ранняя тромбоэмболия (1 пациент) и внезапная смерть по неизвестной причине (1 пациент). В митральной группе пациентов в ходе исследования в общей сложности произошло 18 случаев смерти и 3 из них характеризовались как связанные с клапаном. Причинами смерти, связанной с митральным клапаном, были раннее профузное кровотечение (1 пациент) и внезапная смерть по неизвестной причине (2 пациента).

#### 1.1 Наблюдаемые нежелательные явления

Нежелательные явления, зарегистрированные в клиническом исследовании, показаны в табл. 3 и 4.

## 2. КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1 Предпродажные клинические испытания

Предпродажные клинические испытания протеза клапана сердца On-X были направлены на изучение безопасности и эффективности клапана при замене аортального и митрального клапанов. Пациенты, нуждающиеся в изолированной замене аортального клапана, с 1996 по 2000 годы в 11 центрах включались в международное многоцентровое проспективное нерандомизированное исследование с ретроспективным контролем. Пациенты, нуждающиеся в изолированной замене митрального клапана, с 1996 по 2001 годы в 16 центрах включались в международное многоцентровое проспективное нерандомизированное исследование с ретроспективным контролем.

Аортальная группа состояла из 184 пациентов (121 мужчина, 63 женщины) в возрасте от 20 до 80 лет (в среднем 60,2 лет). Совокупный период наблюдения составил 411,8 пациенто-лет со средним периодом наблюдения 2,2 года (SD = 0,8 лет, диапазон = от 0 до 4,0 лет). Митральная группа состояла из 229 пациентов (86 мужчин, 143 женщины) в возрасте от 21 до 78 лет (в среднем 59,2 лет). Совокупный период наблюдения составил 417,9 пациенто-лет со средним периодом наблюдения 1,8 года (SD = 1,3 лет, диапазон = от 0 до 4,5 лет). В табл. 5 и 6 представлены предоперационные и послеоперационные демографические данные пациентов. На диаграмме 1 показано количество пациентов с имплантатами в зависимости от длительности наблюдения. В табл. 7 представлена информация про имплантации в зависимости от разных размеров клапана, в том числе количество пациентов с имплантатами и число пациенто-лет.

Конечными критериями оценки безопасности, анализируемыми в исследованиях, являлись осложнения; для подтверждения наличия или отсутствия некоторых осложнений использовались анализы крови. Результаты исследования безопасности представлены в табл. 3 и 4. Конечными критериями оценки эффективности была оценка на основе классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA) и эхокардиографических оценок. Оценка по критериям NYHA и анализы крови производились до, во время и после операции в период с 3-го по 6-й месяц, через год и далее ежегодно. Гемодинамические данные собирали при выписке и через год. В табл. 8 и 9 представлены эти результаты исследования эффективности.

### 2.2 Постпродажное клиническое испытание более низкой целевой дозы антикоагулянтов

Проспективное рандомизированное клиническое испытание антикоагулянтной терапии (Prospective Randomized On-X Anticoagulation Clinical Trial — PROACT) предназначено для оценки безопасности и эффективности лечения пациентов с имплантированным протезом клапана сердца On-X менее агрессивной антикоагулянтной терапией, чем рекомендуемая в настоящее время Американской коллегией кардиологов и Американской кардиологической ассоциацией (ACC/AHA) или Американской коллегией специалистов в области торакальной медицины (ACCP) для пациентов с имплантированным двусторончим механическим протезом сердца. Первая отобранная в исследование и проанализированная когорта пациентов использовалась для сравнения стандартной антикоагулянтной терапии с терапией с достижением целевого международного нормализованного отношения (МНО) на уровне от 1,5 до 2,0 у пациентов высокого риска, нуждающихся в замене аортального клапана (AVR).

#### Дизайн исследования и отбор пациентов

Часть исследования PROACT, включающая пациентов высокого риска с AVR, представляет собой проспективное рандомизированное открытое контролируемое клиническое испытание, в котором сравнивались исходы после замены аортального клапана протезом On-X. Это многоцентровое испытание, проводимое в 36 центрах в Северной Америке, 35 из которых расположены в США, а 1 центр — в Канаде. Всего в данную когорту для проведения AVR у пациентов с высоким риском развития тромбоэмболии и тромбоза клапана было отобрано 425 пациентов. Отбор участников группы с высоким риском для AVR был начат в июне 2006 года и закончен в октябре 2009 года. Для этого отчета были доступны данные последующего наблюдения до 1 сентября 2014 года. Первичными конечными точками были определены частота случаев развития тромбоэмболии, тромбоза клапана, кровотечения, повторной операции, эксплантации и смертности по любой причине и по причинам, связанным с клапаном, в соответствии с рекомендациями Общества торакальных хирургов и Американской ассоциации торакальной хирургии (STS/AATS) в отношении клинических исследований клапанов. Отсутствие превосходства в эффективности между двумя группами оценивалось на основании совокупной частоты тромбоэмболии, тромбоза клапанов, кровотечения, при этом предел не меньшей эффективности составлял 1,5 % (абсолютное значение). Размер выборки оценивался с помощью одностороннего теста пропорции с ошибкой I типа 0,05 и мощностью 80% для проверки гипотезы об отсутствии превосходства в эффективности.



**Критерии включения пациентов в исследование**

Установлены такие критерии включения пациентов в исследование:

1. Пациенты с клиническими показаниями для изолированной операции AVR.
2. Пациенты со следующими состояниями, определяющими их в группу «высокого риска»: хроническая фибрилляция предсердий, фракция выброса левого желудочка < 30 %, расширение левого предсердия > 50 мм в диаметре, спонтанное эхо-контрастирование в левом предсердии, патологические васкулярные проявления, неврологические явления, гиперкоагуляция (как определено ниже), аневризмы левого или правого желудочка, отсутствие реакции тромбоцитов на аспирин или клопидогрель и женщины, получающие заместительную терапию эстрогенами.
3. Сопутствующая операция на сердце, включая такие разрешенные вмешательства, как коронарное шунтирование, пластика митрального или трехстворчатого клапана, коррекция восходящей аорты и операция «лабиринт».
4. Взрослые пациенты (не меньше 18 лет).

**Критерии исключения пациентов из исследования**

Установлены такие основные критерии исключения пациентов из исследования:

1. Замена клапана в правых отделах сердца.
2. Замена двух клапанов (аортального и митрального).
3. Пациенты с активным эндокардитом на момент имплантации.
4. Предшествующее подтвержденное или подозреваемое тромбоэмболическое явление или тромбофлебит, возникший или разрешившийся в течение последнего года до включения в исследование.
5. Пациенты с неотложными состояниями.

