



**ВЫПИСКА ИЗ ТЕХНИЧЕСКОЙ ДОКУМЕНТАЦИИ
НА МЕДИЦИНСКОЕ ИЗДЕЛИЕ**

**Система транскатетерного протезирования аортального клапана Lotus
Edge Valve System в вариантах исполнения**

Настоящая выписка подготовлена для предоставления сведений в целях регистрации медицинского изделия на территории Российской Федерации. Сведения представлены в объеме, требуемом в соответствии с Правилами регистрации медицинских изделий (постановление Правительства РФ от 27.12.2012 № 1416).

Производитель:

Boston Scientific Corporation (Бостон Сайентифик Корпорейшн),
300 Boston Scientific Way, Marlborough, MA 01752, USA (300 Бостон Сайентифик Уэй,
Мальборо, Массачусетс 01752, США)

Адрес производства:

- 1) Boston Scientific Limited, Ballybrit Business Park, Galway, Ireland
- 2) Creganna Medical, Parkmore West, Galway, Ireland

Уполномоченный представитель производителя на территории РФ:

ООО «Результат-Аудит», 127572, г.Москва, ул.Абрамцевская, д.14А

Тел: 8 (495) 455-11-16

Email: 4551116@gmail.com

1. НАЗНАЧЕНИЕ, СОСТАВ И ПРИНЦИПЫ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ

Система транскатетерного протезирования аортального клапана Lotus Edge Valve System предназначена для улучшения функционирования аортального клапана у пациентов с симптоматическим тяжелым кальцинированным аортальным стенозом (при площади аортального клапана [ПАК] $< 1,0 \text{ см}^2$ или индексе ПАК $< 0,6 \text{ см}^2/\text{м}^2$), если стандартное хирургическое протезирование клапана сопряжено с высоким риском.

Информация о потребителе:

Система транскатетерного протезирования аортального клапана Lotus Edge Valve System используется только врачами, прошедшими предусмотренное компанией «Бостон Сайентифик» обучение по имплантации изделия. Методы лечения пациентов должны определяться после консультации с группой кардиологов.

Система транскатетерного протезирования аортального клапана Lotus Edge Valve System в вариантах исполнения:

1.1 Клапан аортальный транскатетерный Lotus Edge Valve System, предустановленный на систему доставки, 23 мм в составе:

- Клапан аортальный Lotus Edge, размер 23 мм, предустановленный на систему доставки – 1 шт.
- Стиллет - 1 шт.
- Инструкция по применению «Клапан аортальный транскатетерный Lotus Edge Valve System, предустановленный на систему доставки» - 1 шт.

1.2 Набор интродьюсера Lotus в составе:

- Интродьюсер малый – 1 шт.
- Дилататор – 1 шт.
- Инструкция по применению «Набор интродьюсера Lotus» - 1 шт.

2.1 Клапан аортальный транскатетерный Lotus Edge Valve System, предустановленный на систему доставки, 25 мм в составе:

- Клапан аортальный Lotus Edge, размер 25 мм, предустановленный на систему доставки – 1 шт.
- Стиллет - 1 шт.
- Инструкция по применению «Клапан аортальный транскатетерный Lotus Edge Valve System, предустановленный на систему доставки» - 1 шт.

2.2 Набор интродьюсера Lotus в составе:

- Интродьюсер большой – 1 шт.
- Дилататор – 1 шт.
- Инструкция по применению «Набор интродьюсера Lotus» - 1 шт.

3.1 Клапан аортальный транскатетерный Lotus Edge Valve System, предустановленный на систему доставки, 27 мм в составе:

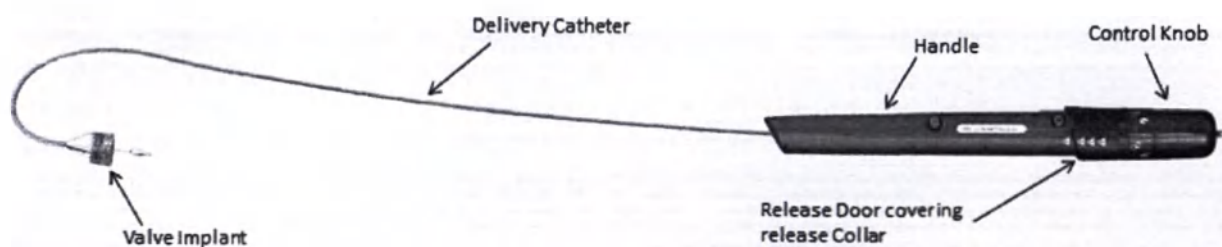
- Клапан аортальный Lotus Edge, размер 27 мм, предустановленный на систему доставки – 1 шт.
- Стиллет - 1 шт.
- Инструкция по применению «Клапан аортальный транскатетерный Lotus Edge Valve System, предустановленный на систему доставки» - 1 шт.

3.2 Набор интродьюсера Lotus в составе:

- Интродьюсер большой – 1 шт.
- Дилататор – 1 шт.
- Инструкция по применению «Набор интродьюсера Lotus» - 1 шт.

Клапан аортальный транскатетерный Lotus Edge является модификацией клапана Lotus.

Клапан аортальный транскатетерный Lotus Edge Valve System, предустановленный на систему доставки, состоит из предварительно загруженного, зафиксированного на стенте биологического протеза клапана, который доставляется к нативному фиброзному кольцу с помощью катетерной системы доставки для прогнозируемого и точного размещения клапана (**Рисунок 1**). Рентгеноконтрастные танталовые маркеры на пряжках и штырях механизма фиксации клапана обеспечивают возможность контролировать процедуру фиксации визуально с помощью рентгеноскопии. При необходимости после фиксации клапан можно открепить и повторно ввести в интродьюсер полностью или частично, чтобы изменить его положение перед окончательным отсоединением. Уплотнение Adaptive Seal, охватывающее плетеный каркас снаружи на нижнем вводимом конце, позволяет свести околососудистую регургитацию к минимуму. Оно представлено исключительно для наглядности и облегчения понимания.



Valve Implant
Delivery Catheter
Handle

Control Knob

Release Door covering release Collar

Протез клапана

Катетер системы доставки

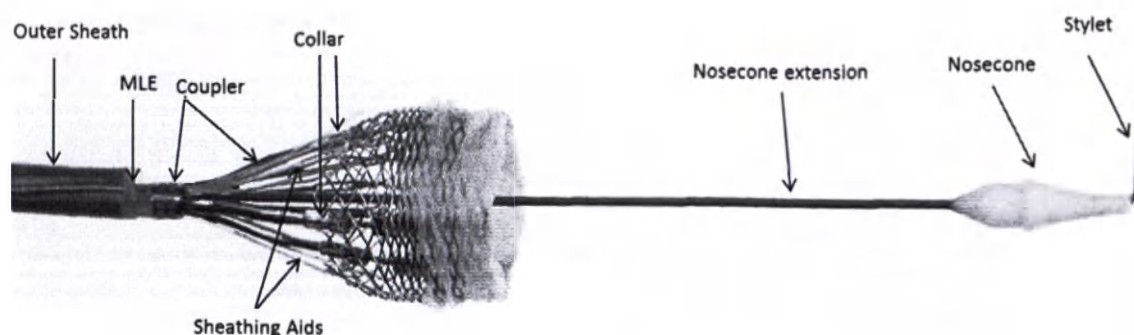
Рукоятка

Ручка управления

Заслонка, закрывающая муфту для отсоединения

Рисунок 1 - Клапан аортальный транскатетерный Lotus Edge Valve System, предустановленный на систему доставки

Клапан аортальный транскатетерный Lotus Edge Valve System, предустановленный на систему доставки, состоит из двух основных элементов: биологического протеза аортального клапана и катетерной системы доставки для введения и доставки протеза клапана (**Рисунки 2 и 3**).



Outer Sheath

MLE

Coupler

Collar

Sheathing Aids

Nosecone extension

Nosecone

Stylet

Наружный интродьюсер

Многосветная экструдированная трубка

Соединительное устройство

Муфта

Компоненты для введения в интродьюсер

Удлинительный стержень переднего конуса

Передний конус

Стилет

Рисунок 2 - Протез клапана и катетерная система доставки

Клапан аортальный изготавливается в трех вариантах исполнения различных размеров: 23 мм, 25 мм и 27 мм. Клапаны изделия Lotus Edge 23 мм, 25 мм и 27 мм имеют одинаковую конструкцию и отличаются только размером. С изделиями всех размеров используется одинаковая система доставки.

Система транскатетерного протезирования аортального клапана Lotus Edge Valve System представляет собой систему транскатетерной имплантации аортального клапана (ТИАК) нового поколения, которая позволяет имплантировать протез аортального клапана минимально инвазивным способом пациентам с симптоматическим, тяжелым аортальным стенозом, отнесенным к группе высокого риска для традиционного протезирования аортального клапана хирургическим способом. Изделие вводится чрескожно с помощью катетеризации бедренной артерии или восходящей аорты (прямой трансаортальный доступ) с использованием традиционных минимально инвазивных методик катетеризации.

Развертывание клапана выполняется в сокращающемся сердце, и при развертывании не требуется сверхчастая ЭС. Клапан начинает функционировать на раннем этапе процесса развертывания, обеспечивая стабилизацию гемодинамики.

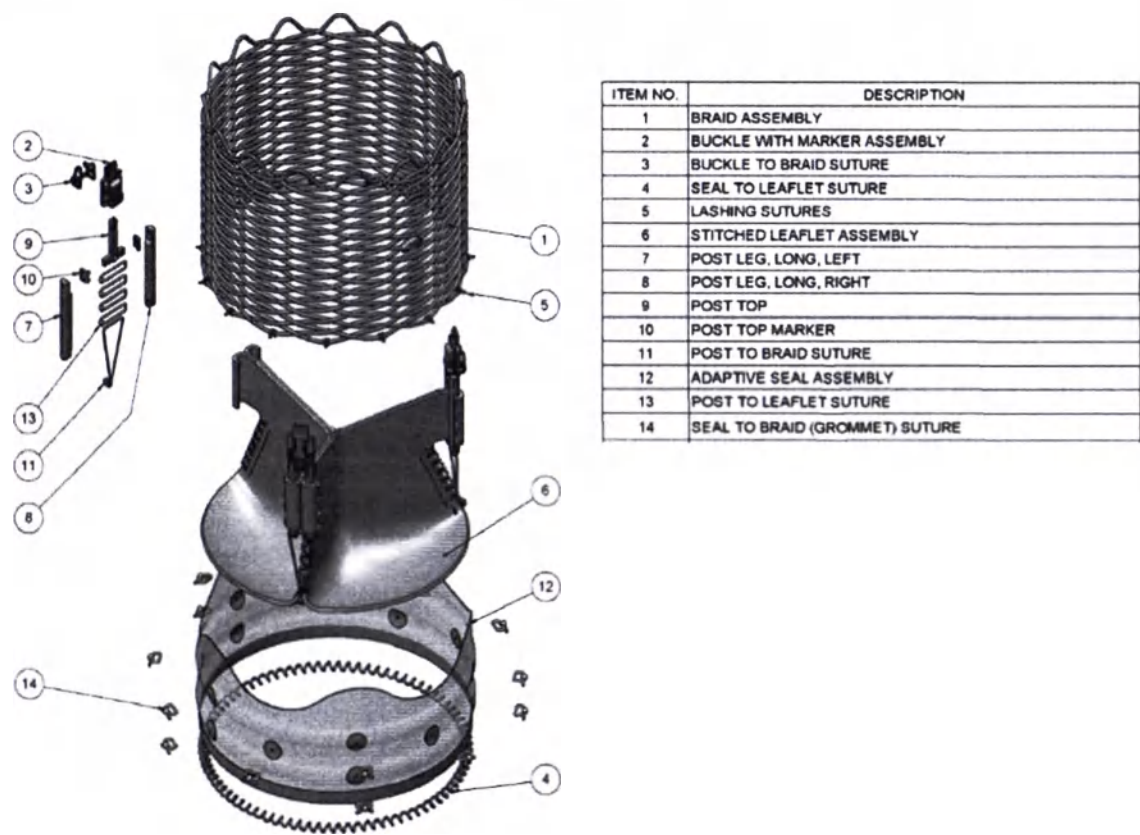
1.1 Основные функциональные элементы

1.1.1 Протез клапана

Клапаны аортальные транскатетерные Lotus Edge 23 мм, 25 мм и 27 мм имеют одинаковую конструкцию и отличаются только размером. Они состоят из трех тканевых створок клапана из бычьего перикарда, зафиксированных на плетеном нитиноловом каркасе (см. **Рисунок 3**). В изделиях всех размеров плетёный каркас клапана сокращается и расширяется в радиальном направлении во время доставки, а затем фиксируется в

нужном положении с помощью механизма фиксации из пряжки и штыря. Конструкция изделия такова, что радиальное сопротивление зафиксированного каркаса обеспечивает необходимое прилегание к нативным тканям, гарантируя надлежащее крепление и гемодинамические показатели. Наружное уплотнение из смеси полиуретана и поликарбоната (Adaptive Seal) предназначено для сведения к минимуму околоклапанной регургитации. На пряжках и штырях механизма фиксации расположены рентгеноконтрастные танталовые маркеры, которые обеспечивают возможность контролировать процедуру фиксации визуальнo с помощью рентгеноскопии. Маркер пряжки крепится к наружной поверхности пряжки обжимом, а маркеры штырей зажаты между вершиной и ножками штыря. Наличие маркеров не влияет на функционирование пряжек и штырей при фиксации/расцеплении. Подробное описание маркеров приведено в разделе «Механизм фиксации» далее.

Иллюстрация клапана представлена на **Рисунке 3**.



ITEM NO.
DESCRIPTION
BRAID ASSEMBLY
BUCKLE WITH MARKER ASSEMBLY
BUCKLE TO BRAID SUTURE

SEAL TO LEAFLET SUTURE

LASHING SUTURES
STITCHED LEAFLET ASSEMBLY
POST LEG, LONG, LEFT

ПУНКТ №
ОПИСАНИЕ
ПЛЕТЕНЫЙ КАРКАС В СБОРЕ
ПРЯЖКА С МАРКЕРОМ В СБОРЕ
НИТЬ ДЛЯ КРЕПЛЕНИЯ ПРЯЖКИ К
ПЛЕТЕНОМУ КАРКАСУ
НИТЬ ДЛЯ КРЕПЛЕНИЯ УПЛОТНЕНИЯ К
СТВОРКАМ
ОБВЯЗОЧНАЯ НИТЬ
СШИТЫЕ СТОРКИ В СБОРЕ
НОЖКА ШТЫРЯ, ДЛИННАЯ, ЛЕВАЯ

POST LEG, LONG, RIGHT
 POST TOP
 POST TOP MARKER
 POST TO BRAID SUTURE

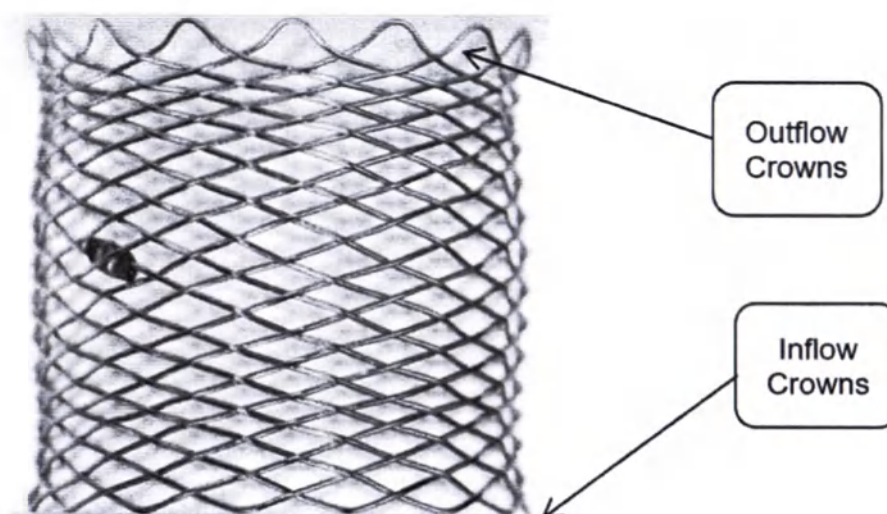
ADAPTIVE SEAL ASSEMBLY
 POST TO LEAFLET SUTURE
 SEAL TO BRAID (GROMMET) SUTURE

НОЖКА ШТЫРЯ, ДЛИННАЯ, ПРАВАЯ
 ВЕРШИНА ШТЫРЯ
 МАРКЕР ВЕРШИНЫ ШТЫРЯ
 НИТЬ ДЛЯ КРЕПЛЕНИЯ ШТЫРЯ К
 ПЛЕТЕНОМУ КАРКАСУ
 УПЛОТНЕНИЕ ADAPTIVE SEAL В СБОРЕ
 НИТЬ ДЛЯ КРЕПЛЕНИЯ ШТЫРЯ К СТВОРКЕ
 НИТЬ ДЛЯ КРЕПЛЕНИЯ УПЛОТНЕНИЯ К
 ПЛЕТЕНОМУ КАРКАСУ (ПРОХОДНАЯ
 ВТУЛКА)

Рисунок 3 - Клапан в сборе (иллюстрация)

Каркас

Каркас клапана представляет собой плетеную конструкцию из одного сегмента нитиноловой проволоки, концы которой соединяются в центральной части обжимной танталовой трубкой, которая также служит рентгеноконтрастным маркером на протезе (Рисунок 4). В процессе плетения в 15 местах на вводном и выводном концах каркаса формируются изгибы проволоки, так называемые «коронки». На каждом конце каркаса имеется по 15 «коронков».

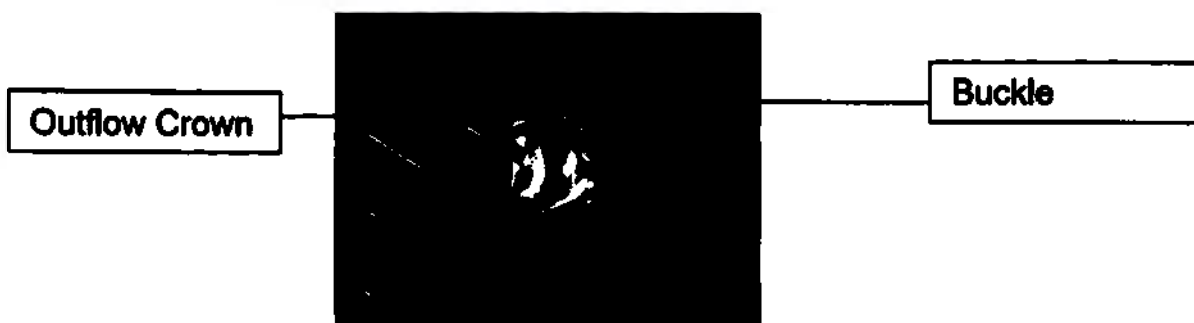


Outflow Crowns
 Inflow Crowns

Выводные коронки
 Вводные коронки

Рисунок 4 - Нитиноловый плетеный каркас с обжимной танталовой трубкой

Три пряжки, входящие в состав механизма фиксации, пришиваются к местам пересечения проволоки плетеного каркаса под тремя выводными коронками (по окружности через 120 градусов) согласно изображению на Рисунке 5. Компоненты для введения в интродьюсер (на системе доставки) взаимодействуют с остальными 12 коронками, но не прикрепляются к ним физически. Подробное описание данного взаимодействия приводится далее в разделе «Внутренний катетер».



Outflow Crown
Buckle

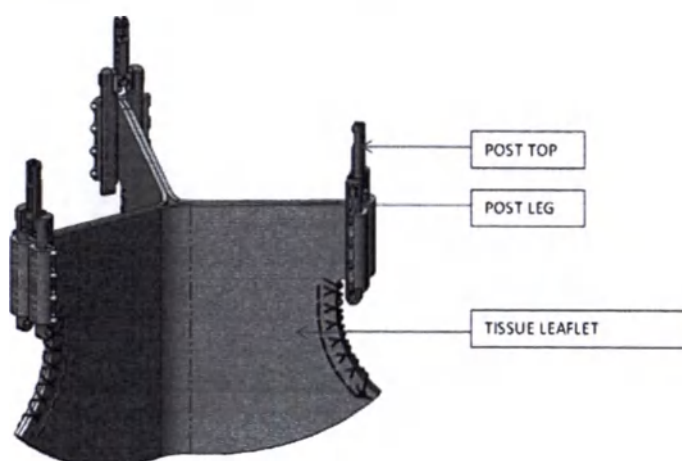
Выводная коронка
Пряжка

Рисунок 5 - Крепление пряжки к плетеному каркасу (вид снаружи каркаса, одинаково для всех трех пряжек).

Плетеный каркас клапана сокращается и расширяется в радиальном направлении во время доставки, а затем фиксируется в расширенном положении с помощью механизма фиксации.

Тканевые створки

Тканевые створки клапана вырезаются из фиксированного глутаральдегидом бычьего перикарда и сшиваются вместе (**Рисунок 6**), а затем пришиваются к ножкам штырей механизма фиксации клапана.



POST TOP
POST LEG
TISSUE LEAFLET

ВЕРШИНА ШТЫРЯ
НОЖКА ШТЫРЯ
ТКАНЕВАЯ СТОВРКА

Рисунок 6 - Створки с ножками штырей в сборе

Уплотнение

Уплотнение Adaptive Seal охватывает плетеный каркас снаружи на нижнем вводимом конце. Функция уплотнения заключается в том, чтобы минимизировать околосекаторную регургитацию, подстраиваясь под неровности нативного фиброзного кольца. У основания уплотнения расположена тканая полоска для пришивания уплотнения к тканевым створкам и вводимому краю каркаса клапана. В тканой полоске и

полиэфирной ткани (проходных втулок) предусмотрены вырезанные лазером отверстия для облегчения пришивания уплотнения к створкам и каркасу клапана (**Рисунки 7 и 8**).

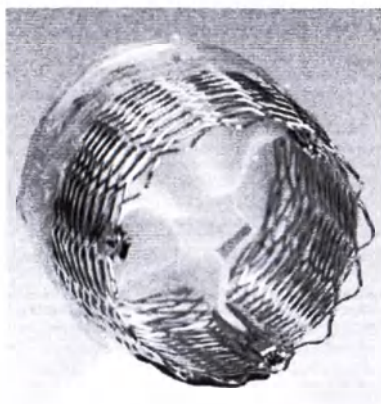


Рисунок 7 - Клапан: створки в открытом положении

Нанесенное напылением покрытие из уретана на поликарбонатной основе создает слои уплотнения, в которые заделаны тканая полоска и проходные втулки для пришивания уплотнения к каркасу клапана, как показано на нижеприведенном **Рисунке 8**.

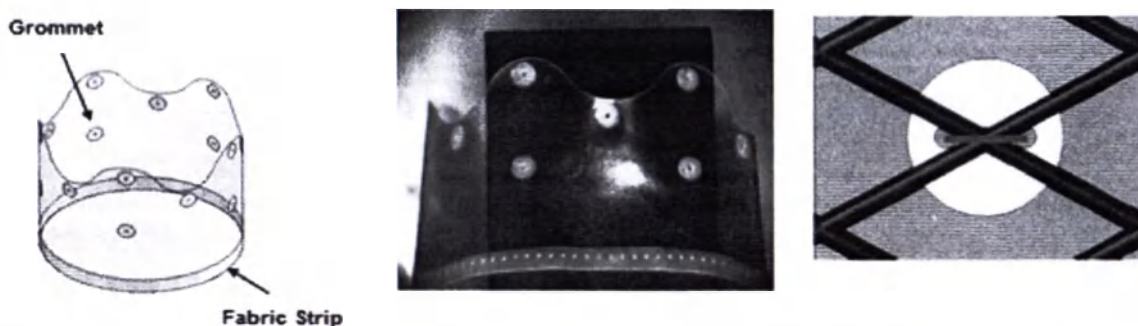
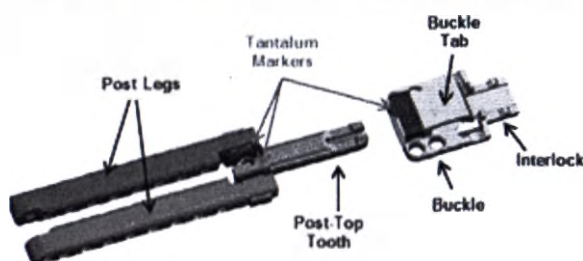


Рисунок 8 - Иллюстрация (слева) и фотография (в центре) уплотнения Adaptive Seal; проходная втулка (справа)

Механизм фиксации

Механизм фиксации обеспечивает точное позиционирование клапана в фиброзном кольце, а также возможность его смещения перед подтверждением оптимального положения. Каждый узел механизма фиксации состоит из четырех нитиноловых компонентов: двух ножек штыря, вершины штыря и пряжки (слева на **Рисунке 9**). Три узла механизма фиксации крепятся к плетеному каркасу по окружности под углом 120 градусов (**Рисунок 6**). Механизм фиксации и расцепления управляется взаимодействием вершины штыря с пряжкой. В фиксированном положении зубец вершины штыря полностью вставлен в выступ на пряжке (справа на **Рисунке 9**).



Post Legs
Tantalum Markers
Buckle Tab
Post-Top Tooth
Buckle
Interlock

Ножки штыря
Танталовые маркеры
Выступ пряжки
Зубец вершины штыря
Пряжка
Сцепление



Buckle marker
 Post Top Marker

Buckle marker
Post Top Marker

Маркер пряжки
Маркер вершины штыря

Рисунок 9 - Пряжка и штыри механизма фиксации клапана аортального транскатетерного Lotus Edge с указанием положения танталовых маркеров

Две ножки штыря каждого узла механизма фиксации соединены вершиной штыря, образуя деталь в форме вилки. Комиссура ткани створок зажимается между двумя ножками штыря, которые сшиваются вместе (Рисунок 6). В каждом узле механизма фиксации через концы левой и правой ножек штыря продета нить для крепления штыря к плетеному каркасу, ведущая к вводу краю каркаса клапана (Рисунок 10). При фиксации нить для крепления штыря к плетеному каркасу стягивает вводной конец плетеного каркаса клапана с пряжкой. Пряжка пришивается к выводному концу плетеного каркаса, закрепляя вершину штыря в фиксированной конфигурации. Пряжка также обеспечивает точку крепления для системы доставки (подробное описание приведено в разделе «Система доставки»).

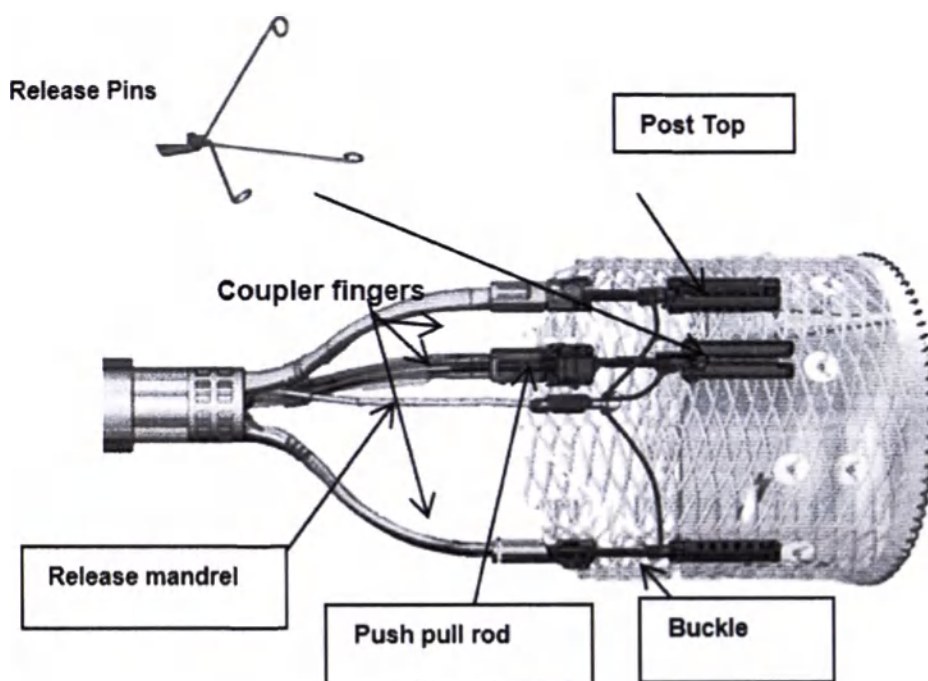


BRAID UNLOCKED
BRAID LOCKED
POST TO BRAID SUTURE PATTERN

ПЛЕТЕННЫЙ КАРКАС НЕ ЗАФИКСИРОВАН
 ПЛЕТЕННЫЙ КАРКАС ЗАФИКСИРОВАН
 СХЕМА КРЕПЛЕНИЯ ШТЫРЯ К ПЛЕТЕНОМУ
 КАРКАСУ

Рисунок 10 - На зафиксированный плетеный каркас (слева); зафиксированный плетеный каркас (в центре); нить для крепления штыря к плетеному каркасу (справа)

Тяга управления от контроллера проходит через катетер, под пальцами соединительного устройства, а затем вводится под выступ пряжки и в вершину штыря, где она удерживается с помощью штифта для отсоединения (Рисунки 9, 11). При фиксации под действием тяги управления вершина штыря входит в пряжку за выступ пряжки, что приводит к зацеплению зубца вершины штыря за выступ пряжки и фиксации вершины штыря в пряжке.