Состояние гиперкоагуляции у пациентов с AVR определялось на основании следующих анализов крови, выполняемых до операции и до начала терапии варфарином: резистентность к активированному протеину С (мутации Лейдена фактора V), мутации протромбина, активность антипротромбина III, активность протеина С, активность протеина S, активность фактора VIII и холестерин липопротеинов низкой плотности. Резистентность к аспирину или клопидогрелю у пациентов с AVR определялась на основании следующих лабораторных анализов: для аспирина – содержание 11-дегидротромбоксана В2 в моче (позже заменено на содержание тромбоксана А2 в крови) и для клопидогреля – ингибирование P2Y12.

**Рандомизация пациентов в экспериментальную и контрольную группы**

В течение первых 3 месяцев после операции все пациенты получали стандартную терапию варфарином с целевым МНО от 2,0 до 3,0 в сочетании с аспирином 81 мг ежедневно. Через 90 дней после операции проводили рандомизацию с использованием стандартного алгоритма рандомизации с помощью вихря Мерсенна через модуль рандомизации он-лайн.

**Экспериментальная группа:** в течение первых 3 месяцев после операции пациенты получали терапию варфарином с целевым МНО от 2,0 до 3,0 в сочетании с аспирином в дозе 81 мг в день. Через 3 месяца доза варфарина была снижена для достижения целевого МНО от 1,5 до 2,0, с сохранением приема аспирина в дозе 81 мг в день.

**Контрольная группа:** после операции в течение всего периода исследования пациенты получали терапию варфарином с целевым МНО от 2,0 до 3,0 в сочетании с аспирином в дозе 81 мг в день.

Любой пациент в экспериментальной группе, перенесший тромбоэмболическое явление, переводился на стандартную терапию антикоагулянтами (МНО 2,0–3,0 плюс аспирин 81 мг в день), хотя такие пациенты оставались в экспериментальной группе как начавшие проходить лечение.

**Первичные конечные точки**

Первичные конечные точки включали явления массивного кровотечения, явления незначительного кровотечения, транзиторную ишемическую атаку (ТИА), ишемический инсульт, периферическую тромбоэмболию, тромбоз клапана, сочетание этих событий, повторную операцию, эксплантацию и смертность по любой причине и по причинам, связанным с клапаном.

**Вторичные конечные точки**

Вторичные конечные точки включали эндокардит, гемолиз, гемолитическую анемию, околоклапанную регургитацию, структурную и неструктурную дисфункцию клапана, сохранение функционального класса Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA) после операции и показатели эхокардиографической гемодинамики (пиковый градиент, средний градиент, площадь эффективного отверстия и клапанная регургитация).

**График последующего наблюдения**

Последующее наблюдение за пациентами осуществлялось путем их личной явки в центры исследования через 3 месяца, 6 месяцев и 1 год после операции, а затем ежегодно в течение 2-5 лет и в некоторых случаях 8 лет после операции до достижения необходимого числа 800 пациенто-лет последующего наблюдения в соответствии с требованиями FDA. Во время этих визитов выполнялась электрокардиография или эхокардиография в соответствии с требованиями протокола и по клиническим показаниям. У всех пациентов, получавших терапию варфарином, последующее наблюдение включало сбор данных еженедельного анализа МНО в домашних условиях в централизованную базу данных по телефону или онлайн. Период последующего наблюдения длился до 1 сентября 2014 года и был завершён у 98 % пациентов.

**Контроль МНО**

При рандомизации все пациенты получили монитор для анализа МНО в домашних условиях. Контроль МНО осуществлялся с помощью еженедельного анализа в домашних условиях, а центрами клинического исследования проводилась коррекция дозы варфарина для минимизации колебаний МНО и доведения до максимума времени нахождения МНО в целевом диапазоне. Соответствие требованиям домашнего мониторинга определялось частотой ежемесячных анализов.

**Статистический анализ**

В качестве количественных показателей использовались описательная статистика, в том числе среднее и стандартное отклонение. К ранним нежелательным явлениям относились те, что произошли до рандомизации; явления рассчитывались в процентах. Линеаризованная частота поздних (пострандомизационных) нежелательных явлений в %/пациенто-лет (пац.-лет) рассчитывалась на выборке для оценки безопасности, которая включала всех пациентов, которые получили по крайней мере 1 дозу исследуемого препарата. Кривые таблиц оценки

функции выживания по методу Каплана-Мейера рассчитывались для промежутка времени до возникновения явления, от момента рандомизации до первого явления. Анализ проводился с использованием статистического программного обеспечения Statistical Analysis Systems версии 9.2 (SAS Institute, Cary, NC).

## РЕЗУЛЬТАТЫ

С июня 2006 года по октябрь 2009 года в группы для исследования PROACT, включающие пациентов высокого риска для AVR, было отобрано 425 пациентов. Из этих 425 пациентов через 3 месяца после операции 185 пациентов были рандомизированы в экспериментальную группу, а 190 — в контрольную группу. Период последующего наблюдения в среднем составлял 3,82 года и длился до 1 сентября 2014 года (878,6 пац.-лет в контрольной группе и 766,2 пац.-лет в экспериментальной группе). Остальные 50 пациентов были исключены из клинического испытания до рандомизации по следующим причинам: смерть ( $n = 8$ ), исключение по протоколу в связи с нежелательными явлениями ( $n = 10$ ), другое оперативное вмешательство или отсутствие операции ( $n = 14$ ), выход из исследования по решению пациента или врача ( $n = 11$ ), исключение по критериям протокола ( $n = 3$ ), эксплантация ( $n = 1$ ) и утрата контакта для последующего наблюдения ( $n = 3$ ). Средний возраст на момент операции составлял  $55,8 \pm 12,0$  лет (диапазон 22–85) в контрольной группе и  $54,1 \pm 13,0$  лет (диапазон 20–83) в экспериментальной группе ( $p = 0,187$ ). В контрольной и экспериментальной группах соответственно 81 % и 80 % пациентов составляли мужчины ( $p = 0,898$ ).

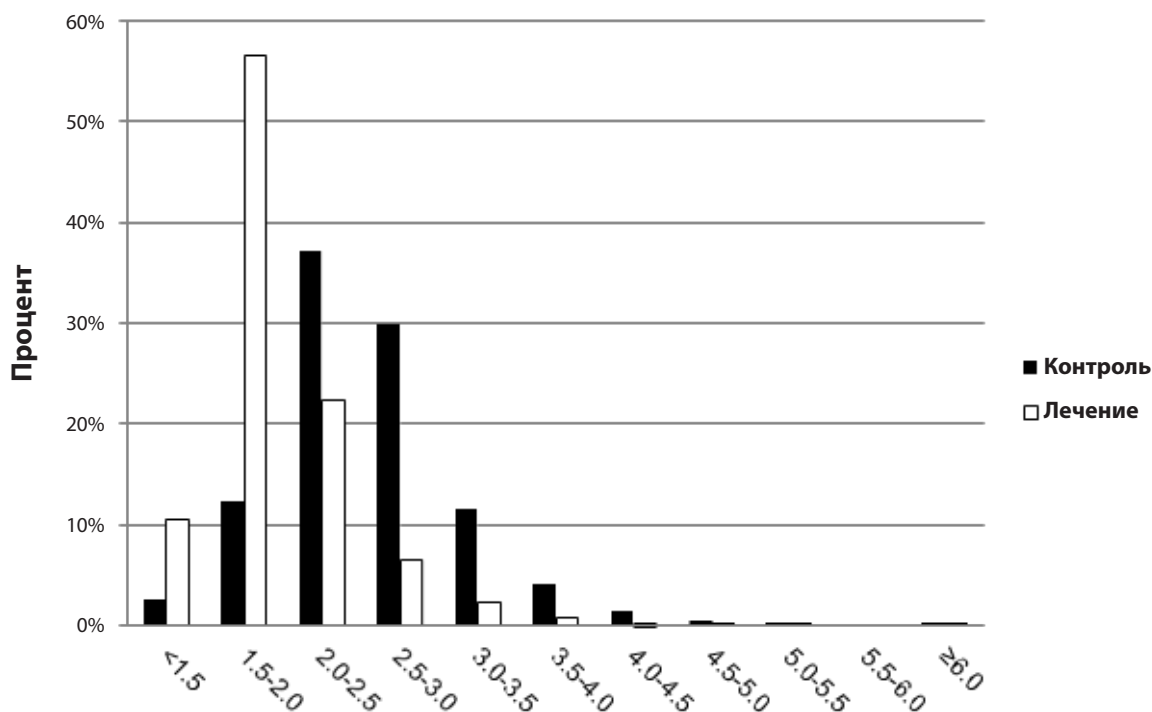
Сравнение двух групп в отношении патологических особенностей нативных клапанов, характера поражения клапанов, функционального класса Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA) до операции, клинических факторов риска и лабораторных отклонений приведено в таблице 10. Статистически значимой разницы не найдено.

Считалось, что пациенты минимально соответствуют требованиям, если делают анализ по крайней мере два раза в месяц, примерно в два раза чаще, чем при обычном мониторинге МНО в амбулаторных условиях. Считалось, что пациенты полностью соответствуют требованиям, если делают анализ по крайней мере 2–3 раза в месяц. При идеальном мониторинге в домашних условиях средний интервал между анализами составляет 7 дней. В настоящем исследовании средний интервал между анализами составлял 9 дней в обеих группах. Более 80 % пациентов минимально соответствовали требованиям мониторинга в домашних условиях, >20 % идеально соответствовали, и 96 % всех пациентов пытались сделать анализ на дому по крайней мере один раз. И наконец, 4 % пациентов полностью отказались от мониторинга МНО на дому и их мониторинг осуществляли местные врачи при посещениях клиники. Среднее МНО составляло  $1,89 \pm 0,49$  (медиана 1,80) у пациентов экспериментальной группы (целевое значение 1,5–2,0) и  $2,50 \pm 0,63$  (медиана 2,40) у пациентов контрольной группы (целевое значение 2,0–3,0).

На рис. 17 показано распределение значений МНО по группам, где видно, что в экспериментальной группе поддерживались более низкие уровни МНО. Процент значений МНО в пределах целевого диапазона составлял 64,1 % в экспериментальной группе и 70,4 % в контрольной группе. Процент значений диапазона в экспериментальной группе был одинаков с контрольной группой, несмотря на более узкий целевой диапазон. Среднее и медианное значения МНО были в пределах целевого диапазона в обеих группах. Процент значений >3,0 или <1,5 составлял соответственно 17,3 % в контрольной группе и 13,5 % в экспериментальной группе.

Частота явлений первичных конечных точек представлена в таблице 11. Линеаризованная частота поздних явлений свидетельствует, что в экспериментальной группе отмечается более низкая частота случаев как массивных, так и незначительных кровотечений.

Рис. 17. Распределение МНО



Частота тромботических явлений в обеих группах оказалась одинаковой. Разница в частоте случаев кровотечений между двумя группами была явно в пользу экспериментальной группы. Кроме того, показатели смертности в обеих группах были одинаковыми; частота всех других вторичных связанных с клапаном явлений, не показанных в таблице 11, составляла <1 %/пац.-лет и также была одинакова в обеих группах.

До рандомизации 4 пациента умерли в течение первых 30 дней и еще 4 пациента умерли в период от 30 до 90 дней. 4 ранние смерти были вызваны кардиогенным шоком, полиорганной недостаточностью, бивентрикулярной недостаточностью и атероземболической болезнью почек, ведущей к почечной недостаточности; все осложнения возникли в течение 2 дней после операции. 4 смерти, произошедшие в период от 30 до 90 дней после операции, были вызваны внезапной смертью неясной этиологии, протетическим эндокардитом, внутримозговым кровоизлиянием и аритмией.

После рандомизации распространенность случаев внезапной смерти была одинаковой в обеих группах (3 в каждой группе). Наблюдалось 3 кардиологические смерти в контрольной группе и ни одной в экспериментальной группе. Причинами смертности, связанной с клапаном, были 2 церебральных кровотечения и 1 желудочно-кишечное кровотечение в контрольной группе, а также 1 ишемический инсульт и 1 церебральное кровотечение в экспериментальной группе. Остальные случаи смертей в позднем периоде по оценкам независимых экспертов были не связаны с клапаном и их было по 7 в каждой группе.

Качественная оценка повторных операций и эксплантаций показала, что типы и причины повторных операций и эксплантаций были одинаковыми в обеих группах. До рандомизации наиболее распространенным хирургическим вмешательством была ревизия в связи с периперационным кровотечением, которая проводилась 22 раза (5,2 % от 425 пациентов или около половины всех случаев периперационных кровотечений). Вторым наиболее распространенным вмешательством была установка нового кардиостимулятора в течение 14 дней, которая была выполнена 19 пациентам (4,5 % от 425 пациентов). Другие вмешательства на раннем этапе проводились по поводу кровотечения, протетического эндокардита, повторной фиксации грудины и невыявленной беременности; каждое явление наблюдалось один раз. После рандомизации повторные связанные с клапаном операции были обусловлены протетическим эндокардитом, околоклапанной регургитацией, тромбозом, периферической тромбэктомией, кровотечением и трансплантацией сердца. В целом частота повторных операций после рандомизации составила 0,46 %/пац.-лет в контрольной группе и 0,91 %/пац.-лет в экспериментальной группе, а частота эксплантаций — 0,34 % в контрольной группе и 0,91 % в экспериментальной группе. Типы и количество повторных операций и эксплантаций были одинаковыми в обеих группах.