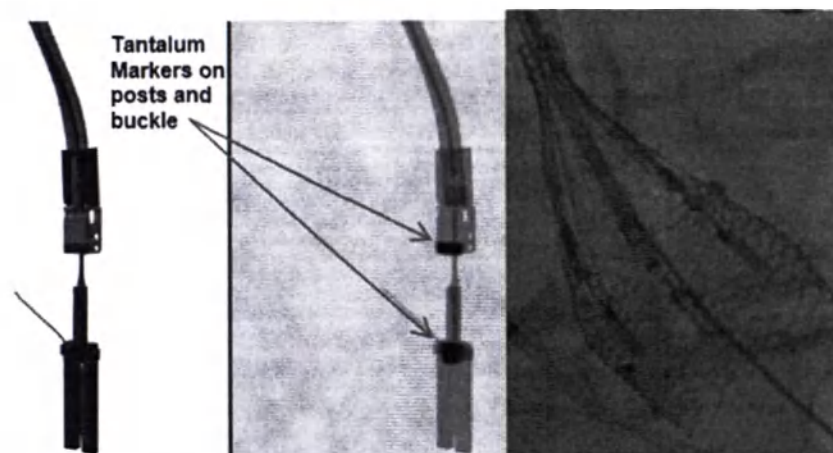


Release Pins
Coupler fingers
Post Top
Release mandrel
Push pull rod
Buckle

Штифты для отсоединения
Пальцы соединительного устройства
Вершина штыря
Мандрен для отсоединения
Тяга управления
Пряжка

Рисунок 11 - Дистальный конец катетера системы доставки и клапан

Штифт для отсоединения (вставляется в отверстие на конце вершины штыря) прикрепляет вершину штыря к тяге управления, что позволяет выполнять фиксацию и расцепление клапана, а также отсоединять его от системы доставки (Рисунок 11). Рентгеноконтрастные танталовые маркеры на пряжках и штырях механизма фиксации обеспечивают возможность контролировать процедуру фиксации визуально с помощью рентгеноскопии, см. нижеприведенный Рисунок 12.



Tantalum Markers on posts and buckle

Танталовые маркеры на штырях и пряжке

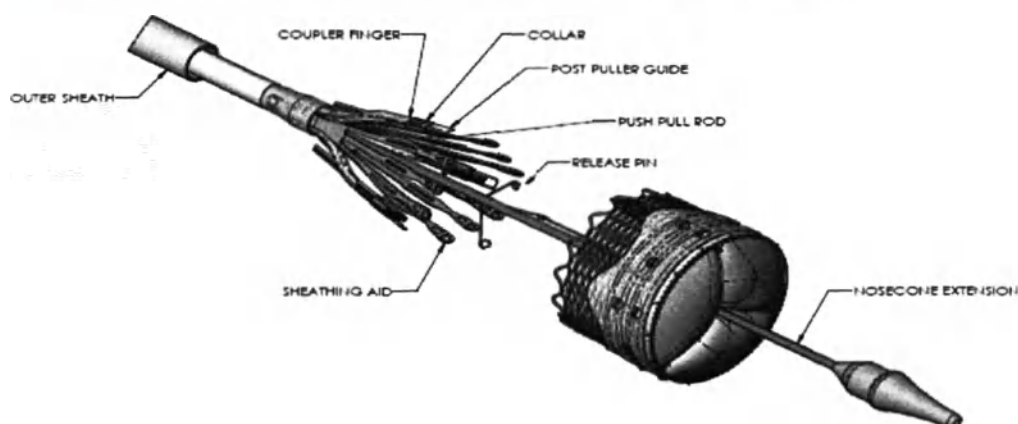
Рисунок 12 - Рентгеновское изображение с маркерами на клапане

1.1.2 Система доставки

Катетер системы доставки Lotus Edge Valve System состоит из трех основных узлов:

- Наружный катетер в сборе (также называется наружным интродьюсером)
- Внутренний катетер в сборе, который состоит из следующих компонентов:
 - Многопросветная экструдированная трубка с компонентами системы доставки, которые взаимодействуют с протезом клапана, включая тяги управления, мандрен для отсоединения, передний конус/удлинительный стержень переднего конуса и пальцы соединительного устройства, направитель, муфты и компоненты для введения в интродьюсер.
 - Узел фиксации системы доставки
- Контроллер в сборе (также называется рукояткой системы доставки), который используется для управления позиционированием и отсоединением клапана.

Внутренний и наружный катетеры в сборе, клапан и принцип их взаимодействия показаны на **Рисунках 13** (схематическое изображение и фотография) и **11** выше. Описание отдельных компонентов системы доставки приводится далее.



*OUTHER SHEATH
COUPLER FINGER
COLLAR*

*НАРУЖНЫЙ ИНТРОДЬЮСЕР
ПАЛЕЦ СОЕДИНИТЕЛЬНОГО УСТРОЙСТВА
МУФТА*

POST PULLER GUIDE

PUSH PULL ROD

RELEASE PIN

SHEATHING AID

NOSECONE EXTENSION

НАПРАВИТЕЛЬ СЪЕМНИКА ШТЫРЯ

ТЯГА УПРАВЛЕНИЯ

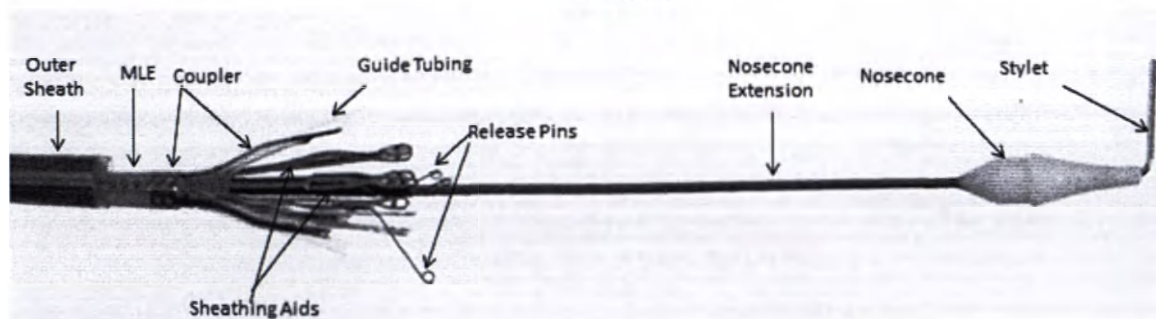
ШТИФТ ДЛЯ ОТСОЕДИНЕНИЯ

КОМПОНЕНТ ДЛЯ ВВЕДЕНИЯ В

ИНТРОДЬЮСЕР

УДЛИНИТЕЛЬНЫЙ СТЕРЖЕНЬ ПЕРЕДНЕГО

КОНУСА



Outer sheath

MLE

Coupler

Guide Tubing

Release Pins

Sheathing Aids

Nosecone Extension

Nosecone

Stylet

Наружный интродьюсер

Многопросветная экструдированная трубка

Соединительное устройство

Направляющая трубка

Штифты для отсоединения

Компоненты для введения в интродьюсер

Удлинительный стержень переднего конуса

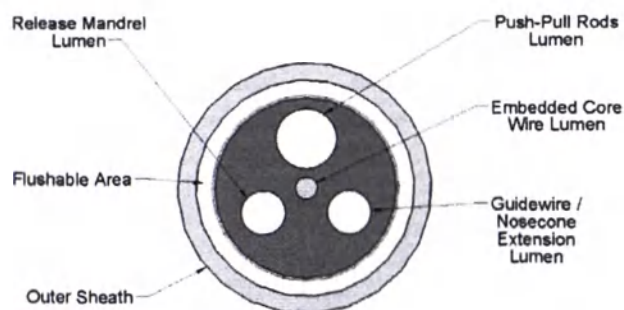
Передний конус

Стилет

Рисунок 13 - Внутренний и наружный катетеры и клапан системы Lotus Edge Valve System

Наружный катетер в сборе (наружный интродьюсер)

Наружный интродьюсер (изображен на **Рисунках 13 и 14** в поперечном разрезе), в который вводится и из которого извлекается имплантат при доставке, обеспечивает прочность и гибкость, необходимые для прохождения через сосуды. На наружный интродьюсер, многопросветную экструдированную трубку и передний конус нанесено одинаковое гидрофильное покрытие, которое активируется при контакте с жидкостью (физиологическим раствором/кровью) и повышает смазываемость поверхности, облегчая процесс введения и доставки устройства. При введении в интродьюсер наружный интродьюсер смещается в дистальном направлении поверх внутреннего катетера и клапана и надевается на клапан. Это позволяет ввести изделие через интродьюсер или аналогичное устройство. Когда изделие вводится в фиброзное кольцо аорты, наружный интродьюсер смещается обратно в проксимальном направлении, после чего можно приступить к фиксации клапана. При подготовке изделия просвет между наружным и внутренним катетерами промывается физиологическим раствором.



Release Mandrel Lumen

Flushable Area

Outer Sheath

Push-Pull Rods Lumen

Embedded Core Wire Lumen

Guidewire/ Nosecone Extension Lumen

Просвет мандрена для отсоединения

Зона промывки

Наружный интродьюсер

Просвет для тяг управления

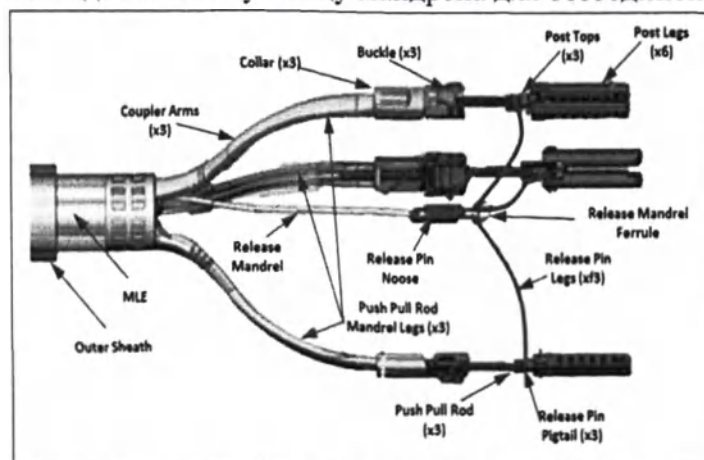
Просвет для заделанного сердечника проводника

Просвет для проводника/удлинительного стержня переднего конуса

Рисунок 14 - Наружный и внутренний катетеры системы Lotus Edge Valve System (поперечный разрез)

Внутренний катетер в сборе

В состав внутреннего катетера в сборе входит многопросветный катетер, в котором располагаются тяги управления, штифт для отсоединения в сборе (мандрен для отсоединения и штифт для отсоединения, показанные на **Рисунках 11 и 15**), заделанный сердечник проводника для придания большей структурной жесткости и просвет проводника (**Рисунок 14**). Эти просветы называются «смачиваемыми каналами», поскольку в них попадает химический раствор, используемый для стерилизации имплантата. Компоненты внутреннего катетера взаимодействуют с имплантатом при введении в интродьюсер и извлечении из него, фиксации и расцеплении. Тяги управления проходят от контроллера к дистальному концу и используются для фиксации, расцепления и отсоединения имплантата во время процедуры (**Рисунки 13 и 15**). Мандрен для отсоединения проходит от контроллера к дистальному концу и используется для отсоединения имплантата во время процедуры (см. **Рисунки 13 и 15**). Штифты для отсоединения крепятся к дистальному концу мандрена для отсоединения.



Примечание: Для наглядности тканевые створки не показаны.

Outer sheath

MLE

Coupler Arms (x3)

Collar (x3)

Buckle (x3)

Post Tops (x3)

Post Legs (x6)

Release Mandrel

Release Pin Noose

Push Pull Rod Mandrel Legs (x3)

Release Pin Legs (x3)

Release Mandrel Ferrule

Push Pull Rod (x3)

Release Pin Pigtail (x3)

Наружный интродьюсер

Многопросветная экструдированная трубка

Стержни соединительного устройства (3 шт.)

Муфта (3 шт.)

Пряжка (3 шт.)

Вершины штырей (3 шт.)

Ножки штырей (6 шт.)

Мандрен для отсоединения

Петля штифта для отсоединения

Ножки мандрена тяги управления (3 шт.)

Ножки штифта для отсоединения (3 шт.)

Манжета мандрена для отсоединения

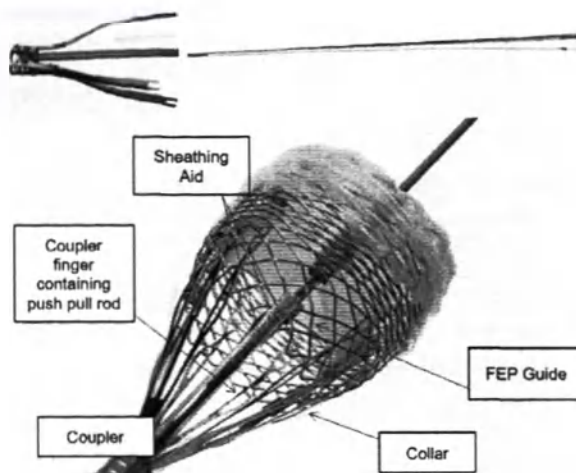
Тяга управления (3 шт.)

Завиток штифта для отсоединения (3 шт.)

Рисунок 15 - Механизм фиксации и отсоединения (дистальный конец катетера системы доставки и металлические компоненты клапана)

На дистальном конце многопросветного катетера системы Lotus Edge Valve System располагается передний конус, обжатый вокруг удлинительного стержня переднего конуса, который прикреплен к открытому просвету проводника внутреннего катетера (см. **Рисунок 13** выше). Передний конус видим при рентгеноскопии и обеспечивает плавный переход между проводником и катетером при доставке, а также атравматический кончик при проведении процедуры. Передний конус Lotus Edge Valve System имеет то же гидрофильное покрытие, что и многопросветный катетер.

Соединительное устройство прикреплено к дистальному концу многопросветного катетера без возможности отсоединения как показано на нижеприведенном **Рисунке 16**. Как показано на **Рисунке 15**, три пальца (стержня) соединительного устройства входят в три пряжки на каркасе клапана, а муфта охватывает это соединение. Гибкий «направитель» из ФЭП (фторированного этилен-пропилена) крепится к каждому пальцу соединительного устройства и облегчает процесс выравнивания тяг управления и введения клапана в интродьюсер (см. **Рисунок 16**). Три тяги управления, размещенные в многопросветном катетере, проходят через три пальца соединительного устройства, направляющую трубку из ФЭП и муфты (см. изображения отдельных компонентов на **Рисунках 16, 17 и 18** ниже).



Sheathing Aid

Coupler finger containing push pull rod

Coupler

Collar

FEP Guide

Компонент для введения в интродьюсер

Палец соединительного устройства с тягой управления

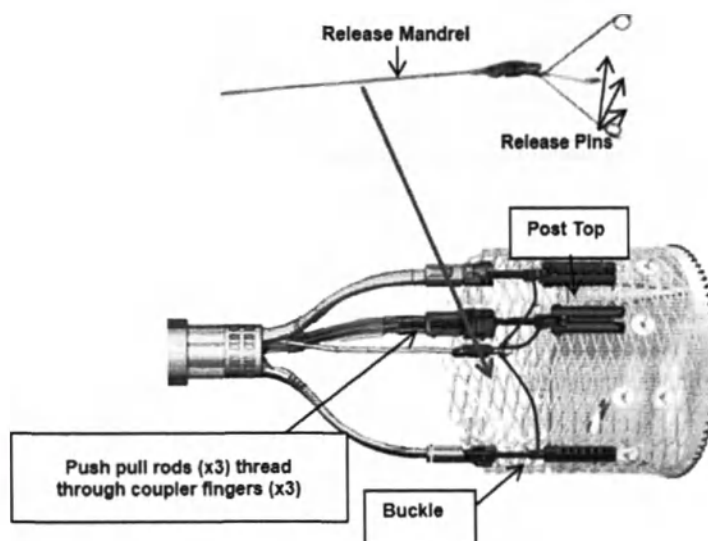
Соединительное устройство

Муфта

Направитель из ФЭП

Рисунок 16 - Соединительное устройство (сверху слева); тяга управления (сверху справа); взаимодействие катетера с клапаном (снизу)

Затем тяги проходят через пряжку и вставляются в вершину штыря (Рисунки 15 и 17). Концы штифтов для отсоединения (Рисунок 17) проходят через вершину штыря и тягу управления в сборе, соединяя их. Тяга управления и вершина штыря (по три узла в каждом изделии) соединяются штифтом для отсоединения (который продевается через вершину штыря и тягу управления, а затем обратно вокруг вершины штыря) и двигаются как единое целое до извлечения штифта для отсоединения. Когда штифты для отсоединения установлены, движение тяг управления, направленное на удлинение и укорачивание клапана при фиксации и развертывании, контролируется с помощью контроллера. При отсоединении штифты для отсоединения извлекаются из вершин штырей, и тяги управления продолжают двигаться по направлению к контроллеру, приводя к зацеплению муфты и отсоединению системы доставки от имплантата.



Release Mandrel

Release Pins

Post Top

Push pull rods (x3) thread through coupler fingers (x3)

Buckle

Мандрен для отсоединения

Штифты для отсоединения

Вершина штыря

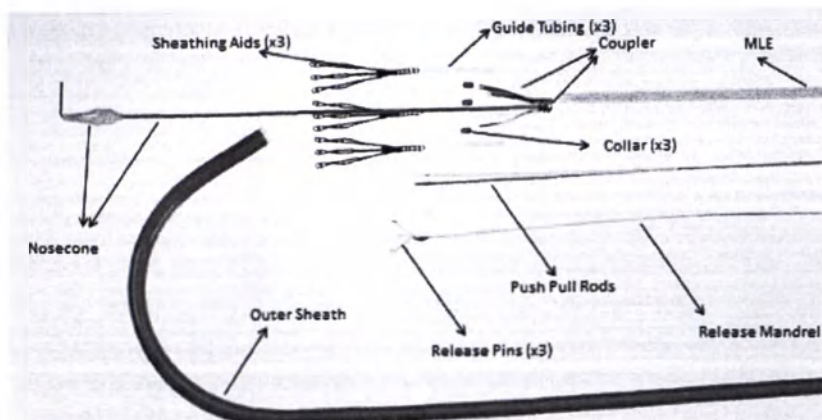
Тяги управления (3 шт.) проходят через пальцы соединительного устройства (3 шт.)

Пряжка

Рисунок 17 - Мандрен для отсоединения в сборе (сверху: мандрен для отсоединения и штифты для отсоединения; снизу: соединение вершины штыря с штифтом для отсоединения)

Штифты для отсоединения крепятся к мандрену для отсоединения, который также располагается в многопросветном катетере. Функция мандрена для отсоединения заключается в обеспечении контролируемого открепления штифта для отсоединения от вершин штырей, что приводит к отсоединению клапана от системы доставки.

Для облегчения повторного введения каркаса клапана в наружный катетер при изменении положения или повторном захвате, то есть, при повторном введении в интродьюсер, к многопросветному катетеру прикреплены несъемные «компоненты для введения в интродьюсер». Каждый из этих трех компонентов для введения в интродьюсер (показаны на **Рисунках 13, 16 и 18**) оснащен тремя «лепестками», которые продеваются через плетеный каркас без крепления к нему. Компоненты для введения в интродьюсер зацепляются за каркас клапана и действуют в качестве воронки для введения каркаса в наружный интродьюсер.



Sheathing Aids (x3)

Guide Tubing (x3)

Coupler

MLE

Collar (x3)

Nosecone

Outer Sheath

Release Pins (x3)

Push Pull Rods

Release Mandrel

Компоненты для введения в интродьюсер (3 шт.)

Направляющая трубка (3 шт.)

Соединительное устройство

Многосветная экструдированная трубка

Муфта (3 шт.)

Передний конус

Наружный интродьюсер

Штифты для отсоединения (3 шт.)

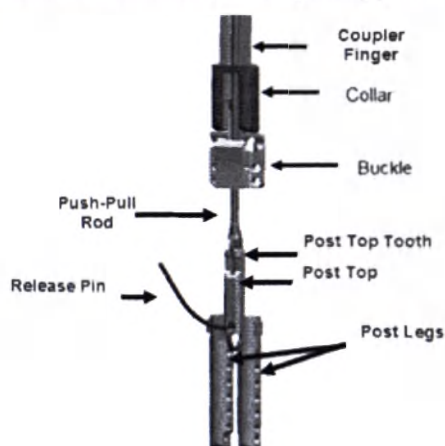
Тяги управления

Мандрен для отсоединения

Рисунок 18 - Отдельные компоненты системы доставки Lotus Edge Valve System

Узел фиксации системы доставки

Компоненты узла фиксации системы доставки включают соединительное устройство, муфту, муфту, тягу управления и штифты для отсоединения (Рисунки 17 и 19, слева). Тяги управления и вершины штырей соединяются штифтами для отсоединения и двигаются как единое целое до извлечения штифтов для отсоединения. Когда штифты для отсоединения установлены, движение тяг управления, направленное на фиксацию и развертывание клапана, контролируется с помощью контроллера.



Push-Pull Rod

Release Pin

Coupler Finger

Тяга управления

Штифт для отсоединения

Палец соединительного устройства

Collar
Buckle
Post Top Tooth
Post Top
Post Legs
Buckle marker
Post Top Marker

Муфта
Пряжка
Зубец вершины штыря
Вершина штыря
Ножки штыря
Маркер пряжки
Маркер вершины штыря

Рисунок 19 - Взаимодействие узла механизма фиксации с системой доставки; в незафиксированном (слева) и зафиксированном (справа) положении

Контроллер в сборе

Контроллер (рукоятка изделия) с элементами управления показан на **Рисунке 20**. На **Рисунке 21** показан контроллер в разрезе и выделены некоторые из основных компонентов.



Release Door
Control Knob
Flush Ports (with Luer caps which are removed before use)
Guidewire port

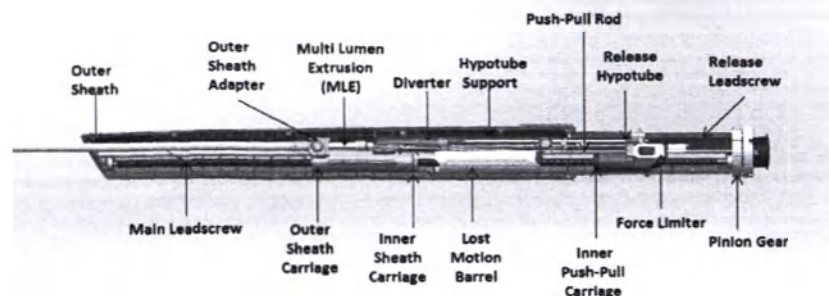
Заслонка
Ручка управления
Промывочные порты (с колпачками Люэра, которые снимаются перед использованием)
Отверстие для проводника



Release Ring

Кольцо для отсоединения

Рисунок 20 - В зафиксированном положении (сверху); заслонка сдвинута вперед - готовность к отсоединению клапана (снизу)



Outer Sheath

Outer Sheath Adapter

Multi Lumen Extrusion (MLE)

Diverter

Hypotube Support

Push-Pull Rod

Release Hypotube

Release Leadscrew

Main Leadscrew

Outer Sheath Carriage

Inner Sheath Carriage

Lost Motion Barrel

Inner Push-Pull Carriage

Force Limiter

Pinion Gear

Наружный интродьюсер

Адаптер наружного интродьюсера

Многопросветная экструдированная трубка

Дивертор

Опора гипотрубки

Тяга управления

Гипотрубка для отсоединения

Ходовой винт для отсоединения

Главный ходовой винт

Каретка наружного интродьюсера

Каретка внутреннего интродьюсера

Цилиндр мертвого хода

Внутренняя каретка тяги управления

Ограничитель усилия

Ведущая шестерня

Рисунок 20.1 - Контроллер в разрезе

Главным элементом управления, используемым для развертывания клапана, является ручка управления, расположенная на проксимальном конце контроллера. Этот орган управления выполняет две отдельные функции, связанные в контроллере механически. Первая функция заключается в введении в интродьюсер и извлечении из интродьюсера и обеспечивает возможность передвижения наружного интродьюсера относительно имплантата для его выведения и введения в интродьюсер.

Вторая функция заключается в управлении конфигурацией имплантата с помощью тяг управления. В конструкции контроллера эти функции связаны последовательной связью, что обеспечивает выполнение этапов введения в интродьюсер/фиксации в правильном порядке и завершение первого этапа перед переходом ко второму. При вращении ручки управления против часовой стрелки, то есть, на себя, поворот ходового винта в контроллере приводит к извлечению изделия из интродьюсера и его развертыванию в промежуточную конфигурацию, при которой клапан функционирует, но не закреплен. Продолжение вращения ручки управления приводит к укорачиванию и фиксации имплантата в окончательной, закрепленной конфигурации.

Контроллер также оснащен механизмом сцепления (ограничитель усилия, см. **Рисунок 20.1**), который ограничивает усилие, передаваемое на систему на этапах фиксации и введения в интродьюсер, и обеспечивает безопасное развертывание/извлечение клапана/системы доставки. Если в любой момент времени в ходе процедуры оператор обнаруживает необходимость скорректировать положение, процесс фиксации можно обратить, повернув ручку управления в обратном направлении (по часовой стрелке), чтобы открепить изделие. При продолжении вращения ручки управления в этом направлении имплантат возвращается в наружный интродьюсер.

После достижения нужного положения и успешной фиксации протеза клапана (с подтверждением с помощью рентгеноскопии или эхокардиографии при необходимости) систему доставки можно отсоединить окончательно. Для отсоединения клапана заслонка передвигается вперед (в направлении пациента), что приводит к зацеплению муфты для отсоединения, как показано на **Рисунке 20**. Муфта для отсоединения поворачивается по часовой стрелке (от себя) до тех пор, пока штифт для отсоединения в сборе не начнет двигаться, выходя из клапана. Вращение продолжается до тех пор, пока первые черточки (знак паузы) на контроллере не будут совмещены с муфтой для отсоединения. Перед продолжением вращения муфты для отсоединения в том же направлении (по часовой стрелке) оператор должен убедиться в том, что клапан функционирует надлежащим образом. После отсоединения трех пальцев соединительного устройства от клапана оператор продолжает вращение муфты для отсоединения до упора, после чего второй ряд черточек на контроллере должен быть совмещен с муфтой для отсоединения. Клапан отсоединен от системы доставки. На последнем этапе развертывания ручка управления снова поворачивается по часовой стрелке. При этом наружный интродьюсер снова продвигается вперед, захватывая соединительное устройство с пальцами, а передний конус снова устанавливается на дистальный конец наружного интродьюсера, после чего система доставки может быть извлечена из тела пациента.

1.1.3 Стиллет

В комплекте с клапаном аортальным транскатетерным Lotus Edge, предустановленным на систему доставки, поставляется стилет диаметром 0,035". Стиллет представляет собой Г-образный сегмент проволоки из нержавеющей стали, который используется для сохранения просвета катетера для проводника при подготовке изделия и введении в интродьюсер. Он не контактирует с пациентом.

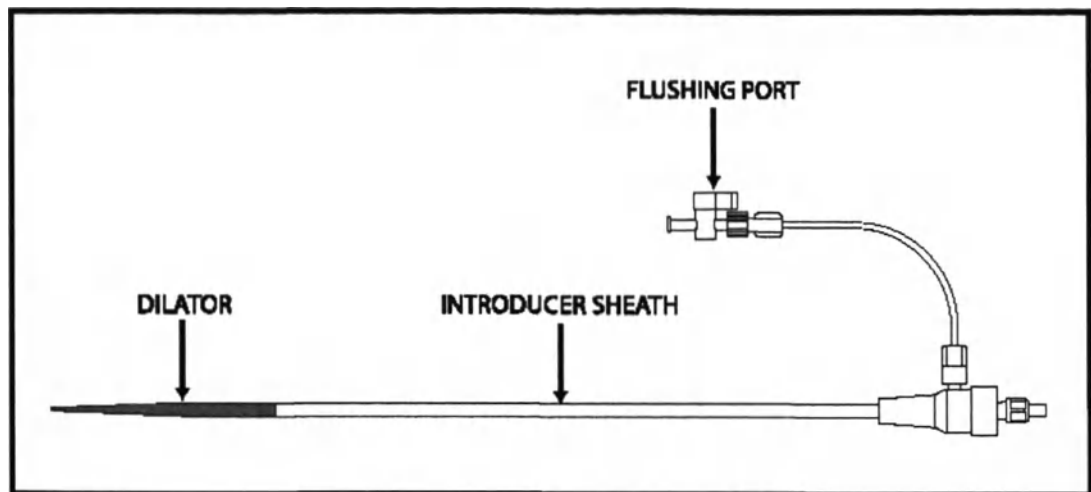
1.1.4 Набор интродьюсера Lotus

Набор интродьюсера Lotus поставляется в составе:

- Интродьюсер малый/большой – 1 шт.
- Дилататор – 1 шт.
- Инструкция по применению «Набор интродьюсера Lotus» - 1 шт

Интродьюсеры Lotus представляют собой интродьюсеры, использующиеся для проведения через катетеры медицинских изделий в сосудистую систему, и разработаны для использования с клапаном Lotus и Lotus Edge. Интродьюсеры Lotus представляют собой стерильные изделия одноразового применения, предназначенные для чрескожного ввода катетеров к бедренной артерии для проведения через катетеры изделий в

сосудистую систему. Интродьюсеры Lotus вводятся в бедренную артерию с помощью традиционного малоинвазивного метода катетеризации. Интродьюсер имеет гидрофильное покрытие, которое при активации повышает смазываемость поверхности и облегчает доставку.



FLUSHING PORT
DILATOR
INTRODUCER SHEATH

ПРОМЫВОЧНЫЙ ПОРТ
ДИЛАТАТОР
ИНТРОДЬЮСЕР

Рисунок 21 - Интродьюсер Lotus и дилататор

1.1.5 Вспомогательные изделия

Согласно инструкции по применению, с клапаном аортальным транскатетерным Lotus Edge Valve System, предустановленным на систему доставки, рекомендуется использовать следующие вспомогательные изделия, зарегистрированные в установленном порядке в Российской Федерации:

Изделие	Количество
Изделия и принадлежности, необходимые для вальвулопластики (баллоны, проводник, интродьюсер, устройство для раздувания)	По 1 шт.
Интродьюсер Для трансфemorального доступа: Набор интродьюсера Lotus (Интродьюсер большой) Для трансаортального доступа: Интродьюсер минимум 22 F ($\geq 7,33$ мм)	1
Проводник Проводник Safari или проводник высокой прочности 0,035 дюйма (0,89 мм) длиной минимум 275 см	1
Промывная чаша объемом 1,0 л или более	2
Чаша 500 мл	2
Контейнер для химических отходов объемом 2,0 л или более	1
1,0 л 0,9% стерильного физиологического раствора	3
Шприц 30 мл	2
Мешок для отходов	1
Таймер	1

2. ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

2.1 Клапан аортальный транскатетерный Lotus Edge Valve System, предустановленный на систему доставки

Клапан аортальный транскатетерный Lotus Edge Valve System, предустановленный на систему доставки, предназначен для улучшения функционирования аортального клапана у пациентов с симптоматическим тяжелым кальцинированным аортальным стенозом (при площади аортального клапана [ПАК] $< 1,0 \text{ см}^2$ или индексе ПАК $< 0,6 \text{ см}^2/\text{м}^2$), если стандартное хирургическое протезирование клапана сопряжено с высоким риском.