ТИА определялась как неврологический дефицит, длящийся  $\leq 3$  дней. В контрольной группе наблюдалось семь (7) случаев ТИА средней продолжительностью 1,6 дня, в экспериментальной группе — 11 случаев средней продолжительностью 1 день. Все они проявлялись кратковременной слепотой, онемением, слабостью или покалыванием у пациентов, у которых на компьютерной томографии или магнитно-резонансной томографии не выявлены нарушения кровообращения или свежий инфаркт мозга. В контрольной группе наблюдалось семь (7) случаев ишемического инсульта, в экспериментальной группе — 6 случаев. Из них по 3 случая в контрольной и экспериментальной группах разрешились в течение 3 дней, но результаты компьютерной томографии и магнитно-резонансной томографии выявили патологию. У четырех (4) пациентов контрольной группы и 2 пациентов экспериментальной группы наблюдался постоянный неврологический дефицит, а 1 пациент экспериментальной группы умер от инсульта на второй день после операции. Распространенность неврологических тромбоземболических явлений в обеих группах была одинаковой, как показано в таблице 11.

Тромбоз клапана качественно отличался от тромбоземболии тем, что все 4 случая тромбоза клапана возникли у пациентов, которые прекратили прием варфарина вопреки врачебным рекомендациям. Тактика лечения этих случаев состояла в эксплантации клапана (1 в контрольной группе и 1 в экспериментальной группе), 1 тромбэктомии и 1 спонтанного разрешения при возобновлении приема варфарина. Все 4 пациента выздоровели.

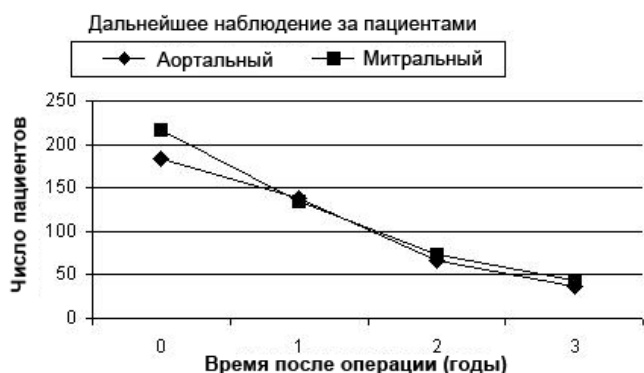
Среди явлений первичных конечных точек совокупно в контрольной и экспериментальной группах отмечалось 46 массивных кровотечений, 44 незначительных кровотечения, 13 ишемических инсультов и 18 ТИА. Явления массивного кровотечения далее классифицируются на 5 церебральных кровотечений, 27 желудочно-кишечных кровотечений, 3 гематомы, 2 носовых кровотечения и 9 других кровотечений. Исходами явлений церебрального кровотечения были 3 смерти и 2 случая постоянного неврологического дефицита. Ишемические инсульты привели к смерти 1 пациента и постоянному неврологическому дефициту в 6 случаях; 6 пациентов полностью восстановились в пределах <3 дней. В таблице 11 явления кровотечения и церебральные явления стратифицированы для контрольной группы и для экспериментальной группы.

Для проверки гипотезы исследования проведен анализ отсутствия превосходства в эффективности, результаты которого показаны в таблице 12. Данный анализ установил, что экспериментальная группа не уступает по эффективности контрольной группе с примененным пределом не меньшей эффективности 1,5 %. Также согласно протоколу проводилось сравнение на основе объективных критериев качества (Objective Performance Criteria, OPC), результаты которого представлены в таблице 13. Исследование считается успешным, если частота явлений OPC вдвое меньше соответствующего OPC, показанного в таблице.

**Диаграмма 1. Дальнейшее наблюдение за пациентами в течение**

**различного времени**

Пациенты с аортальным имплантатом N = 184,  
 Совокупный период наблюдения = 411,8 пациенто-лет  
 Пациенты с митральным имплантатом N = 229,  
 Совокупный период наблюдения = 417,9 пациенто-лет



Число наблюдаемых пациентов	Выписка	1 год после операции	2 года после операции	3 года после операции
	Аортальный	184	138	66
Митральный	216	134	74	44

**Таблица 3. Частота наблюдаемых нежелательных явлений при замене аортального клапана<sup>1</sup>**

Все пациенты с имплантатами, N = 184 Совокупный период наблюдения = 411,8 пациенто-лет

Осложнение	Ранние осложнения		Поздние осложнения <sup>2</sup>		Отсутствие осложнений <sup>3</sup> , % [SE]	
	n	% (n/N) <sup>4</sup>	n	%/пац-лет	1 год после операции (n=138)	3 года после операции (n=37)
Смертность (все причины)	4	2,2%	3	0,7%	97,8% [1,1]	96,0% [1,5]
Смертность (связанная с клапаном)	1	0,5%	1	0,2%	99,4% [0,5]	98,8% [0,9]
Эндокардит	0	0,0%	2	0,5%	99,4% [0,6]	98,9% [0,8]
Эксплантация	1	0,5%	2	0,5%	98,4% [0,9]	97,8% [1,1]
<b>Гемолиз<sup>5</sup></b>	<b>0</b>	<b>0,0%</b>	<b>0</b>	<b>0,0%</b>	<b>100,0% [0]</b>	<b>100,0% [0]</b>
Кровотечение <sup>6</sup> (все)	1	0,5%	3	0,7%	99,4% [0,5]	97,3% [1,4]
Кровотечение (массивное)	1	0,5%	1	0,2%	100,0% [0]	99,1% [0,9]
Околоклапанная регургитация (все)	4	2,2%	3	0,7%	96,7% [1,3]	96,7% [1,3]
Околоклапанная регургитация (массивная)	1	0,5%	0	0,0%	100,0% [0]	100,0% [0]
Неструктурная дисфункция клапана	0	0,0%	0	0,0%	100,0% [0]	100,0% [0]
Повторная операция (связанная с клапаном)	2	1,1%	3	0,7%	97,8% [1,1]	97,2% [1,2]
Структурная дисфункция клапана	0	0,0%	0	0,0%	100,0% [0]	100,0% [0]
Тромбоэмболия	1	0,5%	7	1,7%	97,8% [1,1]	93,9% [2,5]
Тромбоз	0	0,0%	0	0,0%	100,0% [0]	100,0% [0]

Примечания.

1. Данные не включают результаты после замены двух клапанов.
2. Поздние осложнения рассчитаны в виде линеаризованных частот на основе общего числа пациенто-лет.
3. Отсутствие осложнений рассчитано по методу Каплана-Мейера. SE = Стандартная ошибка.
4. n = число пациентов в каждой категории; N = общее количество пациентов в исследовании.
5. Анализы крови, выполненные в центральной лаборатории, показали, что клапан приводит к возникновению небольшого уровня полностью компенсированного гемолиза, типичным проявлением которого является возрастание сывороточной ЛДГ со средним значением в пределах нормы, уменьшение гаптоглобина ниже нормы у 69% пациентов с заменой аортального клапана (AVR) и у 65% пациентов с заменой митрального клапана (MVR) в 1-й год, а все другие анализируемые показатели находятся в пределах нормы.
6. Сообщалось о применении антикоагулянтов. Целевое международное нормализованное отношение составляло от 2,5 до 3,5 у AVR и от 3,0 до 4,5 у MVR.

**Таблица 4. Частота наблюдаемых нежелательных явлений при замене митрального клапана<sup>1</sup>**

Все пациенты с имплантатами, N = 229 Совокупный период наблюдения = 417,9 пациенто-лет

Осложнение	Ранние осложнения		Поздние осложнения <sup>2</sup>		Отсутствие осложнений <sup>3</sup> , % [SE]	
	n	% (n/N) <sup>4</sup>	n	%/пац.-лет	1 года после операции (n=134)	3 года после операции (n=44)
Смертность (все причины)	9	3,9%	9	2,2%	95,4% [1,4]	89,2% [2,7]
Смертность (связанная с клапаном)	1	0,4%	2	0,5%	99,5% [0,5]	97,2% [1,7]
Эндокардит	0	0,0%	3	0,7%	99,0% [0,7]	99,0% [0,7]
Эксплантация	1	0,4%	3	0,7%	98,0% [1,0]	98,0% [1,0]
<b>Гемолиз<sup>5</sup></b>	<b>0</b>	<b>0,0%</b>	<b>0</b>	<b>0,0%</b>	<b>100,0% [0]</b>	<b>100,0% [0]</b>
Кровотечение <sup>6</sup> (все)	4	1,8%	6	1,4%	96,4% [1,3]	94,4% [2,0]
Кровотечение (массивное)	4	1,8%	2	0,5%	97,0% [1,2]	97,0% [1,2]
Околоклапанная регургитация (все)	2	0,9%	3	0,7%	98,0% [1,0]	97,1% [1,2]
Околоклапанная регургитация (массивная)	1	0,4%	1	0,2%	99,4% [0,6]	99,4% [0,6]
Неструктурная дисфункция клапана	0	0,0%	1	0,2%	100,0% [0]	99,1% [0,9]
Повторная операция (связанная с клапаном)	3	1,3%	5	1,2%	97,0% [1,2]	97,0% [1,2]
Структурная дисфункция клапана	0	0,0%	0	0,0%	100,0% [0]	100,0% [0]
Тромбоэмболия	2	0,9%	7	1,7%	97,0% [1,2]	96,3% [1,4]
Тромбоз	0	0,0%	0	0,0%	100,0% [0]	100,0% [0]

Примечания.

1. Данные не включают результаты после замены двух клапанов.
2. Поздние осложнения рассчитаны в виде линеаризованных частот на основе общего числа пациенто-лет.
3. Отсутствие осложнений рассчитано по методу Каплана-Мейера. SE = Стандартная ошибка.
4. n = число пациентов в каждой категории; N = общее количество пациентов в исследовании.
5. Анализ крови, выполненный в центральной лаборатории, показал, что клапан приводит к возникновению небольшого уровня полностью компенсированного гемолиза, типичным проявлением которого является возрастание сывороточной ЛДГ со средним значением в пределах нормы, уменьшение гемоглобина ниже нормы у 69% пациентов с AVR и у 65% пациентов с MVR в 1-й год, а все другие анализируемые показатели находятся в пределах нормы.
6. Сообщалось о применении антикоагулянтов. Целевое международное нормализованное отношение составляло от 2,5 до 3,5 у AVR и от 3,0 до 4,5 у MVR.

**Таблица 5. Предоперационные демографические данные****пациентов****Предоперационные демографические данные пациентов, нуждающихся в замене аортального клапана**

Все пациенты с имплантатами, N = 184 Совокупный период наблюдения = 411,8 пациенто-лет

Характеристика пациентов	N	% (n/N) <sup>1</sup>
<b>Возраст на момент имплантации, годы</b>		<b>60,2 ± 8,4</b>
<b>Пол:</b>		
• Мужской	121	65,8%
• Женский	63	34,2%
<b>Классификация согласно NYHA:</b>		
• I	9	4,9%
• II	91	49,5%
• III	79	42,9%
• IV	5	2,7%
• Неизвестно	0	0,0%
<b>Порок клапана:</b>		
• Стеноз	86	46,7%
• Недостаточность	39	21,2%
• Смешанный	59	32,1%
• Другое	0	0%

Примечания. 1. n = число пациентов в каждой категории; N = общее количество пациентов в исследовании.

**Предоперационные демографические данные пациентов, нуждающихся в замене митрального клапана**

Все пациенты с имплантатами, N = 229 Совокупный период наблюдения = 417,9 пациенто-лет

Характеристика пациентов	N	% (n/N) <sup>1</sup>
<b>Возраст на момент имплантации, годы</b>		<b>59,2 ± 10,6</b>
<b>Пол:</b>		
• Мужской	86	37,6%
• Женский	143	62,4%
<b>Классификация согласно NYHA:</b>		
• I	5	2,2%
• II	68	29,7%
• III	134	58,5%
• IV	18	7,9%
• Неизвестно	4	1,7%
<b>Порок клапана:</b>		
• Стеноз	29	12,7%
• Недостаточность	111	48,5%
• Смешанный	87	38,0%
• Другое	2	0,9%

Примечания. 1. n = число пациентов в каждой категории; N = общее количество пациентов в исследовании.

Таблица 6. Послеоперационные демографические данные

пациентов<sup>1</sup>

## Послеоперационные демографические данные пациентов с заменой аортального клапана

Все пациенты с имплантатами, N = 184 Совокупный период наблюдения = 411,8

пациенто-лет

Параметр	Категория <sup>1</sup>	n	% (n/N) <sup>2</sup>	
Этиология <sup>3</sup>	Кальциноз	92	50,0%	
	Дегенеративный	51	27,7%	
	Ревматический	24	13,0%	
	Врожденный	18	9,8%	
	Эндокардит	8	4,4%	
	Дисфункция протеза клапана	0	0,0%	
	Другое	6	3,3%	
	Сопутствующие вмешательства <sup>1</sup>	Отсутствуют	141	76,7%
Коронарное шунтирование		21	11,4%	
Миотомия		10	5,4%	
Пластика митрального клапана		5	2,7%	
Пластика или замена аортального клапана		4	2,2%	
Пластика трехстворчатого клапана		1	0,5%	
Мышечный мостик		1	0,5%	
Замена трехстворчатого клапана		0	0,0%	
Эксплантация кольца для аннулопластики		0	0,0%	
Операция «лабиринт»		0	0,0%	
Закрытие ушка предсердия		0	0,0%	
Пластика аневризмы желудочка		0	0,0%	
Другое		0	0,0%	
Сопутствующие состояния <sup>1</sup>		Эссенциальная гипертензия	90	48,9%
		Гиперлипидемия	83	45,1%
	Стенокардия	42	22,8%	
	Ишемическая болезнь сердца	42	22,8%	
	Сахарный диабет	33	17,9%	
	Предсердные аритмии	25	13,6%	
	Дисфункция левого желудочка	23	12,5%	
	Застойная сердечная недостаточность	22	12,0%	
	Инфаркт миокарда	12	6,5%	
	Инсульт	10	5,4%	
	Поражение сонной артерии	7	3,8%	
	Эндокардит	4	2,2%	
	Кардиомиопатия	3	1,6%	
	Имплантация кардиостимулятора	2	1,1%	
	Коронарное шунтирование	1	0,5%	
	Замена предшествующего протеза аортального клапана	1	0,5%	
Замена предшествующего протеза митрального клапана	0	0,0%		
Другое	27	14,8%		
Размер клапана	19 мм	17	9,2%	
	21 мм	35	19,0%	
	23 мм	70	38,0%	
	25 мм	38	20,6%	
	27/29 мм	24	13,0%	

## Примечания.

1. Упорядочено по частоте случаев, за исключением размера клапана.
2. n = число пациентов в каждой категории; N = общее количество пациентов в исследовании.
3. У одного пациента может быть несколько состояний.