2.2 Набор интродьюсера Lotus

Набор интродьюсера Lotus предназначен для подкожного бедренного доступа к сосудистой системе.

3. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

3.1 Клапан аортальный транскатетерный Lotus Edge Valve System, предустановленный на систему доставки

- Некальцинированное фиброзное кольцо аорты.
- Активная системная инфекция, сепсис или эндокардит.
- Диагностированная повышенная чувствительность к контрастным веществам, которая не может быть устранена медикаментозной подготовкой к операции, или диагностированная повышенная чувствительность к аспирину, тиенопиридинам, гепарину, никелю, титану, танталу, бычьим материалам или полиуретанам.
- Повышенная артериальная извитость или кальцификация, которые могут помешать безопасному введению интродьюсера

3.2 Набор интродьюсера Lotus

Повышенная извитость подвздошно-бедренных сосудов или кальцификация, которые могут помешать безопасному введению интродьюсера.

4. ВОЗМОЖНЫЕ ПОБОЧНЫЕ ЯВЛЕНИЯ

4.1 Клапан аортальный транскатетерный Lotus Edge Valve System, предустановленный на систему доставки

Нежелательные явления, потенциально связанные с транскатетерной имплантацией аортального клапана (включая стандартную катетеризацию сердца, БАВ и использование анестезии), а также дополнительные риски, связанные с использованием системы транскатетерного протезирования аортального клапана Lotus Edge Valve System, перечислены ниже.

- Нетипичные лабораторные показатели (включая анемию, электролиты, гемолиз и (или) гемолитическую анемию)
- Осложнения в месте доступа (в том числе артериовенозная (АВ) фистула, гематома или лимфатические проблемы)
- Аллергическая реакция (в том числе на медикаменты, анестезию, контрастные вещества или материалы для изделий, включая никель, титан, тантал, материалы из бычьей ткани или полиуретаны)
- Стенокардия

- Аритмия или новая травма проводящей системы (включая необходимость установки электрокардиостимулятора)
- Кровотечение или кровоизлияние (в результате которых возможно потребуется переливание или дополнительные процедуры)
- Остановка сердца
- Сердечная недостаточность / низкий сердечный выброс
- Острое нарушение мозгового кровообращения, инсульт, транзиторная ишемическая атака или инфаркт мозга, включая бессимптомные нейровизуальные данные
- Коронарная обструкция
- Летальный исход
- Смещение, миграция или эмболизация изделия
- Эмболы (пузырьки воздуха, кусочки ткани, тромб или частички материала изделия)
- Эндокардит
- Лихорадка или воспаление
- Сердечная недостаточность
- Нестабильность гемодинамики или шок
- Гипертония/гипотония
- Инфекция (местная и (или) общая)
- Недостаточность митрального клапана
- Инфаркт миокарда
- Повреждение миокарда или клапана (включая перфорацию или разрыв)
- Повреждение нерва или неврологические расстройства (включая энцефалопатию)
- Боль
- Перикардальный выпот или тампонада
- Периферическая ишемия или инфаркт
- Стойкая нетрудоспособность
- Плевральный выпот
- Отек легких
- Почечная недостаточность или отказ почек
- Дыхательная недостаточность или отказ почек
- Рестеноз (включая образование паннуса)
- Дисфункция, повреждение или недостаточность клапана
- Тромбоз клапана или изделия
- Клапанный стеноз или регургитация (центральная или приклапанная)
- Повреждение сосуда (спазм, травма, рассечение, перфорация, разрыв, псевдоаневризма или артериовенозный свищ)

В результате этих нежелательных явлений пациенту может потребоваться медицинское, чрескожное или хирургическое вмешательство, включая повторную операцию и замену клапана. Эти явления могут привести к фатальным результатам.

4.2 Набор интродьюсера Lotus

Ниже приведены возможные побочные эффекты (неполный список):

- воздушная эмболия;
- кровоизлияние;
- инфекция;
- повреждение места введения в сосуд;
- процедурный дискомфорт;

- тромбоз;
- тромбоз;
- травмирование тканей;
- перфорация или иссечение сосуда.

5. ПРЕДОСТЕРЕЖЕНИЯ

5.1 Клапан аортальный транскатетерный Lotus Edge Valve System, предустановленный на систему доставки

- Имплантацию клапана допускается выполнять только в учреждении с возможностью проведения операции на открытом сердце.
- Не пытайтесь имплантировать клапан пациенту, размер фиброзного кольца которого не соответствует данным Таблицы ниже. Несоответствие размера протеза анатомии пациента, миграция клапана или эмболизация могут привести к тяжелым осложнениям, необходимости дополнительных процедур или летальному исходу.

Таблица 1. Анатомическая информация системы Lotus Edge

		Трансфеморальный доступ	Трансаортальный доступ
Клапан	Аортальное кольцо	Диаметр бедренной артерии	Восходящая аорта
Размер	Диаметр	С набором интродьюсера Lotus	Расстояние от места доступа к базисной плоскости
23 мм	≥ 20 мм и ≤ 23 мм	$\geq 6,5$ мм	$\geq 6,0$ см
25 мм	≥ 23 мм и ≤ 25 мм		
27 мм	≥ 25 мм и ≤ 27 мм		

- Створки клапана необходимо постоянно смачивать и их запрещено подвергать воздействию любых растворов, за исключением раствора, в котором они поставляются, и стерильного физиологического раствора для промывки.
- Не выполняйте более одного цикла повторного введения в интродьюсер, так как это может привести к ухудшению гемодинамических показателей и (или) сокращению срока службы клапана.
- Во время процедуры не следует прилагать чрезмерное усилие при вращении ручки управления или кольца для отсоединения, так как это может привести к повреждению системы доставки.
- После отсоединения клапана не пытайтесь изменить его положение или извлечь имплантат с помощью системы доставки, так как это может негативно сказаться на гемодинамических показателях клапана и (или) привести к травмированию сосуда или миокарда.

5.2 Набор интродьюсера Lotus

- Использовать данное изделие могут только врачи, прошедшие обучение по проведению внутрисосудистых чрескожных процедур.
- После использования изделие и его упаковку необходимо утилизировать в соответствии с требованиями медицинского учреждения, администрации и (или) органов местного самоуправления.

6. МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ

6.1 Клапан аортальный транскатетерный Lotus Edge Valve System, предустановленный на систему доставки

6.1.1 Общие меры предосторожности

- Имплантация устройства осуществляется только врачами, прошедшими обучение работе с клапаном аортальным транскатетерным Lotus Edge Valve System, предустановленным на систему доставки.
- Стерильную упаковку клапана аортального транскатетерного Lotus Edge Valve System, предустановленного на систему доставки, необходимо осмотреть перед использованием. В случае нарушения целостности или стерильности упаковки изделие нельзя использовать.
- Используйте изделие только в том случае, если ЗЕЛЕНАЯ лампочка в окне АКТИВНОГО индикатора на индикаторе температуры, расположенном на лицевой стороне коробки, загорается каждые 4 секунды.
- Процедура промывания важна для удаления избытков глутаральдегида перед имплантацией клапана. Воздействие глутаральдегида при работе с емкостью для хранения клапана может вызвать раздражение кожи, глаз, носа и горла. Избегайте длительного или повторного воздействия паров. Обеспечьте соответствующую вентиляцию. При попадании на кожу немедленно промойте пораженный участок водой (минимум 15 минут). В случае попадания в глаза промывайте водой минимум 15 минут и немедленно обратитесь к врачу.
- Подготовьте изделие, следуя инструкциям («Подготовка изделия»), изложенным в разделе «ИНСТРУКЦИИ ПО ЭКСПЛУАТАЦИИ».
- Назначьте перипроцедуральную, антиагрегантную и (или) антикоагулянтную терапию по усмотрению врача в соответствии с местными стандартами медицинской помощи.

6.1.2 Меры предосторожности при имплантации

- Выполните баллонную аортальную вальвулопластику (БАВ) баллоном соответствующего размера перед доставкой клапана в аортальное кольцо по усмотрению врача, осуществляющего имплантацию.
- Частичное повторное введение в интродьюсер (и последующее выведение из интродьюсера) может выполняться неограниченное количество раз на любом этапе процедуры до выпуска клапана. Клапан можно полностью повторно ввести в интродьюсер (после нанесения маркеров) один раз на любом этапе процедуры до выпуска клапана. При необходимости второго полного введения в интродьюсер замените изделие.

6.1.2.1 Для трансаортального доступа:

- В ходе процедуры необходимо обеспечить нахождение интродьюсера на расстоянии 1–2 см ниже разреза аорты.
- При необходимости репозиции обеспечить нахождение кончика катетера дистальнее кончика интродьюсера.

6.1.3 Постимплантационные меры предосторожности

- Соблюдайте осторожность при удалении системы доставки. Установите передний конус в наконечник катетера перед извлечением через интродьюсер.

6.2 Набор интродьюсера Lotus

Перед использованием изделия необходимо помнить следующее:

1. Стерильную упаковку набора интродьюсера Lotus необходимо осмотреть перед использованием. В случае подозрения или нарушения целостности или стерильности упаковки, изделие нельзя использовать.
2. Все пациенты должны получать антиагрегантную и (или) антикоагулянтную терапию, соответствующую их состоянию, по усмотрению врача.
3. Изделие запрещается использовать, если маркировка неполная или неразборчивая.
4. Повторная стерилизация компонентов набора интродьюсера Lotus запрещена.
5. Не вставлять и не извлекать изделие при наличии сопротивления.
6. Не производить продвижение в отсутствии проводника. Это может привести к тяжелому повреждению сосуда.
7. При прокалывании, наложении швов или иссечении ткани рядом с набором интродьюсера Lotus необходимо соблюдать осторожность во избежание повреждения набора интродьюсера Lotus.

7. УСЛОВИЯ БЕЗОПАСНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

7.1 Клапан аортальный транскатетерный Lotus Edge Valve System, предустановленный на систему доставки

Содержимое поставляется СТЕРИЛЬНЫМ после обработки излучением. Клапанная часть изделия стерилизуется с помощью химического раствора. Не использовать, если индикатор температуры не загорается ЗЕЛЕНЫМ каждые 4 секунды в окне АКТИВНОГО индикатора. Не используйте при повреждении стерильного барьера или нарушении целостности стерилизационной емкости. При обнаружении повреждений необходимо связаться с представителем компании «Бостон Сайентифик».

Только для однократного применения. Не использовать, не обрабатывать и не стерилизовать повторно. Повторные эксплуатация, обработка или стерилизация могут нарушить конструктивную целостность изделия и (или) могут привести к выведению изделия из строя, что, в свою очередь, может нанести ущерб здоровью пациента, привести к болезни или смерти. Повторные эксплуатация, обработка или стерилизация могут также создать риск загрязнения изделия и (или) привести к инфицированию пациента или перекрестной инфекции, в частности, помимо прочего, к передаче инфекционного(-ых) заболевания(-й) от одного пациента другому. Загрязнение изделия может привести к нанесению вреда здоровью, болезни или смерти пациента.

После использования необходимо утилизировать изделие и упаковку в соответствии нормами учреждения здравоохранения, администрации и (или) органов местного самоуправления.

7.2 Набор интродьюсера Lotus

Набор интродьюсера Lotus предназначен только для однократного применения. НЕ ИСПОЛЬЗОВАТЬ ПОВТОРНО. Повторное использование, повторная обработка или повторная стерилизация могут нарушить структурную целостность изделия и (или) привести к выходу изделия из строя.

8. ИНФОРМАЦИЯ О БЕЗОПАСНОСТИ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ (МРТ)



Совместимо с МРТ

Внеклинические испытания показали, что клапан Lotus Edge является МРТ-совместимым (не представляет известных опасностей при определенных условиях). Пациента с этим изделием можно без риска сканировать в МРТ-системе, соблюдая следующие условия:

- Статическое магнитное поле 1,5 Тесла и 3,0 Тесла.
- Максимальный пространственный градиент магнитного поля составляет 9900 Гаусс/см (99 Т/м) или менее (статическое поле).
- Теоретически оцененный при использовании МРТ-системы максимальный усредненный для всего тела удельный коэффициент поглощения не более 2 Вт/кг (нормальный рабочий режим).

В условиях сканирования, определенных выше, ожидается, что клапан Lotus Edge будет производить максимальное повышение температуры менее чем:

1,5 °C (1,5 Тесла) — повышение температуры, связанное с РЧ, с повышением фоновой температуры примерно на 1,1 °C (1,5 Тесла) после 15 минут непрерывного сканирования.

1,0 °C (3 Тесла) — повышение температуры, связанное с РЧ, с повышением фоновой температуры примерно на 0,7 °C (3 Тесла) после 15 минут непрерывного сканирования.

Проверка условий сканирования проводилась в условиях статической жидкости, не имитирующих пульсирующий кровоток.

В доклинических испытаниях крупнейшее искажение изображения, вызванное изделием, примыкает на 10,4 мм к каркасу клапанной системы Lotus Edge при сканировании с последовательностью импульсов градиент-эхо и МР-системой мощностью 3 Тесла. Тестирование искажений проводилось с использованием последовательностей МРТ, рекомендованных в ASTM F2119-07.

9. КЛАССИФИКАЦИЯ МЕДИЦИНСКОГО ИЗДЕЛИЯ

Система транскатетерного протезирования аортального клапана Lotus Edge Valve System, описанная в настоящем комплекте проектной документации, относится к области действия Директивы по медицинским изделиям 93/42/ЕЭС/Регламента о медицинских изделиях 2017/745, поскольку ее назначение, предусмотренное производителем, включает использование на человеке для конкретной медицинской цели - протезирования анатомических структур, в соответствии со статьей 1(2)/статьей 2(1).

Система транскатетерного протезирования аортального клапана Lotus Edge Valve System является инвазивным, имплантируемым на долгий срок изделием, которое контактирует напрямую с сердцем и системой кровообращения. В составе имплантата используется нежизнеспособная ткань животного происхождения. Сама система относится к изделиям класса III в соответствии с Правилами 8 и 17 Приложения IX к Директиве по медицинским изделиям 93/42/ЕЭС/Правилами 8 и 18 Приложения VIII к Регламенту о медицинских изделиях 2017/745.

10. МАТЕРИАЛЫ

В таблицах ниже описаны материалы компонентов изделия, контактирующих с организмом пациента.

Таблица 2 - Информация о материалах компонентов - клапан

Название компонента	Материал	Вид контакта с организмом пациента (прямой/опосредованный)
Плетеный каркас	Нитиноловая проволока высокой степени чистоты Состав: Никель (CAS 7440-02-0) – 54,5-57% Кислород (CAS 7782-44-7) – макс. 0,011 % Водород (CAS 1333-74-0) – макс. 0,002 % Углерод (CAS 7440-44-0) – макс. 0,005 % Титан (CAS 7440-32-6) – 43-45,5%	Прямой
Обжимная трубка Маркер пряжки Маркер вершины штыря	Тантал	Прямой
Пряжка Ножка штыря (левая) Ножка штыря (правая) Вершина штыря	Нитинол высокой степени чистоты Состав: Никель (CAS 7440-02-0) – 54,5-57% Кислород (CAS 7782-44-7) – макс. 0,011 % Водород (CAS 1333-74-0) – макс. 0,002 % Углерод (CAS 7440-44-0) – макс. 0,005 % Титан (CAS 7440-32-6) – 43-45,5%	Прямой
Створка	Бычий перикард (из стран с незначительным уровнем риска по данным Всемирной организации по охране здоровья животных (OIE))	Прямой
Хлопковая нить 5-0, зеленая	Полиэстер без покрытия (CAS 25038-59-9), краситель зеленый (CAS 128-80-3) Производитель: Teleflex Medical	Прямой
Укрепленная волоконная нить 5-0, бело-синяя	Нить белая из сверхвысокомолекулярного полиэтилена (CAS 9002-88-4), краситель синий (CAS 147-14-8) Производитель: Teleflex Medical	Прямой
Укрепленная волоконная нить 4-0, белая Укрепленная волоконная нить 5-0, белая Укрепленная волоконная нить 3-0, белая	Нить белая из сверхвысокомолекулярного полиэтилена (CAS 9002-88-4) Производитель: Teleflex Medical	Прямой

Уплотнение Adaptive Seal	Раствор Chronoflex C55D, содержание сухого вещества 5% Раствор Chronoflex C80A, содержание сухого вещества 5% Раствор Chronoflex C80A, содержание сухого вещества 20%	Прямой
Проходная втулка и тканая полоса уплотнения Adaptive Seal	Полиэфир SEFAR 07-44/25, LG-CS0350	Прямой

Таблица 3 - Информация о материалах компонентов - система доставки

Название компонента	Материал	Вид контакта с организмом пациента (прямой/опосредованный)
Соединительное устройство	Нитинол высокой степени чистоты Состав: Никель (CAS 7440-02-0) – 54,5-57% Кислород (CAS 7782-44-7) – макс. 0,011 % Водород (CAS 1333-74-0) – макс. 0,002 % Углерод (CAS 7440-44-0) – макс. 0,005 % Титан (CAS 7440-32-6) – 43-45,5%	Прямой
Муфта Компонент для введения в интродьюсер	Сплав Elgiloy (ASTM F1058)	Прямой
Адаптер наружного интродьюсера Дивертор Корпус опоры	ULTEM 1000, класс VI по Фармакопее США	Опосредованный
Наружный интродьюсер	ФЭП (внутренняя подкладка), нержавеющая сталь 304V с кевларом/арамидом (оплетка), полиамид Pebax 7233 (наружная оболочка), полиамид Pebax 6333 (промежуточный слой), гидрофильное покрытие (PV01 22 г/л, PA05 10 г/л, K90 16 г/л, PR04, 60/30% IPA и 40/70% вода)	Прямой
Многосветная экструдированная трубка	Полиамид Pebax 72D, Pebax 40D, подкладка из ФЭП, сплав Elgiloy (ASTM F1058), гидрофильное покрытие (PV01 22 г/л, PA05 10 г/л, K90 16 г/л, PR04, 60/30% IPA и 40/70% вода)	Прямой
Муфта	Полиамид Pebax 72D	Опосредованный
Передний конус (с покрытием)	Полиамид Pebax 72D, Pebax 25D, 20% BaSO ₄ , нержавеющая сталь 304 с арамидом (оплетка), гидрофильное покрытие (PV01 22 г/л, PA05 10 г/л, K90 16 г/л, PR04, 60/30% IPA и 40/70% вода)	Прямой
О-образное кольцо	Силикон (CAS # 68083-19-2, CAS # 67923-19-7)	Опосредованный
Штифт для отсоединения в сборе	Нитинол высокой степени чистоты ASTM F2063-12, покрытие из парилена	Прямой

(с покрытием)		
Гипотрубка мандрена для отсоединения	Сплав Elgiloy (ASTM F1058)	Опосредованный
Мандрен для отсоединения	Сплав Elgiloy (ASTM F1058), покрытие из политетрафторэтилена (ПТФЭ) Alathon 5370	Опосредованный
Клей	Адгезив Loctite M-31CL, Loctite 7701, Loctite 4304, Loctite 3321	Опосредованный
Тяга управления	Сплав Elgiloy (ASTM F1058), покрытие из политетрафторэтилена (ПТФЭ) Xylan 8110-F2032 REED GREEN	Прямой
Направитель тяги управления	Фторированный этилен-пропилен (ФЭП)	Прямой
Гипотрубка проводника	Нержавеющая сталь 303	Опосредованный
Разъем Люэра	Поликарбонат Makrolon RX2530	Опосредованный
Колпачок разъема Люэра с наружной резьбой	Полиэтилен, белый (CAS 9002-88-4)	Опосредованный

Таблица 4 - Информация о материалах компонентов – стилет

Название компонента	Материал	Вид контакта с организмом пациента (прямой/опосредованный/нет)
Стилет 0,035 дюйма	Нержавеющая сталь 316L	Нет

Таблица 5 - Информация о материалах компонентов – набор интродьюсера

Название компонента	Материал	Вид контакта с организмом пациента (прямой/опосредованный)
Интродьюсер	Полиамид Pebax 55D	Прямой
Внутренняя поверхность интродьюсера	ПТФЭ Alathon 5370	Прямой
Дилататор	ЛПЭНП GA5010	Прямой
Покрытие дилататора	ЛПЭНП GA5010 с покрытием из силикона (CAS # 68083-19-2)	Прямой
Промывочный порт	Nusil MED-4035 и Nusil MED-6670	Прямой
Разгрузочная муфта	Dynaflex G2711-1000-00 + концентрат белого цвета GPCX-8350	Опосредованный

Таблица 6 - Информация о материалах компонентов – упаковка

Название компонента	Материал	Вступает в контакт с организмом пациента? (прямой/опосредованный/нет)
Клапан аортальный транскатетерный Lotus Edge Valve System, предустановленный на систему доставки		
Уплотнение стерилизационного	Силиконовый эластомер биомедицинского назначения	Нет

Название компонента	Материал	Вступает в контакт с организмом пациента? (прямой/опосредованный/нет)
контейнера		
Крышка стерилизационного контейнера	Сверхвысокомолекулярный полиэтилен высокой плотности GUR 1050, класс VI по Фармакопее США	Нет
Экран для защиты от излучения стерилизационного контейнера	Нержавеющая сталь 316L	Нет
Фиксирующий колпачок Манжета Стерилизационный контейнер	Поликарбонат (натуральная смола Lexan HPS6-1125), класс VI по Фармакопее США	Нет
Стерилизующий агент	0,60% раствор стерилизующего агента глутарового альдегида	Опосредованный
Основание термоформованного лотка	ПЭТГ 0.03	Опосредованный
Крышка термоформованного лотка	ПЭТГ 0.03	Опосредованный
Пакет для стилета	ПЭТ 48 калибра (12 мкм) / ПЭВД 0,002 (MRM4820PU) / тайвек 1073В без покрытия	Нет
Пакет	Пленка из тайвека 1073В без покрытия / прозрачный полинейлон	Нет
Картонная коробка	Гофрированный картон с мелким гофром № 200 белого цвета с вкраплениями с литографированным облицовочным слоем	Нет
Набор интродьюсера Lotus		
Картонная подложка	Полиэтилен высокой плотности (ПЭВП)	Опосредованный
Пакет	Тайвек 1073В без покрытия / ПЭТ/ПЭ пленка 12/50	Опосредованный

11 БИОЛОГИЧЕСКАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ

ЗАЯВЛЕНИЕ О МАТЕРИАЛАХ ЧЕЛОВЕЧЕСКОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

При изготовлении системы транскатетерного протезирования аортального клапана Lotus Edge Valve System не используются продукты на основе тканей или клеток человеческого происхождения.

ЗАЯВЛЕНИЕ О ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВАХ

Система транскатетерного протезирования аортального клапана Lotus Edge Valve System не содержит в качестве компонентов веществ, которые при использовании их по отдельности могут быть отнесены к лекарственным средствам.

АБСОРБИРУЕМЫЕ ИЛИ ЛОКАЛЬНО ДИСПЕРГИРУЕМЫЕ ВЕЩЕСТВА

Система транскатетерного протезирования аортального клапана Lotus Edge Valve System не содержит в составе веществ или комбинаций веществ, предназначенных для введения в организм человека и абсорбции или локальному диспергированию в организме человека.

ЗАЯВЛЕНИЕ О ФТАЛАТАХ

Части системы транскатетерного протезирования аортального клапана Lotus Edge Valve System, вступающие в прямой или опосредованный контакт с организмом пациента, не содержат фталаты.

ЗАЯВЛЕНИЕ О СОДЕРЖАНИИ ЛАТЕКСА

В составе системы транскатетерного протезирования аортального клапана Lotus Edge Valve System и соответствующей упаковки отсутствуют обнаружимые количества латекса.

ЗАЯВЛЕНИЕ О МАТЕРИАЛАХ ЖИВОТНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

По результатам анализа форм Оценки материалов компонентов (ОМК), заполненных поставщиками, следующие компоненты Lotus Edge Valve System содержат нежизнеспособные материалы животного происхождения или изготавливаются с использованием таковых:

Пакет из тайвека (Tyvek) содержит производные жира, прошедшие обработку в соответствии с условиями, предусмотренными в приложении С к стандарту EN ISO 22442-1. Пакет не контактирует с изделием, поскольку изделие помещается в лоток с крышкой перед запечатыванием в пакет.

Производные жира используются при обработке нержавеющей стали марки 304v, используемой при изготовлении проволоки оплетки наружного интродьюсера.

В составе системы транскатетерного протезирования аортального клапана Lotus Edge Valve System содержится бычий перикард, полученный из стран с незначительным уровнем риска по данным Всемирной организации по охране здоровья животных (OIE), и компоненты, изготовленные с использованием нежизнеспособных продуктов, полученных из ткани животного.

12 БИОЛОГИЧЕСКАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ БЫЧЬЕГО ПЕРИКАРДА

Клапан состоит из трех створок, сшитых вместе и натянутых на плетеный нитиновый каркас. Створки вырезаются из лоскутов бычьей перикардиальной ткани, закрепляемых при помощи глутаральдегида.

Для снижения риска потенциального нахождения передаваемых агентов в тканях животного происхождения компания «Бостон Сайентифик» придерживается стандарта EN ISO 22442-2:2015, внедрив инструменты контроля в процесс получения, сбора и обращения с материалами. Кроме того, компания «Бостон Сайентифик» соблюдает стандарт EN ISO 22442-3:2007 по инактивации вирусов, демонстрируя, что используемые производственные процессы способны инактивировать вирусы.

12.1 Характер исходной ткани, виды животных и географический источник

12.1.1 История изделия

Бычий перикард используется для производства створок для клапана Lotus Edge. До 4-го квартала 2016 г. компания «Бостон Сайентифик Корпорейшн» (БСК) (Boston Scientific Corporation (BSC)) закупала бычий перикард, закрепляемый при помощи глутаральдегида, у компании «Неоваск Инк.» (Neovasc Inc.) (Ричмонд, Британская Колумбия, Канада). «Бостон Сайентифик» приобрела права на процесс производства перикардальной ткани у «Неоваск Инк.» в 4-м квартале 2016 г. Предметом приобретения компанией «БСК» являлся непосредственный процесс производства бычьей перикардальной ткани (от сырой околосердечной сумки до сшитого/закрепленного лоскута). Затем закрепленные лоскуты ткани передавались на действующие площадки «БСК» для производства готового изделия и дистрибуции клапанной системы Lotus Edge.

12.1.2 Географическое происхождение и выращивание животных

Виды

Для получения ткани из бычьего перикарда используется одомашненный/сельскохозяйственный скот из Австралии и Новой Зеландии.

Страна

Сырая ткань, используемая при изготовлении клапана Lotus Edge, берется у скота, рожденного, выращенного и забитого в Австралии и Новой Зеландии. Всемирная организация здравоохранения животных (ВОЗЖ) устанавливает критерии оценки статуса стран в главе Международного ветеринарного кодекса по губчатой энцефалопатии крупного рогатого скота (ГЭКРС). Страны или регионы относят к (1) странам или регионам с незначительным риском ГЭКРС; (2) контролируемым риском ГЭКРС или (3) неопределенным риском ГЭКРС. По состоянию на май 2018 г. согласно последней Резолюции № 26 86-й Генеральной сессии Всемирной ассамблеи Австралия и Новая Зеландия продолжают считаться странами с незначительным риском ГЭКРС в соответствии с Главой 11.4 Кодекса здоровья наземных животных.

Стадо

Компания «Бостон Сайентифик» не заявляет, что бычий перикард получают от скота из замкнутого стада, согласно определению в стандарте EN ISO 22442-2, 3.2, по причине отсутствия фактически доказанной истории разведения животных и документации, подтверждающей, что данный генетический материал был получен исключительно у скота из стада, имеющего тот же статус незначительного риска ГЭКРС. Однако «Бостон Сайентифик» может заявить о получении бычьего перикарда от скота из стада с низким риском, а именно:

- Поставки из стран, в которых не было случаев заражения ГЭКРС.
- Поставки из стран, в которых скот не кормят белками, полученными из млекопитающих.
- Поставки из стран, в которых каждое животное полностью прослеживается.

Корм

Скот поставляется из стран с прозрачной историей кормления, в которых кормление жвачных животных пищей, изготовленной из жвачных животных, запрещено. Рождение, выращивание и забой скота осуществляются в Австралии и Новой Зеландии.

Добровольный запрет на кормление жвачных животных пищей, изготовленной из жвачных животных, был принят в Австралии в 1996 г. в целях сокращения риска метаболического цикла агента ГЭКРС в случае заражения. Позднее был принят закон, запрещающий кормление жвачных животных пищей, изготовленной из жвачных животных. Еще позже запрет распространился на кормление жвачных животных пищей, изготовленной из определенных млекопитающих. В 2001 г. действие запрета было расширено до запрета кормления жвачных животных пищей, изготовленной из особых животных, включая компоненты, полученные из позвоночных животных, за исключением жира, желатина, молочной продукции или масел. «БСК» получает Декларацию национальных поставщиков (ДНП) от поставщиков тканей из Австралии, подтверждающую тот факт, что животные не получали в пищу корм, изготовленный из жвачных животных.

В Новой Зеландии добровольный запрет был введен на кормление жвачных животных белком, полученным из жвачных животных, за исключением молока для телят. За этим запретом последовало создание комплексного законодательства, запрещающего кормление жвачных животных белком, полученным из жвачных животных, включая рассеивание мясной и костной муки на пастбище в качестве удобрения, которое вступило в силу с 01 января 2000 г. «БСК» получает Декларации о статусе животных (ДСЖ) от поставщиков тканей из Новой Зеландии, подтверждающие тот факт, что животные не получали в пищу корм, изготовленный из жвачных животных.

Возраст

Перикард берется у скота в возрасте не старше 24 месяцев в момент забоя. Возраст устанавливается при помощи анализа зубочелюстной системы животного-донора на основании директивы Министерства сельского хозяйства США. Если при дентальном анализе подтверждается факт прорезывания одного или обоих вторых резцов, животное не принимается на забор перикарда (т. е. наличие первых резцов допустимо).

12.2 Происхождение используемого материала / характер исходной ткани

12.2.1 Европейский директорат по качеству лекарственных средств и здравоохранению

В наличии имеется Сертификат соответствия Европейского директората по качеству лекарственных средств и здравоохранению № R0-CEP 2017-141-Ред. 01 на бычий перикард, используемый при изготовлении клапана Lotus Edge (см. Приложение 1).

12.2.2 Материал (ткань), подверженный риску

В соответствии с Таблицей IB Таблиц инфективности ВОЗ за 2010 г. сердце/перикард скота являются тканями с низкой инфективностью. Ранее сердце/перикард считались неинфективными тканями; однако с момента открытия белка PrPTSE в сердечной мышце у лосей и оленей риск трансмиссивной губчатой энцефалопатии (ТГЭ) в сердце/перикарде был перемещен из списка «Инфективность не обнаружена» в список «Низкая инфективность». В соответствии с исследованиями первоначального патогенеза на основании биопроб мышечной перикардиальной ткани, взятая

у скота с ГЭКРС, не переносит инфекцию. Белок PrPTSE никогда не обнаруживали в перикардиальной ткани.

12.2.3 Сертификация

Информация, содержащаяся в сертификатах от поставщиков тканей, предоставляемых «БСК» с каждой поставкой, основана на информации, указанной в стандарте EN ISO 22442-2, Приложение В. В сертификатах указывается, что сырье пригодно для потребления человеком и соответствует критериям ветеринарной проверки, проведенной на скотобойне.

12.2.4 Ветеринарный контроль / проверка

Критерии ветеринарной проверки подтверждают пригодность сырьевых материалов для потребления человеком. Должным образом квалифицированные независимые инспекторы также проводят проверки сырьевых материалов до забоя и после забоя в соответствии с местными национальными положениями. Для получения дополнительной информации см. Раздел «Обработка на скотобойне».

Проверки осуществляются согласно соответствующим требованиям (директивы Министерства сырьевой промышленности (МСП) (Новая Зеландия) и Министерства сельского хозяйства и водных ресурсов (МСХВР) (Австралия)). Животные проверяются ветеринаром по отдельности до забоя на предмет аномалий опорно-двигательного аппарата или неврологических нарушений. Проверка после забоя также выполняется согласно местным промышленным стандартам и положениям, включая визуальный осмотр, пальпацию определенных органов, исследование аномалий, рассечение органов и лимфатических узлов, а также проведение лабораторных анализов в случае необходимости.

Скот с признаками аномалий опорно-двигательного аппарата или неврологических нарушений усыпляется и не поступает на скотобойню.

12.2.5 Прослеживаемость

В компании «Бостон Сайентифик» и на скотобойнях действует система прослеживаемости. «Бостон Сайентифик» обеспечивает прослеживаемость тканей, используемых в каждом клапане Lotus Edge, с момента забоя каждой партии скота, от которого берутся эти ткани. Рождение, выращивание и забой скота осуществляются в Австралии и Новой Зеландии.

12.3. Управление рисками

Управление рисками в отношении угроз, связанных с компонентами ткани (включая ТГЭ и другие трансмиссивные агенты) описывается в данном разделе. Управление рисками, связанными с компонентами ткани клапана Lotus Edge, осуществляется в соответствии со стандартом EN ISO 14971 (4.2 — 4.5), Приложение I 722/2012, и стандартом EN ISO 22442-1 (Приложение В). В следующих разделах приводится обоснование использования бычьей ткани в клапане Lotus Edge на основании приемлемости остаточного риска.

12.3.1 Процесс оценки рисков

В целях обеспечения высокого уровня защиты пациентов и пользователей компания «Бостон Сайентифик» использует установленный процесс управления рисками для учета всех аспектов, связанных с трансмиссивными агентами.

Соответствующие риски, связанные с использованием бычьего перикарда в клапане Lotus Edge, определяются в результате Анализа опасностей и подвергаются дальнейшему Анализу видов и последствий отказов (АВПО). Данный процесс управления рисками гарантирует факт соответствия рисков, связанных с тканевым компонентом клапана Lotus Edge, установленному уровню. Процесс управления рисками помогает определить потенциальные опасности, связанные с тканевым компонентом в процессе использования, проектирования и производства изделия. Анализ рисков проводился в соответствии с глобальной Стандартной операционной процедурой (СОП) № 90751622 «Управление рисками», в которой рассматриваются элементы анализа рисков по стандарту EN ISO 14971.

12.3.2 Анализ рисков

В соответствии со стандартом ISO 22442-3 проводится периодический критический обзор литературы для оценки рисков, связанных с использованием материалов животного происхождения в системе Lotus Edge. Такие риски включают трансмиссивную губчатую энцефалопатию (ТГЭ), вирусы, бактерии, плесенные и дрожжевидные грибы, а также неклассифицированные патогенные элементы. Обзор проводится в соответствии с Корпоративной РИ № 92016209 «Обзор литературы по материалам животного происхождения». Обзор литературы по материалам животного происхождения 2016-2017 гг. включает документы последней оценки, проведенной для клапанной системы Lotus Edge. В данном обзоре было использовано несколько источников информации, таких как ВОЗЖ, Центр продовольственной безопасности и общественного здравоохранения, Национальный список регистрируемых заболеваний животных США, Корнельский центр образования в сфере животных ресурсов, Список Центра по контролю за зоонозами среди сельскохозяйственных животных и некоторые другие источники, для получения полной информации об инфекционных заболеваниях, поражающих животных и людей.

Каждое заболевание рассматривается в соответствии с критериями оценки, перечисленными в Обзоре литературы, в целях определения заболевания, потребовавшего проведения дальнейшей оценки. Такие критерии оценки включали следующую информацию:

- Регион: известно ли о том, зарегистрированы ли случаи данного заболевания на территории Австралии или Новой Зеландии, известен ли географический источник бычьего перикарда, используемого в клапане Lotus Edge?
- Зооноз: известно ли о том, передается ли заболевание от животного человеку? Если да, то поставляется ли материал из страны со статусом «незначительный риск» или «здоровая зона»? В отношении вирусов, которые не были классифицированы как зоонозные из-за потенциала рекомбинации и порождения заболевания, баллы по зоонозу выставлялись следующим образом: «Возможно / Неизвестно».

Заболевания, о случаях которых было известно в странах-поставщиках и которые, предположительно, являлись зоонозными (включая все вирусы), подвергались дальнейшей оценке в качестве элемента потенциального риска при использовании бычьего перикарда в клапане Lotus Edge. Заболевания подразделялись на следующие разделы, по каждому из которых проводилась оценка рисков:

- Агенты ТГЭ.
- Вирусы.
- Паразиты и неклассифицированные патогенные элементы.
- Бактерии, плесневые и дрожжевидные грибы.

Такая оценка состоит из обзора клинических признаков, посмертных повреждений и инактивации патогенных микроорганизмов с целью определения минимально возможного риска передачи инфекционного заболевания через бычью перикардальную ткань, используемую в клапане Lotus Edge. В оценку также включался обзор производственного процесса, производственного контроля и данных о биологической нагрузке перикардальной ткани. В ходе данного обзора было сделано заключение о том, что риск передачи инфекционных заболеваний, оценка которого проводилась посредством проверки бычьей перикардальной ткани в клапане Lotus Edge, является минимальным в соответствии со стандартом ISO 14971: 2012.

12.3.2.1 Риск, связанный с пирогенной, иммунологической и токсикологической реакцией

Определенные пирогенные, иммунологические или токсикологические агенты, появление которых вызывается использованием материалов для изготовления клапана Lotus Edge или провоцируется процессом обработки, отсутствуют. Поставщики тканей соблюдают все соответствующие директивы по безопасности пищевых продуктов, связанные с чисткой и дезинфекцией оборудования, а вода соответствует требованиям МСХВР/ МСП. Осуществляется контроль уровня пирогена в готовом изделии, а также биологической нагрузки на протяжении всего производственного процесса. Токсикологическая реакция ослабляется за счет выбора биологически совместимых веществ и ополаскивания врачом при подготовке устройства к имплантации в соответствии с инструкцией. Потенциальное воздействие глутаральдегида в клинических условиях использования клапана Lotus Edge считается токсикологически незначительным и маловероятно, чтобы оно представляло токсикологический риск для пациента.

12.3.3 Оценка рисков

12.3.3.1 Оценка рисков агентов ТГЭ

Заболевание	Возбудитель заболевания	Химические вещества/дезинфектанты	Иное
Губчатая энцефалопатия крупного рогатого скота	Прион	Н/П	ВОЗЖ классифицирует страны на основании риска ГЭКРС

Поскольку бычий перикард не выдерживает процесса инактивации / уничтожения агентов ТГЭ без прохождения неприемлемого разрушения, не существует обоснованного метода уничтожения или инактивации агентов ТГЭ. В основном, в отношении минимизации случаев ГЭКРС компания «Бостон Сайентифик» полагается на контроль поставщиков, сбора и обработки материала в соответствии со стандартом EN ISO 22442-2.

Дополнительная информация, включенная в настоящий раздел для определения риска наличия агентов ТГЭ, основана на стандарте EN ISO 22442-1 D3.7 (Подверженность риску ТГЭ).

Количество исходного материала животного происхождения, необходимое для производства одной единицы медицинского изделия

	Клапан Lotus Edge 23 мм	Клапан Lotus Edge 25 мм	Клапан Lotus Edge 27 мм
Общая площадь поверхности ткани	2466 мм ²	2466 мм ²	2952 мм ²
Общий вес ткани	420 мг	480 мг	591 мг

Количество материала животного происхождения, контактирующего с пациентами и пользователями

Обычно пациент проходит через одну замену клапана в течение жизни, однако, это может произойти дважды при определенных условиях (повторная операция, операция «клапан в клапане» и т. д.).

Поскольку изделие представляет собой перманентный имплантат, лоскуты ткани находятся в прямом контакте с кровью. Часть каждого лоскута (в точке крепления к каркасу) может находиться в непосредственном контакте с тканью сердца.

Оценка подверженности ТГЭ

ГЭКРС — это незаразное неврологическое заболевание взрослых особей крупного рогатого скота, вызванное нетиповым инфекционным агентом. Заболевание передается преимущественно перорально, например, через потребление зараженного мяса или корма. Существует веское научное доказательство того, что новый вариант болезни Крейтцфельдта-Якоба (нвБКЯ) связан с воздействием ТГЭ на крупный рогатый скот, которая называется ГЭКРС. Самой вероятной причиной нвБКЯ является воздействие агента ГЭКРС через потребление пищи животного происхождения (крупный рогатый скот), предположительно зараженной инфицированной мозговой или другой тканью центральной нервной системы крупного рогатого скота.

Компания «Бостон Сайентифик» провела обзор Риска передачи агента ГЭКРС через бычью перикардальную ткань. В отчете освещен ряд исследований патогенеза ГЭКРС, легших в основу Таблиц инфективности ВОЗ. В ходе данных исследований из стволовой части мозга скота с ГЭКРС брался гомогенизированный посевной материал, который скормили молодым особям, за которыми наблюдали в течение 40 месяцев. В различные моменты времени животные забивались, и у них брали ткани (включая перикард) для определения инфективности при помощи проб на инфективность у мышей. Мышам делали внутричерепные и внутрибрюшинные инъекции тканевой взвеси, а затем за ними велось наблюдение с целью оценки развития инфекции. Результаты исследования показали, что только ткани центральной нервной системы (ЦНС) и дистального отдела подвздошной кишки могут систематически передавать инфекцию, хотя иногда приходили сообщения об инфективности костного мозга. Судя по биологическим пробам у мышей, экстракты бычьего перикарда, бравшиеся у животных в возрасте 32 месяцев, не передавали инфекцию. Высокие дозы, использовавшиеся в данном исследовании, были в 9–29 раз выше доз, назначаемых обычным пациентам, которым проводится операция по замене аортального клапана. Таким образом, риск того, что у пациента разовьется нвБКЯ из-за использования сердечного клапана, изготовленного из бычьего перикарда, низкий, даже если его источником является животное, инфицированное ГЭКРС.

12.3.3.2 Оценка риска, связанного с пирогенной, иммунологической и токсикологической реакцией

Определенные пирогенные, иммунологические или токсикологические агенты, появление которых вызывается использованием материалов для изготовления клапана

Lotus Edge или провоцируется процессом обработки, отсутствуют. Поставщики тканей соблюдают все соответствующие директивы по безопасности пищевых продуктов, связанные с чисткой и дезинфекцией оборудования, а вода соответствует требованиям МСХВР/МСП. Осуществляется контроль уровня пирогена в готовом изделии, а также биологической нагрузки на протяжении всего производственного процесса. Иммунологическая реакция ослабляется за счет использования глутаральдегида для закрепления ткани с целью признания ее нежизнеспособности. Токсикологическая реакция ослабляется за счет выбора биологически совместимых веществ и ополаскивания врачом при подготовке устройства к имплантации. Потенциальное воздействие глутаральдегида в клинических условиях использования клапана Lotus Edge считается токсикологически незначительным и маловероятно, чтобы оно представляло токсикологический риск для пациента.

12.3.4 Контроль рисков

Риск определенных заболеваний зависит от географического происхождения и учитывается для установления контрольных мер. Контроль рисков осуществлялся посредством работы с отдельными рисками, связанными с различными категориями трансмиссивных агентов. После определения характеристик продукта производитель медицинского изделия обязуется соблюдать все соответствующие требования стандартов EN ISO 22442-2 и EN ISO 22442-3, за исключением случаев, когда виды животных таковы, что производитель неспособен полностью соблюдать требования стандарта EN ISO 22442-2, либо когда процесс инактивации в соответствии со стандартом EN ISO 22442-3 привел бы к неприемлемой деградации. Поскольку виды животных таковы, что компания «Бостон Сайентифик» неспособна полностью соблюдать требования стандарта EN ISO 22442-3, для минимизации риска осуществлялся контроль поставщиков, сбора и обработки материала.

Агенты ТГЭ

Для минимизации риска воздействия ГЭКРС в процессе производства клапанной системы Lotus Edge установлены следующие контрольные меры.

Агент ТГЭ	Соответствующий производственный процесс
Губчатая энцефалопатия крупного рогатого скота	• В качестве поставщиков выбираются страны с незначительным риском в отношении ГЭКРС. • И в Австралии, и в Новой Зеландии соблюдается запрет на кормление жвачных животных мясной и костной мукой. • Проверки животных до забоя на скотобойнях помогают легко установить поведенческие симптомы ГЭКРС. • Осуществляются проверки животных после забоя, а также берутся анализы у животных, в отношении которых существует подозрение на ГЭКРС. • Реализуются контрольные меры по обработке и сбору материала на скотобойнях для обеспечения того, что перикард не контактирует с Материалами, представляющими определенный риск (из Приложения V к Регламенту (ЕС) № 999/2001). • До получения одобрения от компании «Бостон Сайентифик» необходимо внести изменения в процесс забора ткани. • Забор тканей у животных в возрасте не старше 24 месяцев на момент забоя согласно директиве Службы безопасности и контроля за продуктами питания по

Агент ТГЭ	Соответствующий производственный процесс
	определению возраста при помощи анализа зубочелюстной системы. В «БСК» и у поставщиков тканей установлены процедуры, предотвращающие перекрестное заражение тканей.

Компания «Бостон Сайентифик» оценила потенциальный риск передачи ГЭКРС через бычий перикард для стран с незначительным риском ГЭКРС (Австралия и Новая Зеландия). В ходе составления отчета было сделано заключение о том, что риск передачи ГЭКРС пациентам через бычий перикард, используемый для изготовления клапана Lotus Edge, минимален по следующим дополнительным причинам:

- Категория инфективности: перикард — это ткань с низкой инфективностью (Таблицы ВОЗ за 2010 г. по распределению инфективности тканей, связанной с трансмиссивной губчатой энцефалопатией) — отсутствие определяемой инфективности или PrP^{TSE}.
- Количество ткани, воздействующей на пациента: в ходе исследований патогенеза тканей: использовалось гораздо больше ткани, чем в сердечном клапане.
- Путь передачи инфекции: ГЭКРС обычно передается при проглатывании.
- Результаты испытаний: перикардит представляет собой ткань с необнаруживаемой инфективностью, даже в случае изъятия у животных с клиническими признаками ГЭКРС. Доза, использовавшаяся в исследовании патогенеза ГЭКРС, была гораздо выше дозы, которую получил бы пациент с клапаном Lotus Edge, при условии дополнительной меры обеспечения того, что риск передачи через клапан Lotus Edge незначителен.

Вирусы

В соответствии с требованием стандарта EN ISO 22442-3 компания «Бостон Сайентифик» продемонстрировала достаточность уровня инаktivации трансмиссивных агентов в ходе выполнения обоснованного производственного процесса для достижения приемлемого уровня риска. Для минимизации риска воздействия вируса в процессе производства клапана Lotus Edge установлены следующие контрольные меры.

Вирус	Соответствующий производственный процесс
Вирусы	- Закрепление в 0,6% глутаральдегида. - Снижение биологической нагрузки в растворе ФЭТ (4% формальдегида, 22,5% этанола, 1,2% Твин-80). - Снижение биологической нагрузки в ГИПС (1% глутаральдегида, 20% изопропилового спирта (ИПС). Хранение и терминальная стерилизация жидкости в 0,6% глутаральдегида. - Обработка оборудования, принадлежностей и инструментов в автоклаве.

Глутаральдегид обладает установленной эффективностью в качестве мощного хемотреперизатора, способного разрушать все формы микробной жизни, включая бактериальные споры, микобактерии и вирусы. В исследовании, проведенном Бориком, результаты первых опытов показали, что 2% глутаральдегида способны убивать вирусы за < 10 минут, а бактериальные споры — за < 3 часа (Скотт Е. М. и Горман С. П. «Дезинфекция, стерилизация и консервация», Сеймур Стантон Блок: Глава 17 «Глутаральдегид». 5-е издание. Издательство Lippincott Williams and Wilkins, 2000 г., стр.

361–382; и Борик П. М. «Химические стерилизаторы (хемостерилизаторы). Достижения прикладной микробиологии». 1968 г.: Глава 10, стр. 291–312).

12.4. Производство

Забор бычьих околосоердечных сумок осуществляется на одобренных и квалифицированных скотобойнях в странах с незначительным риском ГЭКРС согласно ВОЗЖ утвержденным и обученным персоналом, после чего они поставляются компании «БСК» для очистки и закрепления. Затем закрепленная ткань поставляется на площадку компании «БСК», на котором осуществляется сборка клапана, в виде нестерильных и поперечно натянутых лоскутов бычьего перикарда в глутаральдегиде. Персонал площадки «БСК», на котором осуществляется сборка клапана, вырезает форму створок сердечного клапана из лоскутов перикарда и крепит их к каркасу для производства клапана Lotus Edge.

Производственный процесс разработан таким образом, чтобы минимизировать нагрузку от трансмиссивных агентов в ткани на всех этапах данного процесса.

12.4.1 Обработка на скотобойне

На каждой скотобойне действуют определенные процедуры, связанные с заготовкой перикарда, его обработкой, хранением и транспортировкой. Эти процедуры включают в себя этапы и методы, позволяющие избежать перекрестного заражения материала другими тканями и другими животными. «БСК» проводит периодические проверки поставщиков (и их скотобоев) в соответствии с Глобальной формой проверки тканевых компонентов, полученных от поставщиков, для подтверждения факта соблюдения всех требований.

12.4.1.1 Проверка до забоя

Проверки осуществляются согласно требованиям соответствующих учреждений / проверяющих органов (МСХВР в Австралии и МСП в Новой Зеландии). Скот с признаками аномалий опорно-двигательного аппарата или неврологических нарушений усыпляется и не поступает на скотобойню. Таким образом, перикард для данного изделия берется только у животных, прошедших ветеринарную проверку до забоя и признанных годными для потребления человеком.

12.4.1.2 Оглушение и забой

На скотобойнях действуют требования к обеспечению качества и соблюдению гигиены, включая положения по предотвращению перекрестного заражения между животными. На скотобойнях имеются специальные зоны забоя для каждого вида животных.

Животные подвергаются электрооглушению, пневмооглушению или оглушаются при помощи пистолета с выдвигающимся ударным стержнем. Техники, применяемые для оглушения и забоя для получения необходимых материалов, используемых при изготовлении клапана Lotus Edge, помогают избежать перекрестного заражения при контакте с Материалами, представляющими определенный риск (Приложение V к Регламенту (ЕС) № 999/2001), и подлежат документированию.

12.4.1.3 Проверка после забоя

Проверка после забоя осуществляется до сертификации и проводится ветеринаром или квалифицированным инспектором сразу же после забоя в соответствии с местными промышленными стандартами и положениями. Проверки осуществляются согласно требованиям соответствующих учреждений / проверяющих органов (МСХВР в Австралии и МСП в Новой Зеландии).

12.4.1.4 Забор и обработка

Материал, взятый у нескольких животных, собирается вместе после забоя для проверки после забоя на скотобойне. Если одна единица материала считается подозрительной, то риск распространяется на всю партию тканей, которая подлежит уничтожению. Время забора фиксируется, что способствует прослеживаемости вплоть до отдельных ферм при помощи ежедневного графика забоя.

Перекрестное заражение тканей различного уровня инфективности также предотвращается в процессе забора. Внутренности отделяются от скелета до его разделения. Перикард получают из отделенных внутренностей. Если потроха оказываются зараженными или если обнаруживаются признаки заболевания в ходе проверки после забоя, они полностью бракуются, а перикард не подлежит забору.

Забор бычьего перикарда осуществляется у здоровых животных и как можно быстрее помещается в зону, отделенную от зоны забоя и забора. Эта зона оснащена соответствующим образом, в ней поддерживается чистота и обеспечивается ее экологическая защита. Приспособления для рассечения и обрезания содержатся в чистоте во избежание риска перекрестного заражения.

12.4.1.5 Консервация/обработка

Собранные околосердечные сумки очищаются вручную от жира в процессе серии промываний в Растворе А (раствор ЭДТК на водной основе), после чего следует серия промываний в Растворе В (раствор ЭДТК на основе этилового спирта). Промытые сумки помещаются в чистые баллоны или пакеты из ПЭНП с раствором для консервации (Раствор В) при соответствующей температуре. Раствор для консервации (раствор ЭДТК на основе этилового спирта) разработан для ингибирования роста биологической нагрузки. Используется достаточное количество раствора для полного погружения околосердечных сумок и для поддержания необходимого соотношения раствора к ткани.

12.4.1.6 Хранение и транспортировка

Тара

Собранный материал хранится и транспортируется в закрытых контейнерах в соответствии с процедурами, принятыми компанией «БСК».

Материал транспортируется из скотобоев на площадки «БСК» поставщиком ткани либо в 20-литровых полипропиленовых баллонах с широким горлышком и плотно закрывающимися резьбовыми крышками, либо в двойных пакетах из 100-микронного пищевого полиэтилена. В каждый пакет помещают не более 150 околосердечных сумок. Пакеты являются одноразовыми и подлежат утилизации после обработки сумок. Баллоны подлежат очистке и стерилизации в соответствии с процедурами, принятыми компанией «БСК». Перекрестное заражение предотвращается при помощи специальных баллонов для бычьего перикарда, поставляемых из стран с незначительным риском ГЭКРС.

Внутрь контейнера помещаются пакеты со льдом/гелем до закрытия экспедиционной холодильной камеры. Затем пакеты помещаются в картонную коробку, изолированную толстым слоем пены и пакетов со льдом/гелем.

Условия

Ткань поставляется на площадки «БСК» для закрепления в течение 96 часов после забора от животного. Для предотвращения ферментативного разложения или микробной пролиферации в процессе транспортировки ткань помещается в изотонический бактериостатический раствор, ингибирующий аутолиз. Для предотвращения экологической деградации температура раствора, в который помещается ткань, контролируется при помощи устройства регистрации данных с момента транспортировки и до момента получения. Устройства регистрации данных поддерживают температуру раствора выше 0 °С, а средняя температура поддерживается на уровне ниже 13 °С. Температура не должна превышать 34 °С. Температура при транспортировке подлежит подтверждению до приемки партии компанией «БСК».

Документация

Каждой партии поступающей ткани присваивается номер партии сырой ткани. Нескольким пакетам (в которых содержится не более 150 околосердечных сумок) с одной и той же площадки, на которой осуществлялся забор тканей, присваивается одинаковый номер партии сырой ткани. Документация предоставляется для подтверждения следующего:

- Возраст животного не более 24 месяцев.
- Дата и время забора.
- Условия хранения и транспортировки (температура и время).
- Условия обработки (информация о растворах).
- Регион/страна происхождения.
- Соответствие тканей спецификации сырьевых материалов №CS2406 (90957186).
- Обработка на площадках, проверяемых МСП и (или) МСХВР, и наличие в контейнерах бычьего перикарда, полученного от животных в возрасте не более 24 месяцев на момент забоя, что можно проследить вплоть до скотобойни, нахождения стада в последнем зарегистрированном месте и даты забоя.

12.4.2 Очистка и закрепление ткани в «Бостон Сайентифик»

«БСК» получает околосердечные сумки со скотобоем и закрепляет ткани в глутаральдегиде. Закрепленная ткань нарезается на лоскуты для использования при изготовлении клапана Lotus Edge.

12.4.2.1 Получение ткани и присвоение номера партии

Каждая партия ткани, поступающая от поставщика, проходит процедуру проверки, за которой следует процедура ополаскивания. Поставки околосердечных сумок проверяются обученным персоналом и проходят процедуру проверки при приемке.

Каждой партии околосердечных сумок (макс. 150 сумок) присваивается номер партии сырой ткани, а информация записывается в протоколе производства изделия (ППИ). В каждой партии околосердечных сумок содержится около 250 закрепленных лоскутов. Несколько партий ткани не объединяются в одну партию для закрепления; поступающие партии ткани подвергаются закреплению по одной.

Материалы, полученные от животных из различных мест и от животных разных видов, не смешиваются.

12.4.2.2 Забор и очистка ткани

Сумки с признаками расширенных кровеносных сосудов бракуются. В соответствии со спецификациями отбирается подходящий участок ткани. Волокна и частицы удаляются с данного участка ткани. В случае необходимости волокна удаляются после закрепления для выполнения установленного требования по очистке.

12.4.2.3 Консервация/обработка

Фиксация и первоначальное закрепление

Сначала ткань помещается минимум на 2 часа в специальный фиксатор в буферном растворе 0,50% глутаральдегида. В каждый фиксатор для закрепления помещается максимум 10 листов. Листам присваивается тот же номер партии сырой ткани; новый номер партии не присваивается. Закрепление каждой партии сырой ткани осуществляется последовательно. Сумки из различных партий сырой ткани не смешиваются в одну партию для закрепления.

Полное закрепление

Ткань сшивается химически при помощи буферного раствора 0,50% глутаральдегида в соответствии с процедурой закрепления, принятой в компании «БСК».

Нарезка

Полностью закрепленные листы ткани нарезаются на лоскуты, а видимые частицы удаляются специально обученным персоналом.

Очистка и измерение толщины

Полностью закрепленная ткань очищается, и ее толщина измеряется специально обученным персоналом. Лоскут ткани проверяют на предмет наличия видимых частиц, которые подлежат удалению.

12.4.2.4 Проверка в рамках контроля качества

Лоскуты проверяют по параметрам цвета, текстуры, целостности поверхности, твердых частиц, сгибов/складок в соответствии со Спецификацией по бычьему перикарду № CS2406 (90957186). С каждым образцом, взятым из каждой партии закрепленной ткани, проводится испытание на усадку для гарантирования соответствия температуры усадки (T_s) требованиям спецификации.

12.4.2.5 Хранение

Тара

Закрепленная ткань хранится в закрытых контейнерах. В каждый чистый (подготовленный, отобранный и обработанный в автоклаве) контейнер помещается 5 (пять) лоскутов в растворе (буферный раствор 0,60% глутаральдегида). Контейнер плотно закрывается крышкой.

Условия

«БСК» включает устройства регистрации данных (и (или) температурные датчики) для гарантирования соответствия температуры требованиям Спецификации по бычьему перикарду №CS2406 (90957186). Ткань хранится в буферном растворе 0,60% глутаральдегида, pH $7,4 \pm 0,2$.

12.5 Обсуждение альтернатив

Биопротезные клапаны, используемые для хирургического протезирования аортального клапана, подтвердили свою надежность на протяжении длительного времени их клинического применения. Несмотря на то, что тканевые клапаны можно изготовить из перикардиальной ткани или частей свиного аортального клапана, бычьи перикардиальные клапаны продемонстрировали гораздо более высокую надежность по сравнению со свиньями.