## Послеоперационные демографические данные пациентов с заменой митрального клапана

Все пациенты с имплантатами, N = 229 Совокупный период наблюдения = 417,9

пациенто-лет

Параметр	Категория <sup>1</sup>	N	% (n/N) <sup>2</sup>	
Этиология <sup>3</sup>	Ревматический	86	37,6%	
	Дегенеративный	62	27,1%	
	Кальциноз	36	15,7%	
	Эндокардит	16	7,0%	
	Дисфункция протеза клапана	6	2,6%	
	Врожденный	4	1,8%	
	Другое	38	16,6%	
	Сопутствующие вмешательства <sup>1</sup>	Отсутствуют	130	56,8%
		Коронарное шунтирование	44	19,2%
		Пластика трехстворчатого клапана	22	9,6%
Закрытие ушка предсердия		12	5,2%	
Пластика митрального клапана		12	5,2%	
Операция «лабиринт»		12	5,2%	
Закрытие дефекта межпредсердной перегородки		8	3,5%	
Пластика аневризмы желудочка		3	1,3%	
Мускуляризация		2	0,9%	
Замена трехстворчатого клапана		1	0,4%	
Эксплантация кольца для аннулопластики		1	0,4%	
Сопутствующие состояния <sup>1</sup>		Предсердные аритмии	137	59,3%
	Легочная гипертензия	108	46,8%	
	Эссенциальная гипертензия	88	38,1%	
	Гиперлипидемия	88	38,1%	
	Застойная сердечная недостаточность	80	34,6%	
	Другое	77	33,3%	
	Ишемическая болезнь сердца	67	29,0%	
	Табакокурение	64	27,7%	
	Дисфункция левого желудочка	47	20,4%	
	Инсульт	43	18,6%	
	Сахарный диабет	40	17,3%	
	Стенокардия	38	16,4%	
	Инфаркт миокарда	30	13,0%	
	Гипертиреоз	27	11,7%	
	Хроническая обструктивная болезнь легких	25	10,8%	
	Эндокардит	18	7,8%	
	Язвенная болезнь желудка и ДПК	18	7,8%	
	Хроническая почечная недостаточность	13	5,6%	
	Поражение сонной артерии	12	5,2%	
	Коронарное шунтирование	10	4,4%	
Рак	10	4,4%		
Замена предшествующего протеза митрального клапана	9	3,9%		
Кардиомиопатия	8	3,5%		
Имплантация кардиостимулятора	6	2,6%		
Размер клапана	25 мм	33	14,4%	
	27/29 мм	131	57,2%	
	31/33 мм	65	28,4%	



Таблица 7. Число имплантаций и лет для разных размеров клапана

## Количество пациентов с аортальными имплантатами и число пациенто-лет для разных размеров клапана

Все пациенты с имплантатами, N = 184 Совокупный период наблюдения = 411,8 пациенто-лет

	Значения для разных размеров клапана					Всего
	19 мм	21 мм	23 мм	25 мм	27/29 мм	
Количество пациентов с имплантатами	17	35	70	38	24	184
Число пациенто-лет	36,9	82,2	151,5	85,9	55,3	411,8

## Количество пациентов с митральными имплантатами и число пациенто-лет для разных размеров клапана

Все пациенты с имплантатами, N = 229 Совокупный период наблюдения = 417,9 пациенто-лет

	Значения для разных размеров клапана				Всего
	25 мм	27/29 мм	31/33 мм		
Количество пациентов с имплантатами	33	131	65		229
Число пациенто-лет	60,2	239,1	118,6		417,9

Таблица 8. Показатели эффективности замены клапана

Показатели эффективности замены аортального клапана, функциональная классификация Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA)<sup>1</sup>

Все пациенты с имплантатами, N = 184 Совокупный период наблюдения = 411,8 пациенто-лет

Класс по NYHA	Предоперационная оценка (Nd = 184)		Послеоперационная оценка					
			1 год (10–14 месяцев) (Nf = 138, Nd = 129) <sup>2</sup>		2 года (22–26 месяцев) (Nf = 66, Nd = 66)		3 года (34–38 месяцев) (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
Не определено <sup>4</sup>	0	0	7	5,4	0	0	2	5,6
Данные отсутствуют <sup>5</sup>	0	Не прим.	9	Не прим.	0	Не прим.	1	Не прим.

Примечания.

- Данные не включают результаты после замены двух клапанов.
- Nf = число наблюдаемых пациентов (согласно рис. 2); Nd = число пациентов, для которых были собраны данные NYHA (не включая пациентов с отсутствующими данными).
- n = число пациентов в каждой категории.
- «Не определено» означает, что данные были собраны, но класс во время осмотра определить невозможно.
- «Данные отсутствуют» соответствует разнице между числом наблюдаемых пациентов (Nf) и числом пациентов, для которых были собраны данные NYHA (Nd).

Показатели эффективности замены митрального клапана, функциональная классификация Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA)<sup>1</sup>

Все пациенты с имплантатами, N = 229 Совокупный период наблюдения = 417,9 пациенто-лет

Класс по NYHA	Предоперационная оценка (Nd = 229)		Послеоперационная оценка					
			1 год (10–14 месяцев) (Nf = 134, Nd = 127) <sup>2</sup>		2 года (22–26 месяцев) (Nf = 74, Nd = 69)		3 года (34–38 месяцев) (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
Не определено <sup>4</sup>	4	1,7	8	6,3	4	5,8	0	0
Данные отсутствуют <sup>5</sup>	0	Не прим.	7	Не прим.	5	Не прим.	2	Не прим.

Примечания.

- Данные не включают результаты после замены двух клапанов.
- Nf = число наблюдаемых пациентов (согласно рис. 2); Nd = число пациентов, для которых были собраны данные NYHA (не включая пациентов с отсутствующими данными).
- n = число пациентов в каждой категории.
- «Не определено» означает, что данные были собраны, но класс во время осмотра определить невозможно.
- «Данные отсутствуют» соответствует разнице между числом наблюдаемых пациентов (Nf) и числом пациентов, для которых были собраны данные NYHA (Nd).

**Таблица 9. Показатели эффективности, итоговые гемодинамические характеристики**

**Показатели эффективности, итоговые гемодинамические характеристики для аортального клапана<sup>1</sup>**

Все пациенты с имплантатами, N = 184 Совокупный период наблюдения = 411,8 пациенто-лет

Гемодинамический параметр	Результаты для разных размеров клапана									
	19 мм		21 мм		23 мм		25 мм		27/29 мм	
<b>Ранний послеоперационный период (&lt;30 дней), N<sub>г</sub><sup>2</sup> = 184</b>										
Средний градиент <sup>3</sup>	N <sub>г</sub> <sup>4</sup> = 20		N <sub>г</sub> = 31		N <sub>г</sub> = 58		N <sub>г</sub> = 33		N <sub>г</sub> = 20	
•Среднее ± SD	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	
EOA <sup>5</sup>	N <sub>г</sub> = 19		N <sub>г</sub> = 31		N <sub>г</sub> = 57		N <sub>г</sub> = 33		N <sub>г</sub> = 20	
•Среднее ± SD	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 <sup>6</sup>	N <sub>г</sub> = 22		N <sub>г</sub> = 40		N <sub>г</sub> = 72		N <sub>г</sub> = 38		N <sub>г</sub> = 24	
	n <sup>7</sup>	% (n/N <sub>г</sub> )	n	% (n/N <sub>г</sub> )	n	% (n/N <sub>г</sub> )	N	% (n/N <sub>г</sub> )	n	% (n/N <sub>г</sub> )
•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%
•Нет данных	1	4,6%	1	2,5%	2	2,8%	0	0,0%	2	8,3%
<b>1 год после операции, N<sub>г</sub> = 138</b>										
Средний градиент	N <sub>г</sub> = 13		N <sub>г</sub> = 22		N <sub>г</sub> = 55		N <sub>г</sub> = 24		N <sub>г</sub> = 16	
•Среднее ± SD	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	
EOA	N <sub>г</sub> = 13		N <sub>г</sub> = 22		N <sub>г</sub> = 54		N <sub>г</sub> = 25		N <sub>г</sub> = 16	
•Среднее ± SD	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 <sub>г</sub> = 16		N <sub>г</sub> = 28		N <sub>г</sub> = 60		N <sub>г</sub> = 30		N <sub>г</sub> = 21	
	n	% (n/N <sub>г</sub> )	n	% (n/N <sub>г</sub> )	n	% (n/N <sub>г</sub> )	N	% (n/N <sub>г</sub> )	n	% (n/N <sub>г</sub> )
•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%
•Нет данных	1	6,2%	1	3,6%	1	1,7%	0	0,0%	0	0,0%
<b>&gt; 1 года после операции, N<sub>г</sub> = 103 (всего 2 года (66) и 3 года (37) наблюдения)</b>										
Средний градиент	N <sub>г</sub> = 17		N <sub>г</sub> = 29		N <sub>г</sub> = 61		N <sub>г</sub> = 30		N <sub>г</sub> = 18	
•Среднее ± SD	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	
EOA	N <sub>г</sub> = 17		N <sub>г</sub> = 29		N <sub>г</sub> = 60		N <sub>г</sub> = 31		N <sub>г</sub> = 18	
•Среднее ± SD	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 <sub>г</sub> = 20		N <sub>г</sub> = 37		N <sub>г</sub> = 68		N <sub>г</sub> = 36		N <sub>г</sub> = 25	
	n	% (n/N <sub>г</sub> )	n	% (n/N <sub>г</sub> )	n	% (n/N <sub>г</sub> )	N	% (n/N <sub>г</sub> )	n	% (n/N <sub>г</sub> )
•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%
•Нет данных	1	5,0%	3	8,1%	1	1,5%	0	0,0%	0	0,0%

Примечания.

1. Оценка гемодинамического состояния проводилась с помощью трансторакальной эхокардиографии (ТТЕ) и, в некоторых случаях, чреспищеводной эхокардиографии (ТЭЕ). Данные включают результаты после замены двух клапанов.
2. N<sub>г</sub> = число наблюдаемых пациентов (согласно рис. 2).
3. Средний градиент соответствует измеренному падению давления на клапане в мм рт. ст..
4. N<sub>г</sub> = число пациентов, для которых были собраны гемодинамические данные.
5. EOA = площадь эффективного отверстия, измеренная в см<sup>2</sup>.
6. Регургитация означает обратный поток крови в области клапана в результате нормальной регургитации и околоклапанной регургитации; 0 = нет, 1+ = слабая, 2+ = умеренная, 3+ = умеренная/тяжелая, 4+ = тяжелая.
7. n = число пациентов в каждой категории.

**Показатели эффективности, итоговые гемодинамические характеристики для митрального клапана<sup>1</sup>**

Все пациенты с имплантатами, N = 229 Совокупный период наблюдения = 417,9 пациенто-лет

Гемодинамический параметр	Результаты для разных размеров клапана					
	25 мм		27/29 мм		31/33 мм	
<b>Ранний послеоперационный период (&lt;30 дней), N<sub>г</sub><sup>2</sup> = 216</b>						
Средний градиент <sup>3</sup>	N <sub>г</sub> = 31		N <sub>г</sub> = 117		N <sub>г</sub> = 59	
•Среднее ± SD	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	
EOA <sup>5</sup>	N <sub>г</sub> = 25		N <sub>г</sub> = 97		N <sub>г</sub> = 53	
•Среднее ± SD	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 <sup>6</sup>	N <sub>г</sub> = 28		N <sub>г</sub> = 104		N <sub>г</sub> = 56	
	n	% (n/N <sub>г</sub> )	n	% (n/N <sub>г</sub> )	n	% (n/N <sub>г</sub> )
•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%
•Нет данных	4	14,3%	6	5,8%	0	0,0%
<b>1 год после операции, N<sub>г</sub> = 134</b>						
Средний градиент	N <sub>г</sub> = 18		N <sub>г</sub> = 79		N <sub>г</sub> = 30	
•Среднее ± SD	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	
EOA	N <sub>г</sub> = 15		N <sub>г</sub> = 70		N <sub>г</sub> = 28	
•Среднее ± SD	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 <sub>г</sub> = 15		N <sub>г</sub> = 66		N <sub>г</sub> = 29	
	n	% (n/N <sub>г</sub> )	n	% (n/N <sub>г</sub> )	n	% (n/N <sub>г</sub> )
•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%
•Нет данных	0	0,0%	1	1,5%	0	0,0%