Клапан Lotus Edge уже давно демонстрирует клиническую устойчивость благодаря его изготовлению из бычьего перикарда и совершенствованию процессов отбора материалов для соответствия уникальным характеристикам клапана, доставляемого до места установки транскатетерным путем. Главнейшим фактором в отношении клапана для транскатетерного протезирования аортального клапана (ТПАК) является способность доставки клапана через катетер небольшого диаметра, поскольку на данный момент при имплантации доставка осуществляется трансфеморально. Учитывая данную конструкцию, более тонкая ткань занимает меньший объем по сравнению с более толстой тканью. Конструкция клапана Lotus Edge была оптимизирована при помощи тончайшей ткани бычьего перикарда, которую можно получить от современных поставщиков ткани, забираемой у животных в возрасте младше 24 месяцев, с одновременным обеспечением удовлетворительных характеристик *in vivo*. Клапаны, изготовленные из такой тонкой бычьей ткани, продемонстрировали достаточный уровень надежности при прохождении всех доклинических и клинических испытаний.

12.5.1 Свиной перикард

Для решения проблемы, связанной с небольшой конфигурацией клапана для ТПАК, предлагалось использование клапана из свиного перикарда, который, в целом, тоньше обычного бычьего перикарда.

В клинической практике для ТПАК изготавливаются и используются клапаны и из бычьего, и из свиного перикарда. Клинические характеристики клапана представляют собой комплексное сочетание выбора материала, конструкции, процессов, систем доставки и факторов, связанных с конкретным пациентом. Невозможно отделить один фактор от всей этой матрицы входных данных. Клапан Lotus Edge был сконструирован из тонкого бычьего перикарда, и, поскольку для Adaptive Seal используется полимерный материал, не было надобности использовать еще одного поставщика тканей. С учетом всех факторов бычий перикард при его заборе и обработке в соответствии с заданными контролируемыми условиями и использовании, в соответствии с конструкцией, в сочетании с другими компонентами системами является подходящим материалом для изготовления створок клапана Lotus Edge.

12.5.2 Лошадиный перикард

Также в качестве материала для изготовления створок предлагалось использовать лошадиный перикард. Преимущественным обоснованием такого предложения является предполагаемый риск передачи ГЭКРС через бычьи ткани. Согласно данным в Отчете «Риск передачи агента ГЭКРС через бычью перикардиальную ткань», компания «Бостон Сайентифик» оценила риск передачи агента ГЭКРС через бычью перикардиальную ткань. На основании этой оценки был установлен минимальный возможный риск при поставке ткани из стран с незначительным риском ГЭКРС, в которых созданы четко определенные и подтвержденные системы контроля и ветеринарных проверок на скотобойнях.

С более практической точки зрения, лошадиный перикард представляет собой низкосортный источник ткани, поскольку, как правило, лошадей выращивают не для убоя на скотобойне, так как они считаются очень ценными животными и попадают на скотобойню только в случае их болезни, травмы или старости. Маловероятно, чтобы ткань, взятая у больных или старых животных, характеризовалась соответствующим качеством и могла представлять необычный риск со стороны инфекционных агентов. Для обеспечения минимально возможного риска инфекционных агентов использование лошадиной ткани потребовало бы знания истории заболеваний каждого больного животного в процессе забора ткани. Иначе риск заражения каким-нибудь неопределенным патогенным микроорганизмом не был бы минимальным. Учитывая ограниченные поставки тканей и спорность их поставщиков, можно предположить, что ткань не демонстрировала бы такое же высокое качество, как бычий перикард. «Бостон Сайентифик» рассмотрела вариант использования лошадиного перикарда и отказалась от его использования при изготовлении клапана Lotus Edge, поскольку это не позволило бы «БСК» снизить риск от использования материалов животного происхождения до минимально возможного уровня.

12.5.3 Створки аортального клапана из свиной ткани

В литературе приводятся веские доказательства того, что части аортального клапана, изготавливаемые из свиной ткани, представляют собой низкосортный материал в отношении долгосрочной надежности по сравнению с бычьим перикардом. (См. Дж. Л. Грункенмайер и Е. Боднар «Сравнительная оценка надежности аортальных биопротезов», Журнал заболеваний сердечного клапана, 1995 г.; № 4, стр. 49–55).

В таблице ниже резюмируются данные исследований Кьюнэнэна и соавторов («Характеристики ткани и потенциал кальцификации коммерческих биопротезных сердечных клапанов», Анналы торакальной хирургии, 2001 г.; № 71, стр. S417–21) и Ляо и соавторов («Бычий перикард в сравнении со свиным аортальным клапаном: сравнение биологических свойств ткани, используемой при изготовлении протезных клапанов, Искусственные органы, 1992 г.; № 16, стр. 361–365).

Характеристика материала:	Бычий перикард:	Аортальная створка из свиной ткани:	Значимость
Содержание воды (%)	78 %	94%	Более высокое содержание воды означает менее структурный материал ткани.
Содержание гидроксипролина (мкг/мг сухой массы)	8,0	4,9	Более высокое содержание гидроксипролина указывает на более высокое содержание коллагена. Коллаген отвечает за прочность ткани.
Содержание свободных аминов (нмоль/мг сухой массы)	182	239	Более высокое содержание аминов требует больше глутаральдегида для сшивания; может быть сложнее достичь полного закрепления; может характеризоваться более высоким остаточным содержанием глутаральдегида.
Содержание фосфолипидов (мкг ФЛ/мг сухой массы)	7	23	Более высокое содержание фосфолипидов означает более высокую вероятность кальцификации. Даже при процессе, устраняющем фосфолипиды, если базовый уровень повышается, процесс должен быть более интенсивным для устранения фосфолипидов до более низкого уровня.

Створки аортальных биопротезных клапанов первого поколения изготавливались из свиной ткани. По мере усовершенствования конструкции совершенствовались и материалы, включая материалы, используемые для стентирования и изготовления створок. На сегодняшний день для изготовления гибких элементов чаще всего используется перикардальная ткань (при изготовлении створок или фартука (манжеты вокруг стента)). Эти части конструкции изготавливаются как из бычьего, так и из свиного перикарда, в зависимости от требований к конструкции (например, толщина). Использование бычьей перикардальной ткани вместо створок аортального клапана из свиной ткани позволяет формировать створку в точном соответствии с заданной конструкцией.

По этим причинам компания «Бостон Сайентифик» отказалась от использования створок аортального клапана из свиной ткани при изготовлении клапана Lotus Edge.

12.5.4 Синтетические материалы

При изготовлении биопротезов сердечного клапана все еще используются материалы животного происхождения из-за уникальных свойств ткани, которые, на сегодняшний день, невозможно заменить свойствами синтетических материалов. Эти уникальные свойства включают гибкость, вязкоэластичные свойства, высокую прочность на разрыв, хорошую растяжимость, устойчивость к усталости при изгибе, биологическую совместимость и надежность в долгосрочной перспективе.

При операциях по протезированию клапана механические клапаны используются для пациентов более молодого возраста из-за постоянного ограничения тканевых клапанов относительно кальцификации. Створки, изготавливаемые из жесткого пироуглерода, не самый хороший вариант для ТПАК, поскольку клапан невозможно было бы доставить трансфеморально по причине необходимой толщины. Если бы нужно было с успехом использовать нетканевой материал, то это был бы гибкий полимер.

В недавнем исследовании (Дж. Роггенкамп и соавторы «Полиуретановые клапаны сердца: прошлое, настоящее и будущее», Экспертный обзор медицинских изделий, 2011 г.; № 8, с. 227) подводились итоги прогресса и сложностей, связанных с полимерными клапанами сердца. Они разрабатывались с 1950-х гг., но вплоть до сегодняшнего дня из данного материала не был изготовлен рентабельный протез. Среди полимерных клапанов сердца полиуретановые изделия демонстрируют наилучшие характеристики относительно устойчивости к тромбозам и биологической совместимости, и на данный момент полиуретановые клапаны используются в некоторых вспомогательных желудочковых системах. Сложности, с которыми все еще сталкиваются полиуретановые клапаны, заключаются в разрыве створок, биологической совместимости материалов и репродуцируемом производстве. Эти проблемы могут привести к катастрофическому отказу клапана и, следовательно, «Бостон Сайентифик» отказалась от полимерных створок для изготовления клапана Lotus Edge.

12.6 Заключение

Компания «Бостон Сайентифик» подвела итоги анализа рисков и схемы управления рисками, изложенных в Приложении I Регламента Комиссии (ЕС) № 722/2012 по тканевому компоненту, используемому в клапане Lotus Edge, посредством применения стандарта EN ISO 22442-1. Для контроля потенциальных рисков в отношении трансмиссивных агентов «Бостон Сайентифик» внедрила систему контроля поставок,

забора и обработки материалов (EN ISO 22442-2). Условия обработки, разработанные для клапана Lotus Edge, представляют собой сочетание высокоэффективных химикатов и условий обработки, спроектированных для обеспечения высокого уровня стерильности относительно самых различных микроорганизмов.

Компания «Бостон Сайентифик» соблюдает положения стандарта EN ISO 22442-3 касательно инактивации вирусов, демонстрируя тот факт, что производственные процессы действительно способны инактивировать вирусы. Также «Бостон Сайентифик» осуществила валидацию химической стерилизации для того, чтобы гарантировать заражение пациентов бактериями, плесневыми и дрожжевыми грибами в результате использования клапана Lotus Edge.

На основании свойственного перикарду отсутствия инфективности, строгого режима поставок сырья, мер контроля при сборе и в ходе стерилизационного процесса риск передачи трансмиссивных агентов изделием пользователю является минимальным. На основании конструкции и требований использования целевое использование изделия и преимущество клапана Lotus Edge, а также общий риск ТГЭ, связанный с использованием бычьего перикарда, считаются приемлемыми.

13 ТЕХНИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ

Таблица 7.

Клапан аортальный Lotus Edge, размеры: 23 мм, 25 мм, 27 мм, предустановленный на систему доставки

Требование	Значение характеристики
Диаметр клапана	23 мм $\pm$ 0,25 мм 25 мм $\pm$ 0,25 мм 27 мм $\pm$ 0,25 мм
Высота каркаса	19 мм $\pm$ 0,25 мм
Длина катетера системы доставки	Клапан 23 мм: 114 см $\pm$ 0,25 мм Клапан 25 мм: 114 см $\pm$ 0,25 мм Клапан 27 мм: 115 см $\pm$ 0,25 мм
Внешний диаметр проксимальной части катетера системы доставки	Клапан 23 мм: 5,8 мм $\pm$ 0,1 мм Клапан 25 мм: 5,8 мм $\pm$ 0,1 мм Клапан 27 мм: 6,2 мм $\pm$ 0,1 мм
Масса клапана аортального транскатетерного, предустановленного на систему доставки	Клапан 23 мм: 1980 $\pm$ 60 г Клапан 25 мм: 2000 $\pm$ 60 г Клапан 27 мм: 2050 $\pm$ 60 г
Внешний диаметр дистальной части катетера системы доставки	Клапан 23 мм: 7,2 мм $\pm$ 0,1 мм Клапан 25 мм: 7,2 мм $\pm$ 0,1 мм Клапан 27 мм: 7,4 мм $\pm$ 0,1 мм
Совместимость изделия с интродьюсером	Изделие должно полностью вводиться через интродьюсер с максимальным усилием $\leq$ 12,0 фунт-сил (53,4 Н).
Совместимость изделия с проводником	Система должна быть пригодна для проведения через проводник диаметром 0,035 дюйма (0,89 мм) таким образом, чтобы статическое, динамическое (компрессионное) и динамическое (отрывное) усилие протягивания составляло $\leq$ 2,4 фунт-силы (10,7 Н).

Отсутствие утечек	Отсутствие утечек системы доставки более 15 мл при постоянном обратном давлении в течение 60 секунд.
Введение в интродьюсер	Система должна полностью помещаться в интродьюсер во время подготовки изделия с максимальным суммарным смещением внешнего интродьюсера и многопросветной экструзии (МПЭ): 23 мм: 1,19 дюйма (3,02 см); 25 мм: 1,19 дюйма (3,02 см); 27 мм: 1,07 дюйма (2,72 см).
Прочность на растяжение наружного интродьюсера	Не менее 39 фунт-сил (173,5 Н).
Усилие извлечения из интродьюсера	Не более 46 фунт-сил (204,6 Н).
Прочность на разрыв соединения многопросветной экструдированной трубки (МЭТ) и удлинителя переднего конуса	Не менее 6,5 фунт-силы (28,9 Н).
Выведение из интродьюсера и извлечение системы	Передний конус должен полностью входить в интродьюсер без отсоединения при изгибе под углом 40° по отношению к внешней оболочке.
Целостность системы доставки	Система доставки после использования не должна иметь компонентов, находящихся по отдельности, а также повреждений, которые могли бы отрицательно повлиять на безопасность пациента.
Прочность на разрыв зажима	Не менее 1,51 фунт-силы (6,7 Н).
Прочность на растяжение сварного шва	Не менее 40 фунт-сил (177,9 Н).
Прочность на разрыв штифта для отсоединения	Не менее 5,6 фунт-силы (24,9 Н).
Прочность на разрыв между мандреном штифта для отсоединения и гипотрубкой	Не менее 17 фунт-силы (75,6 Н).
Усилие для отсоединения резьбового зацепления ходового винта и ползунка	Не менее 69,7 фунт-сил (310,0 Н).
Радиальное внешнее сопротивление	Клапан должен иметь радиальное внешнее сопротивление ≤ 223 Н при испытаниях имплантатов для минимальных размеров кольца: 23 мм в испытуемом кольце 19 мм; 25 мм в испытуемом кольце 22 мм; 27 мм в испытуемом кольце 24 мм.
Целостность венца выходной части клапана после введения в интродьюсер	Венцы выходной части оплетки должны входить успешно без зацепления дистального кончика внешней оболочки в процессе введения интродьюсера в анатомическую модель.

Провокационное введение в интродьюсер шовной нити зажима	Истирание шовной нити зажима после провокационного введения в интродьюсер должно составлять $\leq 33\%$.
Эффективная площадь отверстия (ЭПО)	Эффективная площадь отверстия (ЭПО) должна превышать требования, приведенные ниже, для каждого размера при испытаниях «в раскрытом состоянии» во время пульсирующего кровотока в условиях проведения испытания: среднее значение давления (Р) в аорте: 100 мм рт. ст., сердечный выброс: 5,0 л/мин, ЧСС: 70 уд/мин, систолическая длительность: 35%. 23 мм: ЭОП $\geq 1,25 \text{ см}^2$ 25 мм: ЭОП $\geq 1,45 \text{ см}^2$ 27 мм: ЭОП $\geq 1,70 \text{ см}^2$
Фракция чрезклапанной регургитации	Количество чрезклапанной регургитации не должно превышать нижеперечисленные требования по каждому размеру при испытаниях во время пульсирующего кровотока в условиях проведения испытания: среднее значение в аорте: 100 мм рт. ст., сердечный выброс: 5,0 л/мин, ЧСС: 70 уд/мин, систолическая длительность: 35%. 23 мм: регургитация $\leq 10\%$. 25 мм и 27 мм: регургитация $\leq 15\%$.
Фракция общей регургитации	Количество общей регургитации не должно превышать 20% для размеров клапанов 23–27 мм в условиях испытания во время пульсирующего прямого кровотока: среднее значение в аорте: 100 мм рт. ст., сердечный выброс: 5,0 л/мин, ЧСС: 70 уд/мин, систолическая длительность: 35%.
Устойчивость изделия к смещению	Изделие имеет смещение менее 1 мм при воздействии обратного давления 230 мм рт. ст. (30,7 кПа) в ходе трех (3) циклов в кольце 22 мм (23 мм), в кольце 24 мм (25 мм) или кольце 26 мм (27 мм).
Износоустойчивость	Имплантат должен соответствовать требованиям к эффективной площади отверстия (ЭПО), фракции чрезклапанной регургитации и фракции общей регургитации после 200 млн циклов в условиях нормального артериального давления, указанных в EN ISO 5840-3, 6.2.1, таблица 1.
Соппротивление сдавливанию	Не должно наблюдаться существенной деформации

(деформация имплантата)	клапана, влияющей на функционал, при компрессионной нагрузке до 12 мм (22 Н).	
Коррозия катетера	Должен быть устойчив к коррозии	
Совместимость с МРТ	Совместим	
Разъем типа Люэр	Внешний диаметр соединения Люэр-типа	6,60 мм ± 0,5 мм
	Внутренний диаметр соединения Люэр-типа	4,0 мм ± 0,5 мм
	Конусность соединения Люэр-типа	6%
Рентгеноконтрастность клапана	Для облегчения установки имплантат он должен быть виден под рентгеноскопией.	
Рентгеноконтрастность переднего конуса	Передний конус должен быть виден при рентгеноскопии.	
Рентгеноконтрастность маркера	Маркер обжатия оплетки должен быть виден под рентгеноскопией для оценки выравнивания катетера по анатомии во время отслеживания и размещения клапана во время блокировки. При рентгеноскопии должны быть видны маркеры на зажиме и вершине штырей для оценки фиксации изделия на одном рентгеновском снимке.	
Общая длина стилета	6.000" ± 0.250" (152,4 мм ± 6,35 мм)	
Длина изогнутой части стилета	0.500" + 0.250" (12,7 мм ± 6,35 мм)	
Внешний диаметр стилета	0.0350" ± 0.0005" (8,89 мм ± 0,0127 мм)	
Масса стилета	0,82 г ± 0,06 г	
Угол изгиба стилета	90° ± 30°	
Твердость по Роквеллу	52-54 HRC	
Радиус притупления рабочей части	не более 0,03 мм	
Шероховатость	не более Ra 0,4 мкм	
Упаковка		
Прочность шва пакета	≥ 0,18 Н/мм	
Ширина клеевого слоя	9,0 мм ± 0,3 мм	
Целостность	После стерилизации пакет не должен содержать проколов или разрывов, а в запаянных участках швов не должно быть сквозных отверстий, незапаянных участков и других дефектов, нарушающих целостность стерильного барьера.	
Прочность на растяжение	> 7,0 Н/мм	
Сопротивление разрыву	> 100 Н	
Прочность на продавливание	> 650 кПа	
Габаритные размеры потребительской упаковки (ДхШхВ)	850 ± 10 мм x 85 ± 5 мм x 475 ± 10 мм	
Масса потребительской упаковки (с изделием)	4750 ± 100 г	
Габаритные размеры индикатора температуры	90 мм x 50 мм x 8 мм (±0,5 мм)	

Масса индикатора температуры	не более 20 г
Светодиод индикатора температуры	В диапазоне температур от 2°C до 40°C светодиод индикатора температуры загорается зеленым светом каждые 4 секунды в окне «Active» (Активный). При нарушении условий транспортирования (температура ниже 2°C и выше 40°C) светодиод загорается красным светом в окне «HI» (Высокий) или «LO» (Низкий).

Набор интродьюсера Lotus

Требование	Значение характеристики		
Рабочая длина интродьюсера	Большой Интродьюсер	305 мм ± 2,54 мм	
	Малый интродьюсер	305 мм ± 2,54 мм	
Номинальный внешний диаметр интродьюсера	Большой интродьюсер	≤ 7,9 мм	
	Малый интродьюсер	≤ 7,5 мм	
Номинальный внутренний диаметр интродьюсера	Большой интродьюсер	≥ 7,1 мм	
	Малый интродьюсер	≥ 6,7 мм	
Масса интродьюсера	Большой интродьюсер	19,0 ± 0,3 г	
	Малый интродьюсер	16,9 ± 0,3 г	
Рабочая длина дилататора	Большой дилататор	475 мм ± 2,54 мм	
	Малый дилататор	475 мм ± 2,54 мм	
Номинальный внешний диаметр дилататора	Большой дилататор	≤ 7,3 мм	
	Малый дилататор	≤ 6,8 мм	
Номинальный внутренний диаметр дилататора	Большой дилататор	≥ 0,93 мм	
	Малый дилататор	≥ 0,93 мм	
Масса дилататора	Большой дилататор	25,3 ± 0,5 г	
	Малый дилататор	25,3 ± 0,5 г	
Промывочный порт типа Люэр	Внешний диаметр соединения	6,60 мм ± 0,5 мм	

	Люэр-типа		
	Внутренний диаметр соединения Люэр-типа	4,0 мм ± 0,5 мм	
	Конусность соединения Люэр-типа	6%	
Усилие на разрыв дилататора	Минимальное усилие на разрыв - 12 фунтов (53,4 Н)		
Усилие на разрыв интродьюсера	Минимальное усилие на разрыв - 12 фунтов (53,4 Н)		
Усилие введения дилататора	Усилие для введения дилататора в интродьюсер не должно превышать 6 фунтов (26,7 Н)		
Усилие извлечения дилататора	Усилие для извлечения дилататора из интродьюсера не должно превышать 6 фунтов (26,7 Н)		
Устойчивость к загибу	Интродьюсер должен сохранять целостность (не изгибаться) при введении в испытательное приспособление для определения загиба, которое сохраняет радиус изгиба 40 мм до полного изгибания интродьюсера до 180 градусов, и после извлечения дилататора из интродьюсера.		
Упаковка			
Прочность адгезивного слоя (шва) на разрыв	≥ 2,032 Н/25,4 мм		
Ширина клеевого слоя	> 5 мм		
Целостность	После стерилизации пакет не должен содержать проколов или разрывов, а в запаянных участках швов не должно быть сквозных отверстий, незапаянных участков и других дефектов, нарушающих целостность стерильного барьера.		
Прочность на растяжение	> 7,0 Н/мм		
Сопротивление разрыву	> 100 Н		
Прочность на продавливание	> 650 кПа		
Размеры потребительской упаковки	595 ± 10 мм x 25 ± 3 мм x 178 ± 5 мм		
Масса потребительской упаковки (с изделием)	Набор минтродьюсера Lotus (Размер интродьюсера: большой)	244 ± 5 г	
	Набор интродьюсера Lotus (Размер интродьюсера: малый)	242 ± 5 г	

14 СРОК ГОДНОСТИ

Клапан аортальный транскатетерный Lotus Edge Valve System, предустановленный на систему доставки, признан пригодным для хранения в течение 9 месяцев после стерилизации радиацией. Гарантийный срок хранения равен сроку годности.

Набор интродьюсера Lotus: срок хранения изделия составляет 24 месяца с даты производства после 2-кратной стерилизации ЭО.

Система транскатетерного протезирования аортального клапана Lotus Edge Valve System является нетоксичной и предназначена для однократного использования.

15 СВЕДЕНИЯ ПО СТЕРИЛИЗАЦИИ

15.1 Стерилизация клапана аортального транскатетерного Lotus Edge Valve System, предустановленного на систему доставки

Клапан аортальный транскатетерный Lotus Edge Valve System, предустановленный на систему доставки, изготавливается в условиях чистого помещения класса EN ISO 8 с регулярным контролем содержания частиц в воздухе, биологической нагрузки воздуха и поверхностей, включая содержание эндотоксинов в воде, согласно Глобальной СОП «Рабочая среда» (90751371) компании «Бостон Сайентифик». Производственные условия соответствуют стандарту EN ISO 14644-1, -2 «Чистые помещения и связанные с ними контролируемые среды» и стандарту EN ISO 14698-1, -2 «Чистые помещения и связанные с ними контролируемые среды. Контроль биозагрязнений». Процедуры, действующие на отдельных производственных площадках, обеспечивают соответствие производственной среды требованиям к производству изделия в отношении уровня дисперсных частиц, микробиологической чистоты и чистоты воды. Осуществляется мониторинг частиц, жизнеспособных в данных средах, уровня пирогенности и бионагрузки, систем водоснабжения и ванн, а также изделий в соответствии с процедурами площадки, обеспечивающими соответствие стандартам EN ISO 14644 и EN ISO 14698. Помещения с контролируемыми условиями среды надлежащим образом спроектированы и оснащены системами высокоэффективной сухой воздушной фильтрации (HEPA), кондиционирования воздуха, контроля температуры, влажности и положительного давления.

15.1.1 Обзор стерилизации

Клапан аортальный транскатетерный Lotus Edge Valve System, предустановленный на систему доставки, поставляется стерильным. Стерилизация выполняется в два этапа с помощью процесса, предназначенного для оптимальной стерилизации различных видов материалов, входящих в состав изделия. Протез клапана и смачиваемые каналы подвергаются финишной стерилизации в 0,60% растворе глутарового альдегида. Герметичный контейнер из поликарбоната помещается на клапан при итоговой сборке для обеспечения проникновения жидкого стерилизующего средства в смачиваемые каналы и клапан. После химической стерилизации на контейнер устанавливается экран из нержавеющей стали, чтобы минимизировать воздействие излучения на клапан при стерилизации остальных компонентов системы доставки и упаковки изделия электронным излучением. Контейнер не снимается при стерилизации, хранении и транспортировке заказчику.

После химической стерилизации готовое упакованное изделие отправляется подрядчику по стерилизации («Стерис Хелс» (Steris Health), Ирландия) для выполнения стерилизации электронным излучением. Цикл стерилизации электронным излучением прошел валидацию в соответствии с EN ISO 11137-1 «Стерилизация медицинской продукции. Радиационная стерилизация. Требования к разработке, валидации и текущему контролю процесса стерилизации медицинских изделий». Поскольку клапан в контейнере из поликарбоната уже прошел стерилизацию, на контейнер устанавливается экран из

нержавеющей стали, чтобы минимизировать воздействие излучения на клапан при стерилизации остальных компонентов системы доставки электронным излучением.

Была выполнена валидация стандартной стерилизационной дозы в целях обеспечения требуемого минимального гарантированного уровня стерильности (ГУС) в 10^{-6} при средней общей биологической нагрузке изделия не более 1000 КОЕ/изделие с помощью метода VDmax25. Значения минимальной и максимальной дозы приведены в следующей таблице:

Таблица 8. Максимальная/минимальная доза стерилизации электронным излучением

Изделие	Минимальная доза	Максимальная доза
Клапан аортальный транскатетерный Lotus Edge Valve System, предустановленный на систему доставки	25 кГр	57 кГр

Стерильность клапана аортального транскатетерного Lotus Edge Valve System, предустановленного на систему доставки, соответствует требованиям EN 556-1 «Стерилизация медицинских изделий. Требования к медицинским изделиям категории «стерильные». Часть 1. Требования к медицинским изделиям, подлежащим финишной стерилизации».

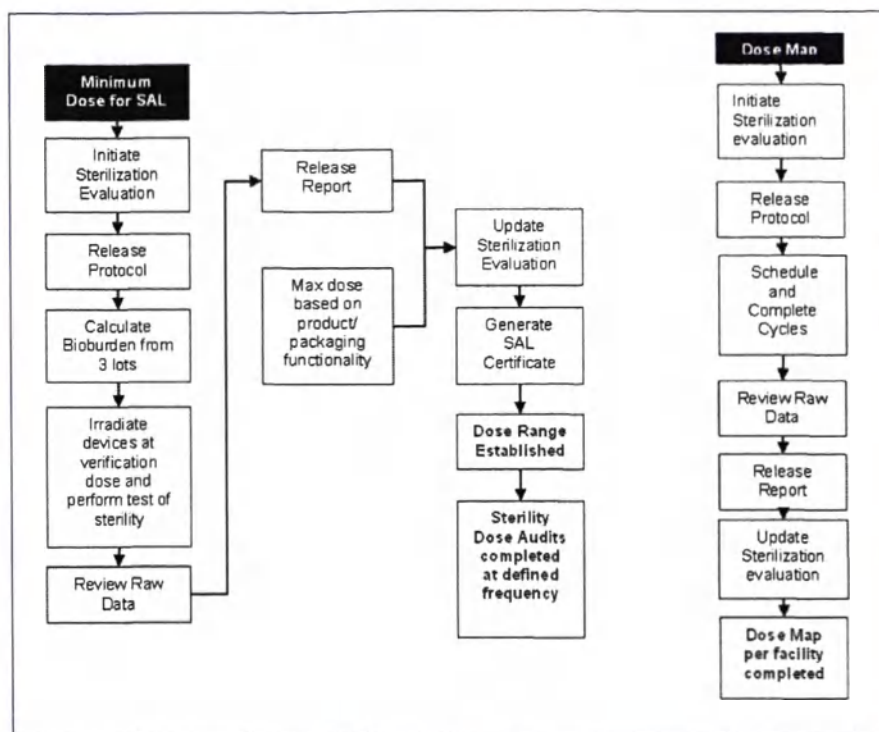
15.1.1.1 Химическая стерилизация

Процедуры валидации химической стерилизации клапана аортального транскатетерного Lotus Edge Valve System, предустановленного на систему доставки, на производственной площадке компании «БСК» были выполнены в соответствии с EN ISO 14160 «Стерилизация медицинских изделий. Жидкие химические стерилизующие средства для одноразовых медицинских изделий, содержащих ткани животного происхождения и их производные. Требования к валидации и текущему контролю процесса стерилизации или медицинских изделий» (далее - EN ISO 14160). Стандартный цикл стерилизации с использованием 0,60% глутарового альдегида продолжительностью не менее 23 часов при температуре 32 ± 2 °C прошел валидацию на предмет обеспечения минимального гарантированного уровня стерильности (ГУС) в 10^{-6} .

Согласно процедуре производственной площадки «Химическая стерилизация» (90948506), каждый прогон химической стерилизации проверяется на предмет соответствия температуры в печи заданным требуемым параметрам. Данные о стерилизующем средстве (глутаровый альдегид) также проверяются перед выпуском изделия, чтобы обеспечить соответствие pH и концентрации стерилизующего средства спецификациям. Кроме того, стерилизованный образец изделия подвергается испытанию на стерильность после каждого прогона химической стерилизации, и изделие выпускается только в случае положительного результата.

15.1.1.2 Стерилизация электронным излучением на объекте подрядчика

В соответствии с требованиями EN ISO 11137-1, можно сделать следующие выводы в отношении процесса валидации радиационной стерилизации в компании «БСК»:



Minimum Dose for SAL 10^{-6}
 Initiate Sterilization Evaluation
 Release Protocol
 Calculate Bioburden from 3 lots
 Irradiate devices at verification dose and
 perform test of sterility
 Review Raw Data
 Release Report
 Max dose based on product/ packaging
 functionality
 Update Sterilization Evaluation
 Generate SAL Certificate
 Dose Range Established
 Sterility Dose Audits completed at defined
 frequency
 Dose Map
 Initiate Sterilization evaluation
 Release Protocol
 Schedule and Complete Cycles
 Review Raw Data
 Release Report
 Update Sterilization evaluation
 Dose Map per facility completed
Рисунок 22. Блок-схема процесса облучения компании «БСК»

Минимальная доза для ГУС 10^{-6}
 Первичная оценка стерилизации
 Выпуск протокола
 Калькуляция бионагрузки из 3 партий
 Облучение изделия верификационной дозой и
 проведение теста на стерильность
 Анализ исходных данных
 Выпуск отчета
 Максимальная доза, исходя из
 функциональности изделия/упаковки
 Обновление оценки стерилизации
 Подготовка сертификата ГУС
 Установление диапазона доз
 Проверка стерилизующих доз с
 определенной частотой
 Топография дозы
 Первичная оценка стерилизации
 Выпуск протокола
 График и полные циклы
 Анализ исходных данных
 Выпуск отчета
 Обновление оценки стерилизации
 Топография дозы для объекта выполнена

Все стандартные операционные процедуры, испытания и оценки проводятся в соответствии со следующими стандартами:

- EN ISO 11137-1 «Стерилизация медицинской продукции. Радиационная стерилизация. Часть 1. Требования к разработке, валидации и текущему контролю процесса стерилизации медицинских изделий»
- EN ISO 11137-2 «Стерилизация медицинской продукции. Радиационная стерилизация. Часть 2. Установление стерилизующей дозы»

- EN 556-1 «Стерилизация медицинских изделий. Требования к медицинским изделиям категории "стерильные"»
- EN ISO 11737-1 «Стерилизация медицинских изделий. Микробиологические методы. Часть 1. Оценка популяции микроорганизмов на продукции»
- EN ISO 11737-2 «Стерилизация медицинских изделий. Микробиологические методы. Часть 2. Испытания на стерильность, проводимые при валидации процессов стерилизации»

Стандартная стерилизационная доза в 25-57 кГр прошла валидацию в отношении клапана аортального транскатетерного Lotus Edge Valve System, предустановленного на систему доставки, с помощью метода VD_{max}^{25} и обеспечивает минимальный требуемый гарантированный уровень стерильности (ГУС) в 10^{-6} при средней общей биологической нагрузке изделия не более 1000 КОЕ/изделие.

Исследования на топографирование дозы были проведены для того, чтобы подтвердить, что цикл стерилизации электронным излучением, выполняемый компанией «Стерис Хелс», Ирландия, обеспечивает требуемую дозу в диапазоне 25-57 кГр для клапана аортального транскатетерного Lotus Edge Valve System, предустановленного на систему доставки. Оценивались клапаны Lotus Edge 23 мм, 25 мм и 27 мм.

При двухсторонней стерилизации изделие двигается перед электронно-лучевой установкой так, что облучаются обе стороны. Это обеспечивается четырьмя проходами с использованием одного ускорителя электронов с поворачиванием изделия после каждого прохода (то есть, двумя двойными проходами) на предприятии «Стерис Хелс», Ирландия. В изделии и вокруг него помещались дозиметры в соответствии с нормальной конфигурацией для стерилизации облучением, чтобы определить место и интенсивность минимальной и максимальной дозы, а также чтобы установить взаимосвязь между минимальной и максимальной дозами и положением текущего контроля. В дополнение к поправочному коэффициенту (в соответствии с уровнем неопределенности соотношений доз) было рассчитано соотношение между минимальной дозой и дозой в положении контроля. Это соотношение использовалось для определения дозы, необходимой для достижения минимальной дозы для изделия в 25 кГр с высоким уровнем достоверности. Производство дозы текущего контроля и коэффициента корреляции максимальной дозы подтверждает, что доставляемая доза не превышает максимальной допустимой дозы в 57 кГр.

Естественный уровень стерильности изделия (ЕУСИ) и испытания на бактериостаз и фунгистаз (Б/Ф)

Испытания на бактериостаз и фунгистаз (Б/Ф) были проведены с целью подтвердить, что клапан Lotus Edge не обладает бактериостатическими или фунгистатическими свойствами. Испытания на бактериостаз и фунгистаз были проведены с целью определения наличия каких-либо ингибирующих факторов, которые могут привести к аннулированию испытаний на стерильность. По результатам испытаний установлено, что клапан аортальный транскатетерный Lotus Edge Valve System, предустановленный на систему доставки, не обладает бактериостатическими или фунгистатическими свойствами.

Пирогенность

В соответствии со стандартом AAMI ST72 «Бактериальные эндотоксины. Методологии исследования, регулярный контроль и альтернативы серийным исследованиям», изделия, которые имеют прямой или косвенный внутрисосудистый, интралимфатический или интратекальный контакт или имеют вероятность подобного системного воздействия, должны оцениваться на наличие эндотоксина. Клапан аортальный транскатетерный Lotus Edge Valve System, предназначенный на систему доставки, оказывает такое воздействие, поэтому его тестируют на эндотоксин на основании статей 161 и 85 Фармакопеи США и стандарта AAMI ST72 «Бактериальные эндотоксины. Методики испытаний, регулярный мониторинг и альтернативы проверке партий». Результаты испытаний изделия на эндотоксины оцениваются на основании корпоративной СОП «Испытания на бактериальные эндотоксины» (90027752).

Репрезентативное готовое изделие подвергается испытанию, чтобы подтвердить апиrogenность изделия и убедиться в том, что изделие не ингибирует и не усиливает реакцию реактива лизата амёбоцитов мечехвоста (LAL). Апиrogenность производимых изделий подвергается текущему контролю в соответствии с требованиями AAMI ST72:2011. Клапан аортальный транскатетерный Lotus Edge Valve System, предназначенный на систему доставки, изготавливается в условиях чистого помещения класса EN ISO 8 с регулярным контролем содержания частиц в воздухе, биологической нагрузки воздуха и поверхностей, включая содержание эндотоксинов в воде. Клапан аортальный транскатетерный Lotus Edge Valve System, предназначенный на систему доставки, подвергается испытаниям на содержание эндотоксинов в соответствии со Стандартным планом выборки подразделения структурных заболеваний сердца.

Биологическая нагрузка

Для гарантии того, что на стерилизацию не оказывают влияние уровни биологической нагрузки изделия, генерируются данные по биологической нагрузке. Испытания на биологическую нагрузку проводят в соответствии с Корпоративной СОП «Испытания на биологическую нагрузку изделий» (90036666), основанной на стандарте EN ISO 11737-1. Испытания на биологическую нагрузку проводятся в целях контроля тенденций изменения биологической нагрузки, чтобы исключить влияние уровней биологической нагрузки изделия на оба процесса стерилизации (химическая стерилизация клапана/смачиваемого канала и стерилизация электронным излучением несмачиваемых каналов).

Клапан аортальный транскатетерный Lotus Edge Valve System, предназначенный на систему доставки, изготавливается в условиях чистого помещения класса EN ISO 8 с регулярным контролем содержания частиц в воздухе, биологической нагрузки воздуха и поверхностей, включая содержание эндотоксинов в воде. Изделия будут регулярно проходить испытания на биологическую нагрузку в соответствии со Стандартным планом выборки (90947941) подразделения структурных заболеваний сердца.

Изделие Lotus Edge Valve System регулярно проходит испытания на биологическую нагрузку в соответствии с РИ «Аудиты доз стерильности».

15.1.2 Заключение о стерилизации

Процедуры валидации процесса стерилизации и испытаний на стерильность, описанные в настоящем разделе, обеспечивают данные, подтверждающие соответствие клапана аортального транскатетерного Lotus Edge Valve System, предназначенного на

систему доставки, применимым стандартам, основным требованиям Директивы по медицинским изделиям 93/42/ЕЭС/требованиям к безопасности и эффективности Регламента о медицинских изделиях 2017/745.

15.2 НАБОР ИНТРОДЬЮСЕРА LOTUS

Глобальный цикл стерилизации был валидирован на линии 10 в соответствии с протоколом I-ISI-732. Валидация процесса стерилизации для цикла глобальной стерилизации окисью этилена, проводимой компанией «Креганна» проводилась с использованием 2 репрезентативных изделий производства компании «Креганна» при двух различных конфигураций загрузки, каждая из которых представляет собой 1 стандартный поддон. В соответствии с Приложением В стандарта EN ISO11135-1:2007 валидация процесса стерилизации была проведена с использованием метода «массовой гибели» (подход полуцикла) в трехфазной системе с отдельными камерами для предварительного кондиционирования, стерилизации и дегазации.

Валидация процесса стерилизации этиленоксидом набора интродьюсера Lotus была успешно проведена на 10 линии с использованием принятой стратегии стерилизации изделия. Подтверждено, что плотность и конфигурация загрузки комплектов интродьюсеров Lotus находятся в пределах допустимого диапазона глобального цикла. Валидация включала аттестацию микробиологических характеристик, проведенную в сублетальном цикле и полуцикле. Оба компонента из набора интродьюсера Lotus были инокулированы внутри изделия при расположении в условиях наихудшего случая. Сублетальный цикл был выполнен в соответствии с заданными спецификациями, и все технологические параметры были соблюдены. Было установлено, что процесс стерилизации дилататора несколько сложнее по сравнению со стерилизацией интродьюсера. Данный сублетальный цикл подтвердил, что два внешних УКП, которые были валидированы в глобальном цикле, было сложнее стерилизовать, чем какой-либо из внутренних инокулированных компонентов интродьюсера или дилататора. Поскольку в сублетальном цикле только интродьюсер продемонстрировал полную летальность, был также проведен полуцикл, в котором был отмечен некоторый рост на дилататоре, а также на 2 внешних УКП. Испытание на стерильность также проводилось на наборе интродьюсера Lotus после сублетального цикла для определения устойчивости к естественной бионагрузке изделия, была продемонстрирована полная летальность этих стерильных единиц.

Испытания на остаточное содержание ЭО для определения остаточных уровней проводили после воздействия газа в 1-кратном и 2-кратном полных циклах. Испытания показали, что изделие было достаточно дегазировано для соответствия требованиям стандарта ISO 10993-7 по истечении как минимум 1 суток нахождения в зоне аэрации. Валидация биологической нагрузки и содержания эндотоксинов в изделии была проведена как часть валидации процесса стерилизации. Текущий контроль бионагрузки и испытания на содержание эндотоксинов в изделии проводились с производственной загрузкой, и результаты обоих испытаний соответствовали пределам, указанным в спецификации.

При валидации было доказано, что набор интродьюсера Lotus пригоден для стерилизации в глобальном цикле стерилизации ЭО, проводимой компанией «Креганна», на линии 10. Данные подтверждают, что изделие может быть стерилизовано для обеспечения ГУС 10^{-6} в цикле текущего процесса стерилизации.

16 ОЧИСТКА И ДЕЗИНФЕКЦИЯ

Неприменимо к системе транскатетерного протезирования аортального клапана Lotus Edge Valve System, так как изделия поставляются в стерильном состоянии и предназначены только для одноразового использования. Не использовать повторно. Не подлежит повторной стерилизации.

17 БИОСОВМЕСТИМОСТЬ

Результаты испытаний на биологическую совместимость, проведенных на системе транскатетерного протезирования аортального клапана Lotus Edge Valve System, подтверждают приемлемость профиля биологической совместимости для применения по назначению. Выбор испытаний на биологическую совместимость выполнялся в соответствии с классификацией по EN ISO 10993-1, представленной в нижеприведенной таблице:

Таблица 9 - Классификация по стандарту EN ISO 10993-1

Компонент	Категория	Длительность контакта	Контакт с организмом
Клапан	Имплантат	Постоянная (> 30 дней)	Циркулирующая кровь
Система доставки	Изделие, подсоединяемое извне	Кратковременная (< 24 часов)	Циркулирующая кровь
Стилет	Изделие, подсоединяемое извне	Не контактирует с пациентом	-
Набор интродьюсера Lotus	Изделие, подсоединяемое извне	Кратковременная (< 24 часов)	Циркулирующая кровь

Испытания на биологическую совместимость были проведены на клапане аортальном транскатетерном Lotus Edge Valve System, предустановленном на систему доставки, с учетом положений ISO 10993-1:2009 «Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 1. Оценка и исследования в рамках процесса управления рисками», ISO 10993-12: 2009 «Приготовление проб и контрольные образцы» и 10993-18: 2009 «Исследование химических свойств материалов». Все испытания в рамках химической характеристики материалов проводились в лабораториях, прошедших аудиторскую проверку и включенных в перечень утвержденных поставщиков (ПУП) компании «БСК».

Все испытания проводились на полностью собранных изделиях, представляющих собой итоговую конструкцию, прошедших стерилизацию электронным излучением при максимальных параметрах излучения, в соответствии с надлежащей лабораторной практикой (часть 58 тома 21 Свода федеральных нормативных актов США) с применением соответствующих положений EN ISO 10993-1 «Оценка биологическая медицинских изделий. Часть 1. Оценка и исследования в рамках процесса управления рисками».

Клапан и система доставки подвергались испытаниям отдельно.

Размер выборки, подготовка образцов и эталонные материалы соответствовали требованиям стандарта EN ISO 10993-12 «Приготовление проб и контрольные образцы». Ввиду сложности и неправильной формы твердого изделия для доставки коэффициенты экстракции для испытания на биологическую совместимость рассчитывались по весу (4 г/20 мл) в соответствии с EN ISO 10993-12. Метод расчета коэффициентов для системы доставки по весу обеспечил количество испытуемого образца, превышающее требование к площади поверхности $> 3 \text{ см}^2/\text{мл}$. Расчеты показывают, что при сравнении с

коэффициентом по площади поверхности (например, 3 см²/мл) использование коэффициента по весу (4 г/20 мл) приводит к использованию большего количества испытуемого образца, чем при расчете по площади поверхности.

Для обеспечения согласованности с испытаниями на биологическую совместимость изделия для доставки, для расчета коэффициентов экстракции в каждом испытании использовался вес клапана (4 г/20 мл), что также соответствует условиям наихудшего случая с более концентрированными экстрактами по сравнению с расчетом по площади поверхности клапана.

Экстракция образцов выполнялась в соответствии с требованиями протокола. Фактические размеры выборки, использованные для каждой экстракции, указаны в отчетах о проведении испытаний.

Таблица 10 - Сводные результаты испытаний на биологическую совместимость клапана (Lotus Edge)

Проведенное испытание / № части действующего стандарта ISO 10993	Дата отчета об испытании	Испытательная лаборатория/ номер отчета	Экстракт / Условия	Результаты
Испытания на цитотоксичность методом выделения минимальной поддерживающей среды/ Часть 5	20 июля 2018 г.	«Уси АппТек» Отчет № 140147	МПСИ с добавлением 5% фетальной бычьей сыворотки 72 ± 2ч при температуре 37 ± 1°C	Пройдено, не цитотоксично Степень 0
	06 июля 2018 г.	«Уси АппТек» Отчет № 142512	МПСИ с добавлением 5% фетальной бычьей сыворотки 24 ± 2ч при температуре 37 ± 1°C	Пройдено, не цитотоксично Степень 0
Исследование гемолиза методом прямого контакта / Часть 4	30 июля 2018 г.	«Уси АппТек» Отчет № 145784	Кровь, прямой контакт	Пройдено, не вызывает гемолиз Гемолитический индекс: 0,4%
Анализ остаточного содержания глутарового альдегида / Анализ остаточного содержания формальдегида	16 июля 2018 г.	«НАМСА» 18T_46963_01 / 02 / 03	Очищенная вода 72 ± 2 ч при температуре 37°C	Обнаружены низкие уровни содержания глутарового альдегида, соответствующие предыдущим результатам. Уровни содержания формальдегида ниже предела обнаружения

Условия экстракции: ФР = физиологический раствор, НХ = натрия хлорид, МСХ = масло семян хлопка, КМ = кунжутное масло, НФБ = натрий-фосфатный буфер, МПСИ+ФБС = минимальная питательная среда Игла с 5 % фетальной бычьей сывороткой, ДМСО = диметилсульфоксид

Таблица 11 - Сводные результаты испытаний на биологическую совместимость системы доставки (Lotus Edge)

Проведенное испытание / № части действующего стандарта ISO 10993	Дата отчета об испытании	Испытательная лаборатория/ номер отчета	Экстракт / Условия	Результаты
Испытания на цитотоксичность методом выделения минимальной	14 июня 2018 г.	«Уси АппТек» Отчет № 138953	МПС-И с 5 % фетальной бычьей сывороткой	Пройдено, не цитотоксично Степень 0

Проведенное испытание / № части действующего стандарта ISO 10993	Дата отчета об испытании	Испытательная лаборатория/ номер отчета	Экстракт / Условия	Результаты
поддерживающей среды/ Часть 5			24 ± 2 ч при температуре 37 ± 1 °C	
Испытание на сенсibilизацию на морских свинках методом максимизированной пробы / Часть 10	09 июля 2018 г.	«Уси АппТек» Отчет № 142688	ФР/ХСМ 50 ± 2 °C в течение 72 ± 2 ч	Пройдено, не вызывает сенсibilизацию Степень сенсibilизации: 0
Испытание на внутрикожную реактивность / часть 10	17 июня 2018 г.	«Уси АппТек» Отчет № 139569	ФР/ХСМ 50 ± 2 °C в течение 72 ± 2 ч	Пройдено, не вызывает раздражения
Испытание на острую системную токсичность методом введения / часть 11	18 июня 2018 г.	«Уси АппТек» Отчет № 139465	ФР/ХСМ 50 ± 2 °C в течение 72 ± 2 ч	Пройдено, нетоксично
Испытание на переносимый материалами кроличий пироген/ Часть 11	15 июня 2018 г.	«Уси АппТек» Отчет № 139334	ФР 50 ± 2 °C в течение 72 ± 2 ч	Пройдено, апиногенно
Тест Эймса на мутагенность / часть 3	28 июня 2018 г.	«Уси АппТек» Отчет № 141395	ФР/ДМСО 50 ± 2 °C в течение 72 ± 2 ч	Пройдено, не мутагенно
Исследование на культуре клеток мышины лимфомы / Часть 3	01 августа 2018 г.	«Уси АппТек» Отчет № 146271	ФР/ДМСО 50 ± 2 °C в течение 72 ± 2 ч	Пройдено, не мутагенно
Исследование гемолиза методом прямого контакта / Часть 4	24 июля 2018 г.	«Уси АппТек» Отчет № 144217	Кровь, прямой контакт	Не является гемолитическим Гемолитический индекс: 0,0%
Проба на гемолиз методом экстракции / часть 4	24 июля 2018 г.	«Уси АппТек» Отчет № 144217	НФБ / 50 ± 2 °C в течение 72 ± 2 ч	Не является гемолитическим Гемолитический индекс: 0,0%
Исследование тромбозоустойчивости in vivo (на собаках)/ Часть 4	08 декабря 2017 г.	«НАМСА» 17T_40656_02	Прямой	Как испытуемое, так и контрольное изделие продемонстрировали тромбозоустойчивость.
Активация комплемента / часть 4	21 ноября 2017 г.	«Уси АппТек» Отчет № 108648	Сыворотка здорового человека.	Сопоставимо с контролем, предоставленным заказчиком
Анализ in vitro на гемосовместимость / часть 4	18 марта 2018 г.	«Уси АппТек» Отчет № 123806	Прямой метод, цельная кровь человека	Сопоставимо с контролем, предоставленным заказчиком Нелетучий остаток: Пройдено, 2,5 мг,
Физико-химические свойства, Фармакопей США <661> / Часть 18	12 июня 2018 г.	«Уси АппТек» Отчет № 138746	Очищенная вода при 70 °C в течение 24 ч	Зольный остаток: не требуется Тяжелые металлы: Пройдено, 1 ч/млн Буферная емкость: Пройдено, 0,20 мл

NS= Физиологический раствор, CSO= Хлопковое масло, PBS= Забуференный фосфатом физиологический раствор, E-MEM+FBS = Выделение минимальной поддерживающей средой Игла с 5% фетальной бычьей сывороткой

Заключение о биологической совместимости

По результатам оценки в соответствии с испытаниями на биологическую совместимость изделие Lotus Edge Valve System не токсично (локально и системно), не

вызывает сенсibilизации, местного раздражения или иного вреда. Исходя из данных, результатов испытаний и обоснований, можно заключить, что изделие является биосовместимым при применении по назначению в соответствии с EN ISO 10993-1.

Полученные данные подтверждают соответствие изделия и упаковки применимым основным требованиям, установленным Директивой по медицинским изделиям 93/42/ЕЭС.

18 Доклинические испытания на животных

Программа доклинических исследований *in vivo* была выполнена с целью оценить безопасность и эффективность системы Lotus Edge Valve System в соответствии с ISO 5840-3, включая характеристики доставки, развертывания и визуализации, а также биологическое и кальцифицирующее воздействие.

Цели программы доклинических исследований *in vivo*:

- Разработать подходящую животную модель для оценки безопасности и биологического действия системы Lotus Edge Valve System.
- Оценить характеристики доставки и гемодинамические показатели на модели чрескожного доступа через бедренную артерию.
- Оценить кальцификацию тканевых створок в сравнении с утвержденным контролем.

Сводные результаты каждого проведенного исследования, направленного на оценку клапана Lotus, представлены в таблице ниже. Результаты распространяются и на клапан Lotus Edge, как модификацию клапана Lotus.

Таблица 12. Основные исследования и исследования на животных для разработки модели

Исследование №	Испытуемые/контрольные образцы	Размер и количество (n) изделий	Виды, количество животных, включенных в исследование (N), и возрастная категория	Расположение имплантата и метод	Временные точки оценки	Количество животных, выживших к моменту оценки (n/N)	Цель и содержание испытаний
Исследование биологической реакции и безопасности имплантации клапана Lotus овцам в соответствии с НЛП							
Исследование № 12-024G	Клапан Lotus	27 мм (17)	Овца (23), молодая	Аортальное кольцо Транскатетерное протезирование аортального клапана (ТПАК), бедренный доступ	90 и 140 дней	12/17 90 дней: 2 140 дней: 10	<u>Цель:</u> оценка безопасности и биологической реакции у молодых овец на клапан Lotus в течение 20 недель после чрескожной имплантации в ортотопическом положении. <u>Краткая информация:</u> из 23 животных, выбранных для имплантации, 6 были усыплены перед введением клапана из-за рассечения сосуда в месте доступа. Клапаны раскрылись у 17 животных, из которых 12 выжило до момента запланированного осмотра (2 в 90 дней, 10 в 140 дней). Было отмечено 5 незапланированных летальных случаев, связанных с процедурой: • Два летальных случая были вызваны полной АВ-блокадой после фибрилляции желудочков (ФЖ). • Один летальный случай наступил после закупорки правой коронарной артерии из-за короткого аортального корня у овцы. • Один летальный случай произошел в ходе восстановления в результате ФЖ по неясной причине.

						Один летальный случай от желудочковой эмболизации изделия, вероятно, связанной с имплантацией в эластичное кольцо здоровой модели животного. Все выжившие до окончания исследования животные имели нормальные гемодинамические параметры. Патологическое исследование выявило признаки, характерные для чрескожной имплантации биопротеза клапана у овец. Рентгенографическое исследование кальциноза клапанов Lotus по сравнению с эксплантированными биопротезными клапанами человека показало отсутствие значительной разницы в степени кальцинирования. <u>Заключение:</u> чрескожная имплантация клапана Lotus 27 мм может быть выполнена в аортальное кольцо здоровой овцы с показателями выживаемости 140 дней. Кальцинирование клапана Lotus не превышало сравнительных показателей клапанов, эксплантированных у людей. В совокупности гемодинамические показатели и гистологический анализ доказывают безопасность клапана Lotus.
Исследования для разработки модели с использованием хирургических сравнительных устройств						
Исследование № ER6605	Клапан Mitroflow	19 мм (7)	Овца (7), молодая	Аортальное кольцо Хирургическая имплантация	140 дней	0/7
<u>Цель:</u> оценка клапана Mitroflow как контрольного изделия в течение 20 недель имплантации взрослым овцам в ортотопическом положении. <u>Краткая информация:</u> семи животным была проведена хирургическая имплантация клапана Mitroflow. Все животные погибли до запланированного окончания исследования через 140 дней, ни одно животное не дожило до 90 дней.						

							• Одно животное было усыплено и исключено из исследования как хирургическое осложнение из-за смещения клапана, вызванного разрывом шовной нити. • Четыре летальных случая произошли в период от 10 до 83 дней из-за дыхательной недостаточности. Аутопсия показала повреждение клапана из-за жестких створок. • Один летальный случай был вызван кровоизлиянием в область АВ узла. • Одно животное усыпили из-за связанного с шовной нитью ограничения оттока и признаков инфарктов миокарда. Эхокардиографические гемодинамические исследования трех животных на 21-й день выявили повышенный чрезклапанный максимальный и срединный градиент и потенциальное несоответствие протеза организму животного. Патологическое исследование створки клапана Mitroflow у трех изделий в течение периода более 60 дней было репрезентативным для хирургических клапанов, длительно имплантированных овцам. В числе полученных данных образование неинтимы в базальных областях интеграции, очаговое хроническое воспаление и различные степени кальцинирования перикардальных створок с минерализацией. <u>Заключение:</u> результаты данного исследования, а также предварительные исследования разработки модели показывают непригодность модели овцы
--	--	--	--	--	--	--	---

							для долгосрочной оценки хирургических клапанов, имплантированных в таком же ортотопическом положении, что и клапан Lotus. Быстрое кальцинирование перикардиальных клапанов, имплантированных молодым животным, отражено в различных документах и не является неожиданным событием
Исследование № TR5215	Клапан Mitroflow, клапан Perimount	19 мм Mitroflow (3) 19 мм Perimount (2)	Овца (5), взрослая	Аортальное кольцо Хирургическая имплантация	90 дней	1/3 Mitroflow 0/2 Perimount	Цель: оценка характеристик заживления и кальцинирования перикардиального аортального клапана Mitroflow 19 мм и клапана Perimount 19 мм при имплантации взрослым овцам в ортотопическом положении. Краткая информация: сложность процедуры привела к повышенному уровню смертности. Одно животное с имплантированным клапаном Mitroflow дожило до запланированного окончания исследования через 90 дней, одно животное с имплантированным клапаном Perimount умерло через 46 дней из-за эндокардита и аневризмы в месте аортотомии. Три животных погибли во время хирургического вмешательства и в течение периода от 1 до 5 дней из-за связанных с процедурой осложнений. У животного, дожившего до срока 90 дней, не отмечалось признаков гемолиза. Патологическое исследование через 90 дней показало хорошее заживление с небольшим воспалением, минимальные структурные изменения в тканях и минимальное кальцинирование. Заключение: сложность процедуры привела к высокому уровню смертности во время операции. Клапан Mitroflow может быть имплантирован в аортальном положении взрослой овце на период 90

							дней.
Исследование № TR5066	Клапан Mitroflow	19 мм (2)	Овца (2), взрослая	Аортальное кольцо Хирургическая имплантация	90 дней	1/2	Цель: оценка характеристик заживления и кальцинирования перикардального аортального клапана Mitroflow 19 мм при имплантации взрослым овцам в ортотопическом положении. Краткая информация: одно животное дожило до запланированного конца исследования через 88 дней. Второе животное умерло на 31-й день от острого отека легких. У животного, дожившего до окончания исследования, не отмечалось признаков гемолиза. Патологическое исследование через 88 дней показало хорошее заживление с небольшим воспалением, структурные изменения в тканях и минимальное кальцинирование. Заключение: клапан Mitroflow может быть имплантирован в аортальном положении взрослой овце на период 88 дней.
Исследование кальцинирования у крыс							
Исследование № TR5212	Испытание: Биопротез клапана из бычьего перикарда Lotus Контрольная группа: Биопротез клапана из ткани бычьего перикарда Mitroflow	Диск перикардальной ткани диаметром 8 мм Испытание: (30) Контрольная группа: (30)	Крыса (10), молодая	Дорсальная подкожная Хирургическая имплантация	30 и 90 дней	10/10	Цель: оценка потенциала кальцинирования ткани бычьего перикарда, использованной при изготовлении клапана Lotus, в сравнении с тканью перикардального клапана Mitroflow. Краткая информация: Гистология: отсутствие кальциноза в группе Lotus через 30 и 90 дней. В группе Mitroflow отмечался кальциноз от легкого до умеренного через 30 дней и от умеренного до сильного через 90 дней. Анализ кальция: кальцинирование было

							значительно меньше в ткани клапана Lotus по сравнению с тканью клапана Mitroflow. Выводы: результаты доказывают значительно меньшую склонность к кальцинозу ткани клапана Lotus по сравнению с тканью клапана Mitroflow при подкожной имплантации в модели молодой крысы через 30 и 90 дней.
Исследование № TR5211	Испытание 1: Биопротез клапана из бычьего перикарда Lotus, возраст 1 год	диск перикардиальной ткани диаметром 8 мм Испытание 1: (16) Контрольная группа 1: (16) Контрольная группа 2: (16)	Крыса (8), молодая	Дорсальная подкожная Хирургическая имплантации	60 дней	8/8	Цель: оценка воздействия старения ткани на возможность кальцинирования состаренной и не состаренной ткани бычьего перикарда, использованной в клапане Lotus, по сравнению с тканью перикардиального клапана Mitroflow при подкожной имплантации модели молодой крысы в течение периода 60 дней. Краткая информация: Гистология: отсутствие кальцинирования в группе с 1-годовалым старением и без старения ткани клапана Lotus. Умеренное кальцинирование 2 из 3 образцов группы Mitroflow. Анализ кальция: отмечалось значительно меньшее кальцинирование состаренных и не состаренных тканей клапана Lotus по сравнению с тканями клапана Mitroflow. Выводы: результаты показывают ограниченную тенденцию кальцинирования в группе тканей Lotus как состаренных, так и не состаренных, по сравнению с тканями клапана Mitroflow, имплантированными подкожно моделям молодых крыс на период 60 дней, так же, как и отсутствие воздействия состаривания тканей клапана Lotus на возможность кальцинирования.
	Контрольная группа 1: Биопротез клапана из бычьего перикарда Lotus, не состаренный						
	Контрольная группа 2: Биопротез клапана из ткани бычьего перикарда Mitroflow						
90-дневное исследование разработки модели Lotus							

Исследование № TR4704	Клапан Lotus	27 мм (8)	Овца (8), молодая	Аортальное кольцо Транскатетерное протезирование аортального клапана (ТПАК), бедренный доступ	90 дней	3/8	Цель: оценка характеристик заживления и кальцинирования клапана Lotus 27 мм в течение 90 дней после имплантации взрослым овцам. Краткая информация: имплантация была проведена восьми животным. Отмечено 5 незапланированных смертей: 4 из-за эмболизации клапана и 1 из-за ФЖ во время имплантации. Три животных дожили до запланированного окончания исследования через 90 дней без тромбов, системной токсичности, изменения размеров клапана и гемодинамических характеристик. Заключение: предварительный скрининг с помощью КТ позволил осуществить отбор животных для имплантации. Фиксация клапана была затруднена в некальцинированной ткани аортального кольца. Была успешно выполнена репозиция клапана. При необходимости возможно выполнение полного извлечения клапана и системы доставки. Заживление нормальное, без признаков гемолиза. Рисков для безопасности пациентов не выявлено.
Исследования разработки контрольной модели хирургического биопротеза							
Исследование № TR4939	Клапан Mitroflow, клапан Perimount	19 мм Mitroflow (2) 19 мм Perimount (1)	Овца (3), взрослая	Аортальное кольцо Хирургическая имплантация	90 дней	0/2 Mitroflow 1/1 Perimount	Цель: оценка характеристик заживления и кальцинирования хирургического клапана, имплантированного в ортотопическом положении взрослым овцам, в течение 90 дней. Краткая информация: у 2/3 животных с клапаном Mitroflow отмечалась мгновенная ФЖ и смерть от реперфузии после имплантации. Одно животное с имплантированным клапаном Perimount дожило до 90 дней, клапан хорошо размещен, аортальная регургитация

							отсутствует. Заключение: клапан Mitroflow 19 мм не имеет надлежащих внешних размеров для соответствия аорте молодых овец. Аортальный клапан Perimount 19 мм может быть имплантирован с формированием небольших складок подшиваемой манжеты для уменьшения размеров.
Исследование № TR4544	Клапан Mitroflow	19 мм (5)	Овца (5): 2 молодых и 3 взрослых	Аортальное кольцо Хирургическая имплантация	90 дней	0/5	Цель: оценка характеристик зажима и кальцинирования перикардального аортального клапана Mitroflow 19 мм при имплантации взрослым овцам в ортотопическом положении. Краткая информация: ни одно животное не выжило из-за избыточного времени накачивания и осложнений хирургической процедуры. Процедурные события в первых двух случаях были, скорее всего, связаны с молодым возрастом животных и меньшими размерами. Три имплантации были выполнены животным большего размера для повышения выживаемости, однако улучшения результатов не наблюдалось. Заключение: данное исследование не позволило осуществить оценку функционирования клапана Mitroflow in vivo, однако доказало возможность имплантации клапана в аортальный корень. Процедура и медицинское лечение нуждаются в доработке до выполнения дополнительной имплантации.