**Таблица 10. Предоперационные характеристики экспериментальной и контрольной групп для группы AVR высокого риска**

Класс/тест	Эксперимент (n = 185)	Контроль (n = 190)	P-значение
<b>Поражение клапана (этиология)</b>			
Ревматическое	3 (2)	3 (2)	0,71
Кальциноз	121 (65)	130 (68)	0,61
Врожденное	69 (37)	72 (38)	0,93
Эндокардит	8 (4)	5 (3)	0,81
Дегенеративное/Миксоматозное	31 (17)	32 (17)	0,89
Дисфункция			
протеза клапана	8 (4)	9 (5)	0,79
Порок клапана			0,24
Стеноз	95 (51)	97 (51)	
Регургитация	46 (25)	34 (18)	
Смешанный	39 (21)	54 (28)	
Класс по NYHA			0,45
I	39 (21)	36 (19)	
II	73 (39)	73 (38)	
III	50 (27)	51 (27)	
IV	7 (4)	16 (8)	
Неизвестно	16 (9)	14 (7)	
<b>Клинические факторы риска</b>			
Фибрилляция предсердий	3 (2)	11 (6)	0,06
Фракция выброса < 30%	9 (5)	7 (4)	0,75
Лечение эстрогенами	4 (2)	2 (1)	0,66
Диаметр левого предсердия > 50 мм	15 (8)	22 (12)	0,34
Неврологические явления	6 (3)	9 (5)	0,63
Спонтанное			
эхо-контрастирование	0(0)	2 (1)	0,46
Аневризма желудочка	1 (0,5)	1 (0,5)	0,46
<b>Лабораторные отклонения</b>			
Активность АТ-III	28 (15)	24 (13)	0,58
Активность фактора VIII	1 (0,5)	1 (0,5)	0,46
Мутация Лейдена фактора V	5 (3)	3 (2)	0,71
Активность протеина С	9 (5)	9 (5)	0,88
Мутация протромбина	4 (2)	3 (2)	0,96
Активность протеина S	3 (2)	3 (2)	0,68
Ингибирование P2Y12	42 (23)	52 (27)	0,35
Тромбоксан мочи	84 (45)	69 (36)	0,09

Данные представлены в виде n (%). Заболеваемость по этиологии заболевания и сравнение экспериментальной и контрольной групп при помощи критерия значимости хи-квадрат (включая поправку Йейтса для непрерывности для малых выборок). AVR — замена аортального клапана; NYHA — Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация; АТ-III — антитромбин III. Все p-значения являются тестами пропорции, кроме распределений пороков клапанов и классов по NYHA, которые являются критериями хи-квадрат для распределения.

**Таблица 11. Линеаризованная частота поздних постоперационных нежелательных явлений для группы AVR высокого риска**

Явление	Контроль (пац.-лет = 878,6) (МНО 2,0–3,0)		Эксперимент (пац.-лет = 766,2) (МНО 1,5–2,0)	
	N	Частота (%/пац.-лет)	N	Частота (%/пац.-лет)
Массивное кровотечение	34	3,87	12	1,57
Церебральное кровотечение	4	0,46	1	0,13
Незначительное кровотечение	35	3,98	9	1,17
<i>Всего кровотечений</i>	69	7,85	21	2,74
Ишемический инсульт	7	0,80	6	0,78
ТИА	7	0,80	11	1,44
<i>ТЭ с неврологическими явлениями</i>	14	1,59	17	2,22
Периферическая ТЭ	1	0,11	4	0,52
<i>Всего ТЭ</i>	15	1,70	21	2,74
Тромбоз клапана	2	0,23	2	0,26
<i>Массивное кровотечение, ТЭ и тромбоз клапана</i>	51	5,80	35	4,57
<i>Композитная первичная конечная точка</i>	86	9,79	44	5,74
Внезапная смерть	3	0,34	3	0,39
Смертность, связанная с клапаном	3	0,34	2	0,26
Общая смертность	16	1,82	12	1,57

ТЭ = тромбоземболия; Композитная первичная конечная точка = совокупные данные всех кровотечений, ТЭ с неврологическими явлениями, периферических ТЭ и тромбоза клапана

Таблица 12. Анализ отсутствия превосходства в эффективности

Осложнения по категориям	Число явлений в группе контроля	Частота (%/пац.-лет)	Число явлений в группе лечения	Частота (%/пац.-лет)	Разница (Лечение-Контроль)	95% ДИ разницы [1]	Индикатор отсутствия превосходства в эффективности (1,5% MI) [2]
Всего пациенто-лет	878,6		766,2				
Композитная первичная конечная точка	86	9,79	44	5,74	-4,05	ОТ -6,77 ДО -1,32	Отсутствие превосходства
Массивное кровотечение, ТЭ, тромбоз клапана	51	5,80	35	4,57	-1,23	ОТ -3,45 ДО -0,98	Отсутствие превосходства

Композитная первичная конечная точка = совокупные данные всех кровотечений, ТЭ с неврологическими явлениями, периферических ТЭ и тромбоза клапана; ТЭ = тромбоэмболия; ДИ = доверительный интервал; MI = предел не меньшей эффективности [1]. Значения ДИ рассчитаны с помощью критерия и распределения Пуассона. [2] Отсутствие превосходства в эффективности рассчитывается в соответствии с нулевой гипотезой, что «Частота в группе лечения – контроль  $\leq 1,5\%$ ». В соответствии с рекомендациями FDA от марта 2010 года вывод об отсутствии превосходства в эффективности принимается, если верхняя граница двустороннего доверительного интервала меньше 1,5 %.

Таблица 13. Анализ на основе объективных критериев качества (ОК) для группы лечения

Осложнения по категориям	Число явлений	Частота (%/пац.-лет)	Верхняя граница одностороннего доверительного интервала 95 %	Частота ОК согласно FDA (2* частоту ОК)	P-значение [1]
Всего пациенто-лет	766,2				
Тромбоэмболия	21	2,74	3,92	3,0 (6,0)	<0,001
Тромбоз клапана	2	0,26	0,84	0,8 (1,6)	0,005
Массивные или незначительные кровотечения	21	2,74	3,92	3,5 (7,0)	<0,001
Массивное кровотечение	12	1,57	2,52	1,5 (3,0)	0,012

ДИ = доверительный интервал

[1] Значения ДИ рассчитаны с помощью распределения Пуассона, регрессии Пуассона со смещением логарифма общего времени последующего наблюдения. P-значения отображают проверки нулевой гипотезы, что «Частота в группе лечения  $\geq 2$  раза превышает частоту ОК согласно FDA» на основе значений 1993 года.





## **On-X Life Technologies, Inc.**

1300 East Anderson Lane, Bldg. B Austin, Texas 78752 U.S.A. (США)

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

Веб-сайт: [www.onxlti.com](http://www.onxlti.com) Электронная почта: [onx@onxlti.com](mailto:onx@onxlti.com)

EC REP

## **Emergo Europe**

Molenstraat 15, 2513 BH The Hague, The Netherlands (Нидерланды)



**Влажный жар (пар)**