Исследование № TPTR3678	Клапан Lotus (Примечание: данная исследуемая когорта также указана в Мастер-таблице в исследованиях по разработке модели клапана Lotus)	23 мм (12)	Юкатанская свинья (12), взрослая	Аортальное кольцо ТПАК, доступ через сонную артерию	90 дней	2/12	<u>Цель:</u> оценка характеристик заживления клапана Lotus 23 мм после эндоваскулярной имплантации взрослым юкатанским свиньям в течение периода 90 дней. Создание контрольного образца с использованием хирургически имплантированного перикардального клапана Mitroflow, выпускаемого в промышленных масштабах. <u>Краткая информация:</u> из 12 животных, которым были имплантированы клапаны Lotus, 2 животных дожили до 90 дней, а 1 – до 150 дней. Три преждевременных летальных случая были вызваны эмболизацией клапана в желудочке. Во время операции имело место 6 летальных случаев из-за трудностей в связи с точным размещением изделия в аортальном кольце. Патологическое исследование через 90 дней показало хорошее позиционирование клапанов с вращением и минимальным кальцинированием. В одном клапане одна створка втянулась назад из-за разрастания паннуса, вызвавшего ограничение движения и регургитацию, а также ограничение полезной пропускной площади клапана. Из 4 животных контрольной группы, которым были имплантированы клапаны Mitroflow, ни одно не выжило. <u>Заключение:</u> данное исследование показывает, что доступ через сонную артерию возможен, но не является оптимальным для установки клапана Lotus в модели свиньи. Низкие показатели выживаемости обусловлены трудностями с фиксацией изделия в некальцинированной аортальной ткани. Ни одно животное из хирургической
	Клапан Mitroflow	19 мм (4)	Юкатанская свинья (4), взрослая	Аортальное кольцо Хирургическая имплантация		0/4	

							контрольной группы не выжило. Модель не оптимизирована для оценки эндоваскулярной или хирургической установки клапана
Исследования разработки модели клапана Lotus							
Исследование № TR4953	Клапан Lotus	27 мм (15)	Овца (17), молодая	Аортальное кольцо Транскатетерное протезирование аортального клапана (ТПАК), бедренный доступ	30 и 140 дней	10/15 30 дней: 3 140 дней: 7	<u>Цель:</u> оценка функционирования клапана Lotus 27 мм в течение более 20 недель после имплантации в ортотопическом положении молодым овцам. <u>Краткая информация:</u> из 17 животных, выбранных для имплантации, 2 были усыплены перед введением клапана из-за рассечения сосуда в месте доступа. Клапаны раскрылись у 15 животных, из которых 10 выжило до момента запланированного осмотра (3 в течение 30 дней, 7 в течение 140 дней). Отмечено 5 незапланированных смертей: • 2 клапана были эмболизированы после имплантации, возможно, из-за эластичности аортального кольца. • 1 животное было усыплено из-за ишемии и ФЖ во время раскрытия клапана. • 1 животное усыпили на 7-й день из-за осложнения хирургической операции. • 1 смерть на 129-й день вызвана застойной сердечной недостаточностью (несоответствие протеза). Постоянный стимулятор был имплантирован одному животному на 140-й день для лечения АВ-блокады после раскрытия клапана. Клапан Lotus продемонстрирован заживление после 30 и 140 дней у всех животных, без отмечаемых признаков гемолиза.

						образования тромба или структурных ухудшений. У 2 из 7 животных отмечались признаки аортальной недостаточности через 140 дней, у всех животных отмечалось повышение градиента давления в клапане к 140 дню. Признаков гемолиза, образования тромба или структурных ухудшений не отмечалось. <u>Заключение:</u> клапан Lotus в аортальном положении показал хорошие долгосрочные результаты у молодых здоровых животных. Кальцинирование клапана, отмечаемое в большинстве имплантатов, может быть связан с молодым возрастом овец и/или ростом животного во время периода исследования, что могло привести к несоответствию протеза животному. Молодой возраст и несоответствие протеза являются известными ускорителями процесса кальцинирования биопротеза.
Исследование № TR4523	Клапан Lotus	27 мм (6)	Овца (8), молодая	Аортальное кольцо Транскатетерное протезирование аортального клапана (ТПАК), бедренный доступ	90 дней	1/6 <u>Цель:</u> оценка характеристик заживления и кальцинирования клапана Lotus 27 мм, имплантированного модели молодых овец на минимальный срок 90 дней. <u>Краткая информация:</u> из 8 животных, выбранных для имплантации, 2 были усыплены перед введением клапана из-за рассечения сосуда в месте доступа. Клапаны были раскрыты у 6 животных, из которых 1 выжило до запланированного окончания исследования спустя 90 дней. Три смерти были вызваны кровотечением в месте доступа. Эмболизация клапана вызвала смерть 2 животных. Патологическое исследование через 90 дней показало нормальное заживление и воспаление, с кальцинированием и

							структурными изменениями, соответствующими описанным в научной литературе. <u>Заключение:</u> предварительный скрининг с помощью КТ позволил осуществить отбор животных для имплантации. Фиксация клапана была затруднена в некальцинированной ткани аортального кольца. Была успешно выполнена репозиция клапана. Заживление нормальное, без признаков гемолиза. Рисков для безопасности пациентов не выявлено
Исследования разработки клапана Lotus на модели свиньи и овцы							
Исследование № TR4938	Клапан Lotus	23 мм (4)	Овца (4), взрослая	Аортальное кольцо (3) Митральный (1) Хирургическая имплантация	90 дней	1/4	<u>Цель:</u> оценка удобства модели и доступа для имплантации, а также характеристик заживления и кальцинирования клапана Lotus 23 мм после хирургической имплантации в ортотопическом положении взрослым овцам. <u>Краткая информация:</u> из 4 животных, которым была выполнена имплантация, 1 дожило до запланированного окончания исследования спустя 90 дней. Этому выжившему животному был имплантирован клапан с адаптивной пломбой, удаленной для предотвращения тромбоза коронарного устья. Три животных, которым были имплантированы частичные или нетронутые адаптивные пломбы, умерли из-за тромбоза коронарных артерий. <u>Заключение:</u> удаление адаптивной пломбы, необходимое для предотвращения тромбоза коронарных артерий, делает модель неприемлемой для использования в качестве хирургического контроля для оценки клапана Lotus.

Исследование № TR4758	Клапан Lotus	27 мм (3)	Овца (3), молодая	Аортальное кольцо Транскатетерное протезирование аортального клапана (ТПАК), бедренный доступ	90 дней	0/3	<u>Цель:</u> оценка возможности применения трехмерной вращающейся рентгеноскопии (CoreBeam) в качестве альтернативы КТ сканированию для измерения аортального кольца, позволяющего осуществить успешную имплантацию клапана Lotus 27 мм модели взрослой овцы. <u>Краткая информация:</u> для имплантации были отобраны три животных. Во всех случаях произошла эмболизация изделия вентрикулярно или аортально в течение 1–12 часов после имплантации. <u>Выводы:</u> алгоритм измерения размеров методом CoreBeam, использованным в данном исследовании, не обеспечил правильность измерения аортального кольца для клапана 27 мм.
Исследование № TR4524	Клапан Lotus	27 мм (4)	Овца (4), взрослая	Аортальное кольцо Хирургическая имплантация	90 дней	0/4	<u>Цель:</u> оценка характеристик заживления и кальцинирования клапана Lotus 23 мм через 90 дней после хирургической имплантации в ортотопическом положении взрослым овцам. <u>Краткая информация:</u> ни одно из животных не выжило после проведения процедуры. Анатомическое строение аорты у овец в данном исследовании было слишком малым и хрупким для размещения клапана Lotus, поэтому была предпринята попытка имплантации в митральном положении. Данное исследование не позволило осуществить оценку функционирования in vivo клапана Lotus из-за сложности хирургической процедуры и небольшого естественного анатомического строения овец. <u>Заключение:</u> модель овцы не является надлежащей для оценки хирургической имплантации клапана Lotus

Исследование № TR4389	Клапан Lotus	23 мм (1) 27 мм (4)	Овца (3), молодая	Аортальное кольцо и нисходящая аорта Транскатетерное протезирование аортального клапана (ТПАК), бедренный доступ	Непосредственное	Н/П, непосредственные результаты исследования	<u>Цель:</u> оценка ортотопического размещения и размещения Хуфнагеля клапана Lotus при бедренном доступе у модели молодых овец. <u>Краткая информация:</u> клапаны были раскрыты у трех животных. У 1 животного клапаны были успешно установлены в аортальное положение и в нисходящую аорту. Эмболизация клапана в желудочек привела к смерти 1 животного. Коронарная обструкция у третьего животного привела к фибрилляции желудочков. Кровотечение в месте бедренного доступа произошло у всех трех животных. <u>Заключение:</u> анатомия модели овцы является пригодной для ортотопической имплантации клапана Lotus и имплантации методом Хуфнагеля клапана 23 мм. Бедренный доступ возможен, но может привести к осложнениям в виде кровотечения.
Исследование № TR3488	Клапан Lotus	23 мм (4)	Юкатанская свинья (4), взрослая	Аортальное кольцо ТПАК, доступ через сонную артерию	90 дней	1/4	<u>Цель:</u> разработка чрескожного доступа для доставки и имплантации клапана Lotus 23 мм в естественное аортальное кольцо взрослой особи юкатанской свиньи. <u>Краткая информация:</u> из 4 животных, которым была выполнена имплантация, 1 дожило до 90 дней. 1 животное умерло во время операции, а 2 – после операции по неизвестной причине. Патологическое исследование показало проходимость коронарных артерий, нарастание паннуса на створки с хроническим воспалением и минимальное кальцинирование. <u>Заключение:</u> доступ через сонную артерию обеспечил воспроизводимый доступ к аортальному кольцу. Система клапана Lotus функционировала

							надлежащим образом. Необходимо продлить мониторинг за здоровьем животных и эхокардиографический анализ.
Исследование № TPTR3678	Клапан Lotus	23 мм (12)	Юкатанская свинья (12), взрослая	Аортальное кольцо ТПАК, доступ через сонную артерию	90 дней	2/12	<u>Цель:</u> оценка характеристик заживления клапана Lotus 23 мм после эндоваскулярной имплантации взрослым юкатанским свиньям в течение периода 90 дней. Создание контрольного образца с использованием хирургически имплантированного перикардального клапана Mitroflow, выпускаемого в промышленных масштабах. <u>Краткая информация:</u> из 12 животных, которым были имплантированы клапаны Lotus, 2 животных дожили до 90 дней, а 1 – до 150 дней. Три преждевременных летальных случая были вызваны эмболизацией клапана в желудочке. Во время операции имело место 6 летальных случаев из-за трудностей в связи с точным размещением изделия в аортальном кольце. Патологическое исследование через 90 дней показало хорошее позиционирование клапанов с вращением и минимальным кальцинированием. В одном клапане одна створка втянулась назад из-за разрастания паниуса, вызвавшего ограничение движения и регургитацию, а также ограничение полезной пропускной площади клапана. Из 4 животных контрольной группы, которым были имплантированы клапаны Mitroflow, ни одно не выжило. <u>Заключение:</u> данное исследование показывает, что доступ через сонную артерию возможен, но не является оптимальным для установки клапана
	Клапан Mitroflow	19 мм (4)	Юкатанская свинья (4), взрослая	Аортальное кольцо Хирургическая имплантация		0/4	

							Lotus в модели свиньи. Низкие показатели выживаемости обусловлены трудностями с фиксацией изделия в некальцинированной аортальной ткани. Ни одно животное из хирургической контрольной группы не выжило. Модель не оптимизирована для оценки эндоваскулярной или хирургической установки клапана.
Исследование № ER4443	Клапан Lotus	27 мм (1)	Юкатанская свинья (1), взрослая	Аортальное кольцо ТПАК, доступ через сонную артерию	90 дней	1/1	<u>Цель:</u> оценка доставки, раскрытия и процедуры имплантации системы клапана Lotus 27 мм, имплантируемого модели взрослой особи юкатанской свиньи на срок 90 дней. <u>Краткая информация:</u> животное дожило до запланированного срока окончания исследования 90 дней, однако умерло до завершения окончательных процедур. На аутопсии были отмечены признаки сердечной недостаточности. Патологическое исследование выявило повреждение заглушки клапана и инфарктам миокарда, связанным с данным повреждением. Отмечалось низкое расположение клапана, что явилось вероятной причиной избыточной нагрузки на заглушку и ее повреждения. <u>Заключение:</u> имплантация клапана Lotus 27 мм является целесообразной. Низкое размещение клапана в модели с коротким выходным трактом левого желудочка привели к воздействию на заглушку, что может вызвать риск ее повреждения. Повреждение заглушки может привести к тромбозамболическим явлениям. Особь юкатанской свиньи не является надлежащей моделью для оценки клапана Lotus.

19 КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

19.1 Рандомизированные контролируемые исследования (РКИ) REPRISE III

Основная цель:

Основная цель РКИ REPRISE III состояла в том, чтобы оценить безопасность и эффективность системы клапана Lotus для транскатетерного протезирования аортального клапана (ТПАК) у симптоматических пациентов с кальцинированным тяжелым врожденным аортальным стенозом, для которых характерен крайне высокий или высокий риск замены клапана хирургическим путем.

Проект:

Клиническое исследование REPRISE III представляет собой проспективное многоцентровое рандомизированное (2:1) контролируемое исследование, предназначенное для оценки безопасности и эффективности системы клапана Lotus для транскатетерного протезирования аортального клапана у пациентов с симптомами кальцинированного тяжелого врожденного аортального стеноза. Пациенты с доказанным обывственным тяжелым врожденным аортальным стенозом с исходной площадью аортального клапана (ПАК) $\leq 1,0 \text{ см}^2$ (или индексом ПАК $\leq 0,6 \text{ см}^2/\text{м}^2$) и средним градиентом давления ≥ 40 мм рт. ст. или скоростью струи ≥ 4 м/с, принадлежали функциональному классу $> \text{II}$ по NYHA и были определены группой кардиологов как имеющие высокий или крайне высокий риск при хирургическом вмешательстве (прогнозируемая послеоперационная летальность или серьезный, необратимый риск осложнений $\geq 15\%$ или $\geq 50\%$, соответственно). Основываясь на диагностической визуализации перед процедурой, подтвержденный размер аортального кольца у пациентов составлял ≥ 20 мм и ≤ 27 мм.

Пациенты были рандомизированы в соотношении 2:1 к системе клапана Lotus (размеры клапанов 23 мм, 25 мм и 27 мм) или к коммерчески доступному клапану CoreValve (размеры клапанов 26 мм, 29 мм и 31 мм). Исследовательскому центру было разрешено использовать систему клапана CoreValve Evolut R с вышеупомянутой матрицей размеров в случае недоступности клапана CoreValve.

Основной конечной точкой безопасности была совокупность смертности, инсульта, опасных для жизни и серьезных кровотечений, 2-й или 3-й стадии острого почечного повреждения или серьезных сосудистых осложнений по любым причинам через 30 дней. Основной конечной точкой эффективности была совокупность смертности, инвалидизирующего инсульта и умеренной или более сильной приклапанной регургитации (ПКР, основанной на независимой основной лабораторной оценке) по любым причинам через 1 год. Вторичной конечной точкой была определенная основной лабораторией частота возникновения умеренной или более сильной ПКР через 1 год.

В общей сложности 912 пациентов (607 — Lotus, 305 — CoreValve) были рандомизированы и включены в исследование в 55 местах в Австралии, Канаде, Европе и Соединенных Штатах.

Наблюдение включает клинические оценки при выписке или через 7 дней после процедуры (в зависимости от того, что наступит раньше), через 30 дней, 6 месяцев, 1 год, а затем ежегодно в течение 5 лет после процедуры. Включенные в исследование пациенты, не получившие исследуемый клапан (Lotus или CoreValve) наблюдались в течение 1 года. В отношении основной конечной точки исследование считается завершенным.

Следующие данные обобщают результаты исследования РКИ REPRISЕ III.

19.1.1 Демографические характеристики

В Таблице 13 представлены демографические и исходные клинические характеристики для проведения анализа по назначенному лечению (ПНЛ). Две когорты были симметричны. В целом, средний возраст составлял около 83 лет, при этом около половины пациентов были женщины. Доля пациентов с чрезвычайно высоким операционным риском в двух группах была одинаковой.

Таблица 13. Демографические и исходные клинические характеристики

Переменные	Lotus (N = 607)	CoreValve (N = 305)
Возраст на момент согласия (лет)	82,8 ± 7,1 (607)	82,9 ± 7,6 (305)
Женщины	50,1% (304/607)	52,1% (159/305)
Оценка общего риска		
Крайне высокий риск	23,1% (140/607)	21,6% (66/305)
Высокий риск	76,9% (467/607)	78,4% (239/305)
Европейская классификации риска операций на сердце EuroScore 2011 (%)	6,4 ± 5,5 (605)	6,4 ± 5,5 (304)
Показатель по шкале Общества торакальных хирургов (STS) (%)	6,7 ± 4,0 (607)	6,9 ± 4,1 (305)
Показатель по шкале Общества торакальных хирургов (STS) ≥ 8	31,0% (188/607)	29,5% (90/305)
Показатель по шкале Общества торакальных хирургов (STS) < 8	69,0% (419/607)	70,5% (215/305)
Фарфоровая аорта	4,5% (19/419)	3,3% (7/215)
Тяжелая легочная гипертензия	8,1% (34/419)	8,4% (18/215)
Ортопедические заболевания	18,6% (78/419)	12,6% (27/215)
Нервно-мышечные заболевания	1,4% (6/419)	2,3% (5/215)
Проведенная ранее лучевая терапия грудной клетки	4,1% (17/419)	3,7% (8/215)
Враждебная грудная клетка	4,1% (17/419)	4,7% (10/215)
Тяжелые легочные заболевания	15,3% (64/419)	14,0% (30/215)
АКШ с повышенным риском повторной операции	16,0% (67/419)	20,0% (43/215)
Детские заболевания печени класса А или В	1,7% (7/419)	1,9% (4/215)
Уязвимость	72,6% (304/419)	70,7% (152/215)
Возраст ≥ 90 лет	10,0% (42/419)	12,6% (27/215)
Иное	4,1% (17/419)	7,0% (15/215)
Общий медицинский анамнез		
Сахарный диабет (поддающийся лечению)	30,9% (187/606)	32,6% (99/304)
Гиперлипидемия в анамнезе (поддающаяся лечению)	74,6% (453/607)	75,7% (230/304)
Гипертония в анамнезе	91,8% (557/607)	93,8% (286/305)
Заболевание периферических кровеносных сосудов в анамнезе	31,1% (187/602)	25,7% (78/304)
Почечная недостаточность, требующая диализа, в анамнезе	0,2% (1/603)	1,3% (4/305)
ХОБЛ, требующая дополнительного кислорода	6,5% (39/599)	6,3% (19/303)
Сердечные заболевания в анамнезе		
Коронарная недостаточность в анамнезе	71,5% (433/606)	73,4% (224/305)
Инфаркт миокарда в анамнезе	18,3% (109/597)	19,0% (58/305)
Застойная сердечная недостаточность в анамнезе	77,0% (463/601)	79,8% (241/302)

Чрескожное коронарное вмешательство в анамнезе	33,1% (201/607)	32,5% (99/305)
Аортокоронарное шунтирование в анамнезе	23,6% (143/606)	23,3% (71/305)
Фибрилляция предсердий в анамнезе	35,1% (213/606)	31,6% (96/304)
Трепетание предсердий в анамнезе	4,9% (29/594)	6,7% (20/300)
Ранее проведенная имплантация электрокардиостимулятора	17,8% (108/607)	19,0% (58/305)
Функциональный класс по NYHA		
Класс I	0,0% (0/607)	0,0% (0/305)
Класс II	28,7% (174/607)	32,1% (98/305)
Класс III	63,6% (386/607)	61,0% (186/305)
Класс IV	7,7% (47/607)	6,9% (21/305)
Неврологический анамнез		
Транзиторная ишемическая атака в анамнезе	8,3% (50/601)	7,9% (24/303)
Острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе	11,3% (68/603)	14,5% (44/304)
Оценка когнитивных способностей и повседневной жизни		
Краткая оценка когнитивных способностей по шкале деменции	3,6 ± 1,4 (599)	3,7 ± 1,4 (304)
Шкала активности в повседневной жизни по индексу Катца	5,6 ± 0,9 (605)	5,6 ± 1,0 (305)
Оценка силы и равновесия		
Использование инвалидного кресла	5,8% (35/606)	4,9% (15/305)
Средняя скорость при прохождении 5 метров (секунды)	8,7 ± 5,2 (565)	8,7 ± 4,2 (285)
Падения в течение последних 6 месяцев	0,4 ± 1,1 (604)	0,5 ± 1,8 (304)
Максимальная сила захвата в среднем (кг)	21,1 ± 10,1 (605)	20,4 ± 9,7 (303)
Результаты эхокардиографических исследований		
Площадь аортального клапана (см ²)	0,69 ± 0,19 (541)	0,70 ± 0,19 (280)
Средний градиент давления на аортальном клапане (мм рт. ст.)	44,64 ± 13,35 (575)	43,85 ± 12,31 (294)
Индекс доплеровской скорости	0,22 ± 0,05 (553)	0,23 ± 0,05 (292)
Значения представлены в виде среднего ± стандартного отклонения (n) или % (число/размер выборки).		
Сокращения:		
АКШ — Аортокоронарное шунтирование;		
ХОБЛ — Хроническая обструктивная болезнь легких;		
NYHA — Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация;		
STS — Общество торакальных хирургов.		

19.1.2 Процедурные характеристики

Процедурные характеристики показаны в Таблице 14.

Таблица 14. Процедурные характеристики

Параметр	Lotus (N = 607)	CoreValve (N = 305)
Время от рандомизации до процедуры (дни)	13,0 ± 17,7 (596)	13,0 ± 12,6 (301)
Общая продолжительность процедуры (мин)	86,8 ± 41,8 (596)	76,7 ± 40,6 (299)
Общая продолжительность процедуры с использованием исследуемого интродьюсера (мин)	50,4 ± 24,1 (595)	44,9 ± 36,9 (297)
Общая продолжительность процедуры с использованием исследуемой системы доставки клапана (мин)	23,8 ± 17,6 (595)	15,0 ± 17,0 (298)
Общая продолжительность рентгеноскопии	27,1 ± 10,8 (595)	22,2 ± 12,2 (299)

Параметр	Lotus (N = 607)	CoreValve (N = 305)
(мин)		
Общее количество контрастного вещества, используемого для процедуры (см ³)	110,6 ± 62,3 (593)	120,9 ± 64,6 (299)
Последующая дилатация	1,5% (9/596)	31,2% (94/301)
ТЭКГ, используемая во время процедуры имплантации	59,2% (353/596)	55,7% (167/300)
Удачный сосудистый доступ, доставка и развертывание исследуемой клапанной системы и успешное извлечение системы доставки	97,8% (583/596)	99,0% (297/300)
Переход к операции на открытом сердце	0,7% (4/596)	0,7% (2/300)
Незапланированное использование аппарата искусственного кровообращения	0,7% (4/596)	1,0% (3/300)
Значения представлены в виде среднего ± стандартного отклонения (n) или % (число/размер выборки). Сокращения: ТЭКГ — транспециеводная эхокардиография.		

19.1.3 Результаты исследования

19.1.3(i) Основные конечные точки безопасности и эффективности

Основные конечные точки безопасности

Основной конечной точкой безопасности была совокупность смертности, инсульта, опасных для жизни и серьезных кровотечений, 2-й или 3-й стадии острого почечного повреждения или серьезных сосудистых осложнений по любым причинам через 30 дней. Первичная анализируемая выборка для основной конечной точки безопасности — это имплантированная выборка, включающая всех пациентов, которые подписали форму информированного согласия, были включены в исследование и прошли процедуру имплантации заданного рандомизированного исследуемого устройства.

Гипотеза отсутствия меньшей эффективности для основной конечной точки безопасности была соблюдена, потому что в имплантированной выборке показатель для группы Lotus (20,3%) был не ниже, чем для группы CoreValve (17,2%). Отсутствие меньшей эффективности было соблюдено, потому что одновыборочный верхний доверительный предел 97,5%, связанный с разницей между терапевтическими группами, был меньше, чем предел не меньшей эффективности 10,5% со значением $P < 0,025$ ($P = 0,0027$). Результаты были аналогичны выборке для анализа ПНЛ.

Таблица 15. Исследование отсутствия меньшей эффективности для основной конечной точки безопасности

Анализируемая выборка	Lotus	CoreValve	Разница [95% ДИ]	Одновыборочный ВДП 97,5% ^a	Предел не меньшей эффективности	Одновыборочное значение P^b
Количество пациентов, которым провели имплантацию (N = 874)	(N = 577) 20,3% (117/576)	(N = 297) 17,2% (51/297)	3,1% [-2,3%, 8,5%]	8,32%	10,5%	0,0027
Совокупность всех	(N = 607)	(N = 305)	2,8% [-2,4%,	7,75%	10,5%	0,0011

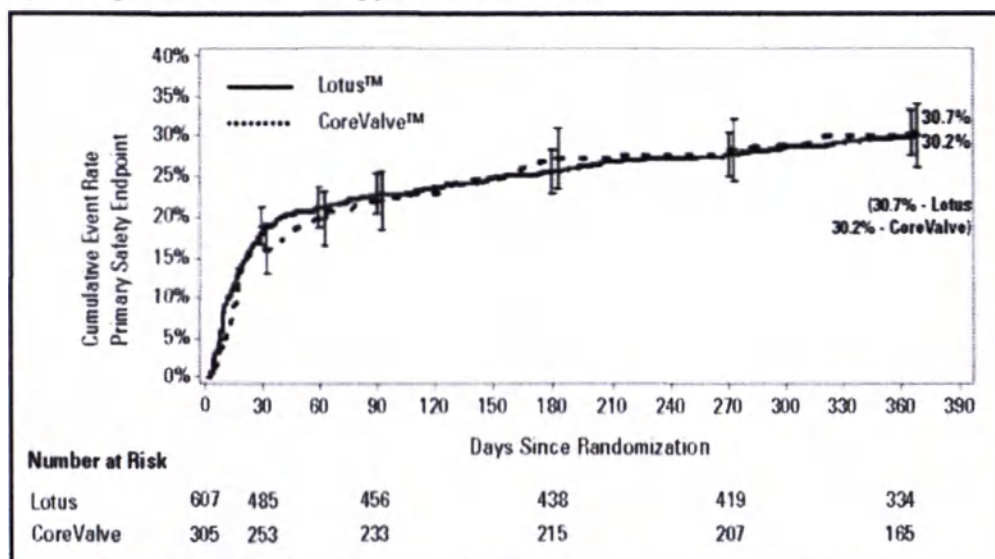
рандомизированных пациентов согласно назначенному лечению (N = 912)	19,0% (114/601)	16,2% (49/303)	8,0%]			
---	--------------------	-------------------	-------	--	--	--

Показатели представлены в виде % (число/размер выборки).

^a Верхний доверительный предел Фаррингтона-Маннинга.

^b Значение *P* взято из теста Фаррингтона-Маннинга и основано на стандартном нормальном распределении. Сокращения:
 ДИ — доверительный интервал;
 ВДП — верхний доверительный предел.

На **Рисунке 23** показано, что безопасная совокупность смертности от любых причин, инсульта, опасных для жизни и серьезных кровотечений, 2-й или 3-й стадии острого повреждения почек и основных сосудистых осложнений не отличалась между двумя терапевтическими группами до 1 года.



Cumulative Event Rate Primary Safety Endpoint

Основная конечная точка безопасности кумулятивной частоты событий

Days Since Randomization

Дней с момента рандомизации

Number at Risk

Количество пациентов в группе риска

Рисунок 23. Основная совокупность безопасности до 1 года, статистический анализ всех рандомизированных пациентов

Таблица 16 показывает, что компоненты 30-дневной основной конечной точки безопасности были идентичны между двумя терапевтическими группами.

Таблица 16. Компоненты 30-дневной основной конечной точки безопасности, выборка для анализа ПНЛ

Результат	Lotus (N = 607)	CoreValve (N = 305)
Общая смертность	2,5% (15/601)	2,3% (7/303)
Инсульт	4,8% (29/601)	4,3% (13/303)
Инвалидизирующий	2,0% (12/601)	3,3% (10/303)
Опасное для жизни или инвалидизирующее кровотечение	8,0% (48/601)	5,0% (15/303)

Обширное кровоизлияние	4,8% (29/601)	5,9% (18/303)
Серьезные сосудистые осложнения	7,0% (42/601)	5,3% (16/303)
Острое почечное повреждение	2,5% (15/601)	3,6% (11/303)
Показатели представлены в виде % (число/размер выборки).		

Основная конечная точка эффективности

Основной конечной точкой эффективности является совокупность смертности, инвалидизирующего инсульта и умеренной или более сильной ПКР (основанной на независимой основной лабораторной оценке) по любым причинам через 1 год. Первичная гипотеза об основной конечной точке эффективности заключалась в том, что клапан Lotus не уступает клапану CoreValve при испытании с использованием имплантированной выборки.

Гипотеза отсутствия меньшей эффективности по основной конечной точке эффективности была соблюдена, потому что в имплантированной выборке показатель для группы Lotus (15,4%) был не ниже, чем для группы CoreValve (25,5%). Отсутствие меньшей эффективности было соблюдено, потому что одновыборочный верхний доверительный предел 97,5%, связанный с разницей между терапевтическими группами (Lotus минус CoreValve; -4,41%), был меньше, чем предел не меньшей эффективности 9,5% со значением $P < 0,025$ ($P < 0,0001$).

Согласно заранее определенному плану статистического анализа испытание на превосходство Lotus по сравнению с CoreValve по основной конечной точке эффективности должно было выполняться, если скорость Lotus была ниже скорости CoreValve; было продемонстрировано отсутствие меньшей эффективности по основной конечной точке безопасности и эффективности, а превосходство было отмечено по вторичной конечной точке. Первичная выборка для испытания на превосходство основной конечной точки эффективности была выборкой для анализа ПНЛ. Было установлено, что Lotus обладает не меньшей эффективностью и даже превосходит CoreValve по основной конечной точке эффективности.

Таблица 17 показывает результаты испытания не меньшей эффективности и превосходства по основной конечной точке эффективности. Было установлено, что Lotus обладает не меньшей эффективностью и даже превосходит CoreValve по основной конечной точке эффективности.

Таблица 17. Испытание не меньшей эффективности и превосходства по основной конечной точке эффективности

Анализируе мая выборка	Lotus	CoreValve	Разница [95 % ДИ]	Одновыбор очный ВДИ 97,5% ^a	Предел не меньшей эффективно сти	Значение P^b
------------------------------	-------	-----------	----------------------	--	---	-------------------

						Отсутствие меньшей эффективности	Превосходство
ПНЛ (N = 912)	(N = 607)	(N = 305)	-10,2%				
	15,8% (82/520)	26,0% (68/262)	[-16,3%, -4,0%]	-4,54%	9,5%	< 0,0001	0,0006
Количество пациентов, которым провели имплантацию (N = 874)	(N = 577)	(N = 297)					
	15,4% (78/506)	25,5% (66/259)	-10,1% [-16,2%, -3,9%]	-4,41%	9,5%	< 0,0001	0,0007
Показатели представлены в виде % (число/размер выборки).							
^a Верхний доверительный предел Фаррингтона-Маннинга.							
^b Значение <i>P</i> взято из теста Фаррингтона-Маннинга и основано на стандартном нормальном распределении для испытания не меньшей эффективности и из теста хи-квадрат на превосходство.							

19.1.3 (ii) Вторичная конечная точка

Вторичной конечной точкой была определенная основной лабораторией частота возникновения умеренной или более сильной ПКР через 1 год. Первичная выборка для испытания на превосходство вторичной конечной точки эффективности была выборкой для анализа ПНЛ.

Вторичная конечная точка была достигнута, так как в анализируемой выборке ПНЛ частота ПКР, определенная в головной лаборатории как умеренная или высокая для группы Lotus (0,9%), была выше, чем для группы CoreValve (6,9%, *P* < 0,0001).

Таблица 18. Испытание на превосходство по вторичной конечной точке

Анализируемая выборка	Lotus	CoreValve	Разница [95 % ДИ]	Значение <i>P</i> ^а
По намеченному лечению (N = 912)	(N = 607)	(N = 305)	-6,1% [-9,6%, -2,6%]	< 0,0001
	0,9% (4/452)	6,9% (15/216)		
Количество пациентов, которым провели имплантацию (N = 874)	(N = 577)	(N = 297)	-6,0% [-9,5%, -2,5%]	< 0,0001
	0,9% (4/443)	6,9% (15/216)		

Показатели представлены в виде % (число/размер выборки).

^а Значение *P* взято из теста хи-квадрата на превосходство.

19.1.3 (iii) Дополнительные данные по безопасности

В Таблице 19 показаны бинарные показатели, подтвержденные ККИ, события, определенные Консорциумом научных исследований сердечного клапана, происходившие с момента рандомизации до 30 дней и 1 года в анализируемой выборке ПНЛ.

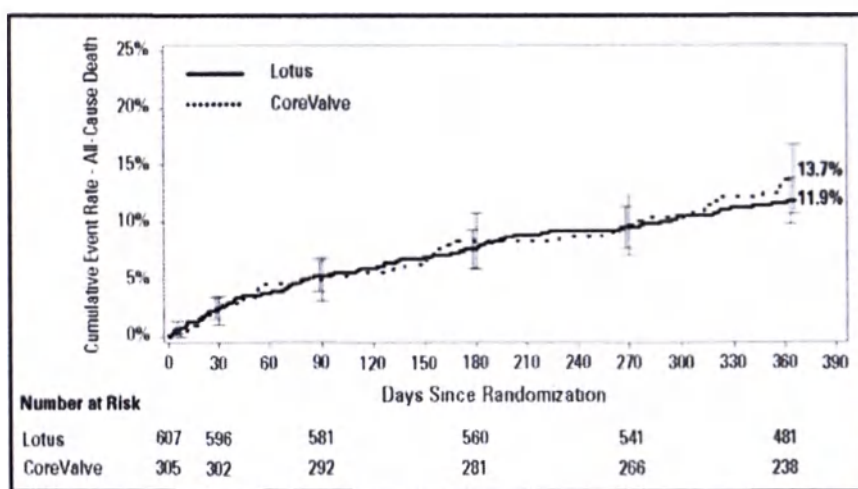
Таблица 19. События, определенные КНИСК, от 30 дней до 1 года; выборка ПНЛ, бинарные показатели

Результат	30 дней		1 год	
	Lotus (N = 607)	CoreValve (N = 305)	Lotus (N = 607)	CoreValve (N = 305)
Общая смертность	2,5% (15/601)	2,3% (7/303)	11,9% (70/587)	13,5% (40/297)
Сердечно-сосудистое явление	2,3% (14/601)	2,3% (7/303)	7,7% (45/587)	9,8% (29/297)
Не сердечно-сосудистое явление	0,2% (1/601)	0,0% (0/303)	4,3% (25/587)	3,7% (11/297)
Инсульт	4,8% (29/601)	4,3% (13/303)	7,0% (41/587)	9,4% (28/297)
Инвалидизирующий	2,0% (12/601)	3,3% (10/303)	3,6% (21/587)	7,1% (21/297)
Ишемия	1,8% (11/601)	3,3% (10/303)	2,9% (17/587)	6,4% (19/297)
Кровоизлияние	0,2% (1/601)	0,0% (0/303)	0,7% (4/587)	0,3% (1/297)
Не определено	0,0% (0/601)	0,0% (0/303)	0,2% (1/587)	0,3% (1/297)
Не инвалидизирующий	2,8% (17/601)	1,0% (3/303)	3,6% (21/587)	2,4% (7/297)
Ишемия	2,3% (14/601)	1,0% (3/303)	3,1% (18/587)	2,4% (7/297)
Кровоизлияние	0,2% (1/601)	0,0% (0/303)	0,2% (1/587)	0,0% (0/297)
Не определено	0,3% (2/601)	0,0% (0/303)	0,3% (2/587)	0,0% (0/297)
Общая смертность или инвалидизирующий инсульт	4,0% (24/601)	5,3% (16/303)	13,3% (78/587)	17,8% (53/297)
Остановка сердца или инвалидизирующий инсульт	3,8% (23/601)	5,3% (16/303)	9,5% (56/587)	14,8% (44/297)
Серьезные сосудистые осложнения	7,0% (42/601)	5,3% (16/303)	7,7% (45/587)	6,1% (18/297)
В месте доступа	4,7% (28/601)	3,3% (10/303)	5,1% (30/587)	3,7% (11/297)
Не в месте доступа	2,5% (15/601)	2,0% (6/303)	2,7% (16/587)	2,4% (7/297)
Импантирован новый постоянный кардиостимулятор	29,1% (175/601)	15,8% (48/303)	34,2% (201/587)	18,5% (55/297)
Ранее без постоянного кардиостимулятора	35,5% (175/493)	19,6% (48/245)	41,4% (201/485)	23,0% (55/239)
Кровотечение	12,8% (77/601)	10,9% (33/303)	18,1% (106/587)	17,8% (53/297)
Опасное для жизни или инвалидизирующее	8,0% (48/601)	5,0% (15/303)	9,9% (58/587)	9,8% (29/297)
Значительное	4,8% (29/601)	5,9% (18/303)	8,3% (49/587)	8,4% (25/297)
Инфаркт миокарда	0,7% (4/601)	1,3% (4/303)	3,2% (19/587)	4,4% (13/297)
Перипроцедурный ИМ	0,5% (3/601)	1,0% (3/303)	0,5% (3/587)	1,3% (4/297)
Спонтанный ИМ	0,2% (1/601)	0,3% (1/303)	2,7% (16/587)	3,4% (10/297)
Острое почечное повреждение	2,5% (15/601)	3,6% (11/303)	2,6% (15/587)	3,7% (11/297)
Степень 2	1,0% (6/601)	1,3% (4/303)	1,0% (6/587)	1,3% (4/297)
Степень 3	1,5% (9/601)	2,3% (7/303)	1,5% (9/587)	2,4% (7/297)
Повторная процедура в связи с дисфункцией клапана	0,0% (0/601)	1,0% (3/303)	0,2% (1/587)	2,0% (6/297)
ТПАК	0,0% (0/601)	0,7% (2/303)	0,0% (0/587)	1,7% (5/297)
Вальвулопластика	0,0% (0/601)	0,0% (0/303)	0,0% (0/587)	0,0% (0/297)
ХИАК	0,0% (0/601)	0,0% (0/303)	0,2% (1/587)	0,0% (0/297)
Иное	0,0% (0/601)	0,3% (1/303)	0,0% (0/587)	0,3% (1/297)
Госпитализация	1,7% (10/601)	3,0% (9/303)	11,2% (66/587)	13,8% (41/297)
Новое проявление фибрилляции/трепетания предсердий	5,8% (35/601)	4,3% (13/303)	6,6% (39/587)	4,7% (14/297)
Фибрилляция предсердий	5,8% (35/601)	4,3% (13/303)	6,6% (39/587)	4,7% (14/297)
Трепетание предсердий	0,0% (0/601)	0,0% (0/303)	0,0% (0/587)	0,0% (0/297)
Коронарная обструкция	0,2% (1/601)	0,3% (1/303)	0,2% (1/587)	0,7% (2/297)
Тампонада сердца	2,5% (15/601)	1,0% (3/303)	2,6% (15/587)	1,3% (4/297)
Неправильное расположение искусственного аортального	0,0% (0/601)	2,6% (8/303)	0,0% (0/587)	2,7% (8/297)

клапана				
Миграция клапана	0,0% (0/601)	0,7% (2/303)	0,0% (0/587)	0,7% (2/297)
Эмболизация клапана	0,0% (0/601)	2,0% (6/303)	0,0% (0/587)	2,0% (6/297)
Развертывание эктопического клапана	0,0% (0/601)	0,3% (1/303)	0,0% (0/587)	0,3% (1/297)
Развертывание ТАК-в-ТАК	0,0% (0/601)	3,0% (9/303)	0,0% (0/587)	3,7% (11/297)
Тромбоз искусственного аортального клапана	0,0% (0/601)	0,0% (0/303)	1,5% (9/587)	0,0% (0/297)
Эндокардит искусственного аортального клапана	0,2% (1/601)	0,0% (0/303)	0,7% (4/587)	0,0% (0/297)

Показатели представлены в виде % (число/размер выборки).
Сокращения:
ККИ — Комитет по клиническим исследованиям;
КНИСК — Консорциум научных исследований сердечного клапана;
ИМ — инфаркт миокарда;
ПКС — постоянный кардиостимулятор;
ХИАК — хирургическая имплантация аортального клапана;
ТАК — транскатетерный аортальный клапан;
ТПАК — транскатетерное протезирование аортального клапана.

Кривые до наступления события (анализ Каплана-Мейера) до 1 года для показателей смертности по любой причине, смертности по любой причине или инвалидизирующего инсульта и инвалидизирующего инсульта показаны ниже для выборки ПНЛ. Расчетная частота наступления события для смертности по любой причине до 1 года была идентична в двух когортах (11,9% для Lotus и 13,7% для CoreValve). Совокупный летальный исход по любой причине или инвалидизирующий инсульт до 1 года составил 13,2% для Lotus по сравнению с 17,9% для CoreValve. Расчетная частота наступления инвалидизирующего инсульта до 1 года составила 3,6% для Lotus и 7,3% для CoreValve.



Cumulative Event Rate All-Cause Death

Days Since Randomization

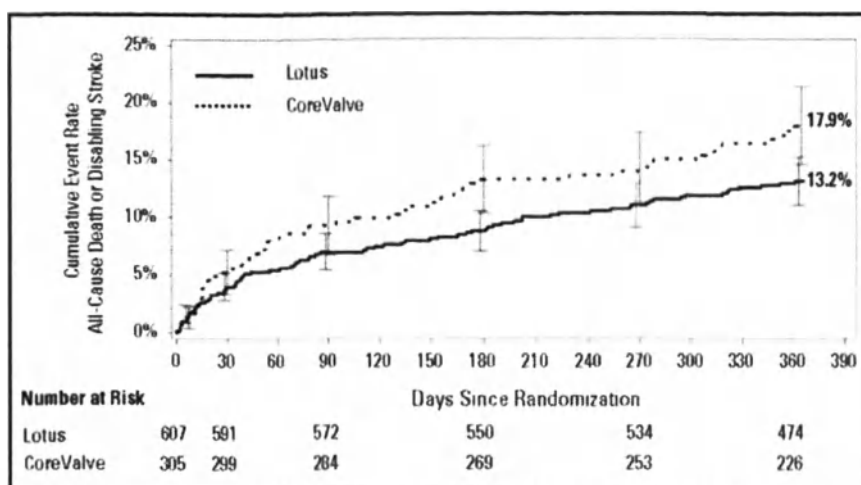
Number at Risk

Кумулятивная частота событий: смерть по любой причине

Дней с момента рандомизации

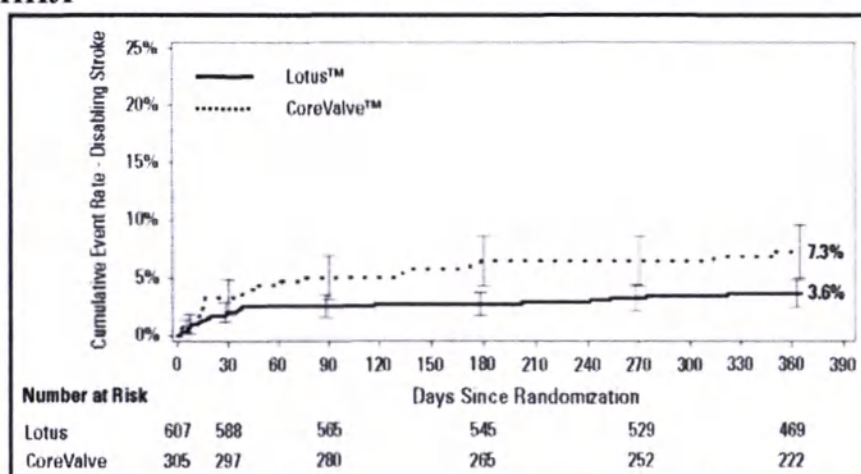
Количество пациентов в группе риска

Рисунок 24. Кривая событий Каплан-Мейера для показателей смертности по любой причине до 1 года после рандомизации, выборка ПНЛ



Cumulative Event Rate All-Cause Death or Disabling Stroke Кумулятивная частота событий: смерть по любой причине или инвалидизирующий инсульт
Days Since Randomization Дней с момента рандомизации
Number at Risk Количество пациентов в группе риска

Рисунок 25. Кривая событий Каплан-Мейера для показателей смертности по любой причине или инвалидизирующего инсульта до 1 года после рандомизации, выборка ПНЛ

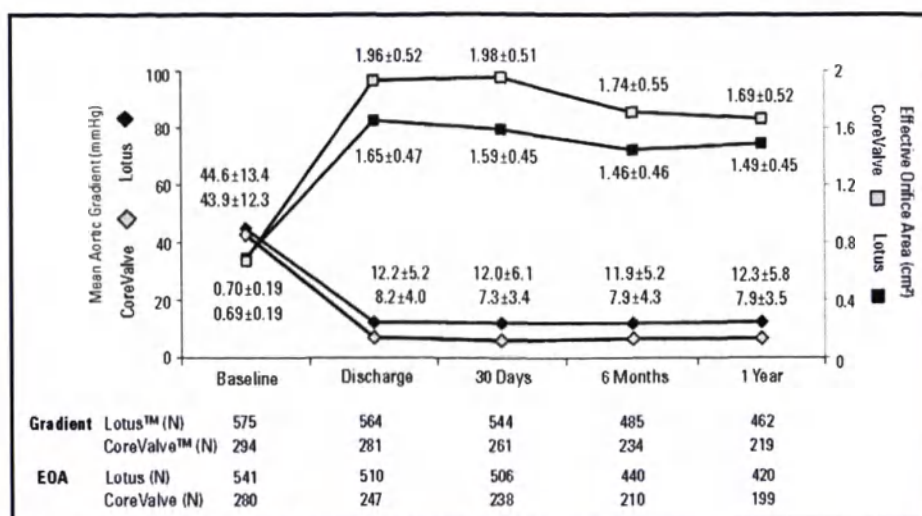


Cumulative Event Rate - Disabling Stroke Кумулятивная частота событий: инвалидизирующий инсульт
Days Since Randomization Дней с момента рандомизации
Number at Risk Количество пациентов в группе риска

Рисунок 26. Кривая событий Каплан-Мейера для показателей инвалидизирующего инсульта до 1 года после рандомизации, выборка ПНЛ

19.1.3 (iv) Дополнительные данные по эффективности

На **Рисунке 27** показано, что средний градиент давления на аортальном клапане улучшился в обеих когортах с исходного уровня до выписки и оставался низким в течение 1 года. Средняя эффективная площадь отверстия (ЭПО) улучшилась в обеих когортах с исходного уровня до выписки и оставалась высокой в течение 1 года.



Mean Aortic Gradient (mmHg)

Effective Orifice Area (cm²)

Baseline

Discharge

30 Days

6 Months

1 Year

Gradient

EOA

Средний градиент давления на аортальном клапане (мм рт. ст.)

Эффективная площадь отверстия (см²)

Исходный уровень

Выписка

30 дней

6 месяцев

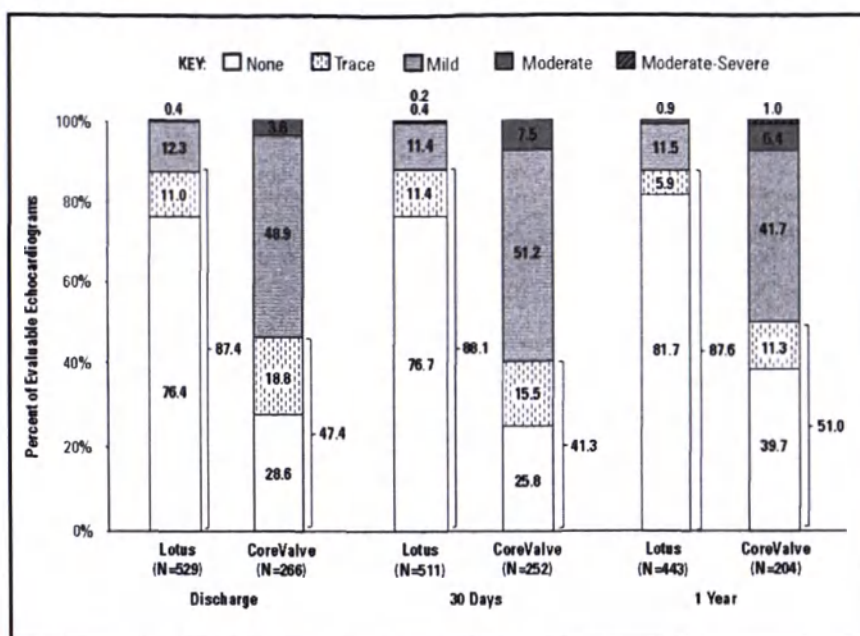
1 год

Градиент

ЭПО

Рисунок 27. Средний градиент давления на аортальном клапане и эффективная площадь отверстия до 1 года, выборка ПНЛ

Приклапанная аортальная регургитация со временем показана на **Рисунке 28**. При выписке у 87,4% оцениваемых пациентов в когорте Lotus не было или не наблюдалось ПКР по сравнению с 47,4% в когорте CoreValve. Через 30 дней у 88,1% оцениваемых пациентов в группе Lotus не было или не наблюдалось ПКР по сравнению с 41,3% в группе CoreValve. Через 1 год у 87,6% оцениваемых пациентов в когорте Lotus не было или не наблюдалось ПКР по сравнению с 51,0% в когорте CoreValve. В обеих когортах тяжелая ПКР не наблюдалась.



Percent of Evaluable Echocardiograms

KEY

None

Trace

Mild

Moderate

Moderate-Severe

Discharge

30Days

1 Year

Процент оцениваемых ЭКГ

ОБОЗНАЧЕНИЯ

Отсутствуют

Очень малое количество

Легкая

Умеренная

Умеренно-тяжелая

Выписка

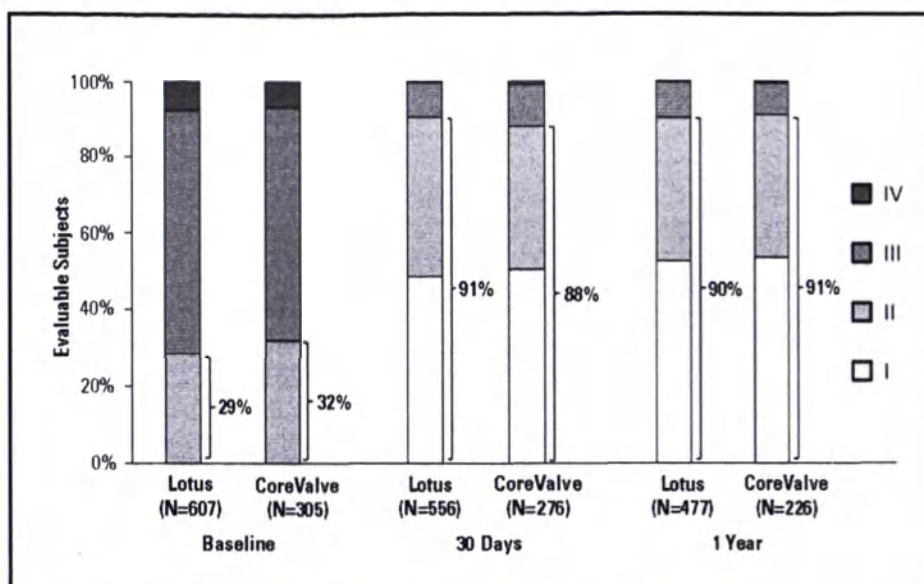
30 дней

1 год

Рисунок 28. Приклапанная регургитация со временем, выборка ПНЛ

На **Рисунке 28** показаны результаты оцениваемых ЭКГ, которые подверглись сравнению.

Функциональный статус по NYHA у пациентов с исходного уровня до 1 года показан на **Рисунке 29**. В то время как все пациенты были классифицированы как Класс II, III или IV по NYHA на исходном уровне, большинство пациентов в обеих когортах были Класса I или II через 30 дней и 1 год.



Evaluative Subjects
Baseline
30 Days
1 Year

Пациенты, проходящие оценку
Исходный уровень
30 дней
1 год

Рисунок 29. Функциональный статус по NYHA с течением времени, выборка ПНЛ

19.1.3 (v) Качество жизни

Состояние здоровья оценивалось с использованием опросника о качестве жизни SF-12 и опросника кардиомиопатии Канзас-Сити (KCCQ).

SF-12

Среди исследованных пациентов в когорте Lotus средний суммарный физический показатель SF-12 увеличился с $31,9 \pm 9,0$ на исходном уровне до $37,0 \pm 9,8$ через 30 дней и оставался высоким в течение 1 года ($36,9 \pm 10,6$). Суммарный показатель умственного здоровья увеличился с $49,6 \pm 11,6$ до $52,9 \pm 10,9$ через 30 дней и составил $53,6 \pm 9,7$ через 1 год. Идентичные результаты были получены в когорте CoreValve.

KCCQ

Среди исследованных пациентов в когорте Lotus общий суммарный показатель увеличился с $51,9 \pm 23,5$ на исходном уровне до $73,0 \pm 21,3$ через 30 дней и оставался высоким в течение 1 года ($74,9 \pm 21,0$). Общий клинический показатель увеличился с $55,2 \pm 23,3$ до $73,1 \pm 21,4$ через 30 дней и составил $73,1 \pm 21,3$ через 1 год. Идентичные результаты были получены в когорте CoreValve.

19.1.3 (vi) Гендерный анализ

В общей сложности 449 пациентов мужского пола (49,2%) были включены в выборку ПНЛ; 303 были рандомизированы в Lotus и 146 были рандомизированы в CoreValve. В выборке ПНЛ было 463 пациентки (50,8%); 304 были в группе Lotus и 159 были в группе CoreValve. В Таблице 20 показан уровень смертности и частота инсультов у мужчин и женщин через 1 год.

Таблица 20. Смертность и инсульты до 1 года по половому признаку; выборка ПНЛ

Результат	Пациенты мужского пола		Пациенты женского пола	
	Lotus (N = 303)	CoreValve (N = 146)	Lotus (N = 304)	CoreValve (N = 159)
Общая смертность	11,5% (34/295)	14,8% (21/142)	12,3% (36/292)	12,3% (19/155)
Сердечно-сосудистое явление	8,1% (24/295)	12,0% (17/142)	7,2% (21/292)	7,7% (12/155)
Не сердечно-сосудистое явление	3,4% (10/295)	2,8% (4/142)	5,1% (15/292)	4,5% (7/155)
Инсульт	6,1% (18/295)	9,2% (13/142)	7,9% (23/292)	9,7% (15/155)
Инвалидизирующий	2,7% (8/295)	7,7% (11/142)	4,5% (13/292)	6,5% (10/155)
Не инвалидизирующий	3,4% (10/295)	1,4% (2/142)	3,8% (11/292)	3,2% (5/155)
Общая смертность или инвалидизирующий инсульт	12,9% (38/295)	18,3% (26/142)	13,7% (40/292)	17,4% (27/155)
Значения в % (число/размер выборки).				

19.2 Клинические исследования с использованием технологии Depth Guard и системы клапана Lotus Edge

Постоянный имплантат клапана Lotus Edge, по сути, тот же, что исследовался в основном исследовании REPRISE III. Система доставки Lotus Edge включает технологию Depth Guard, разработанную для минимизации риска травмирования проводящей системы.

Технология Depth Guard изначально применялась в системе Lotus, где она была изучена в исследовании RESPOND Extension среди 50 пациентов. Впоследствии она применялась в Lotus Edge, где была изучена у 21 пациента в группе С исследования REPRISE NG DS, у 15 пациентов в исследовании REPRISE Edge и у 50 пациентов в реестровом исследовании REPRISE III Edge Nested. Клапан Lotus был имплантирован всем 136 пациентам с обоснованной возможностью имплантации с помощью модифицированной системы доставки. Частота кардиостимуляции при выписке у этих пациентов составляет 17,6% (24/136).

Клапан аортальный транскатетерный Lotus Edge Valve System, предустановленный на систему доставки, подвергнут постоянному клиническому мониторингу.

20 ОСНОВНЫЕ СВЕДЕНИЯ ПО ПРОИЗВОДСТВУ

Обзор ключевых этапов работ по производству клапана аортального транскатетерного Lotus Edge Valve System, предустановленного на систему доставки, представлен в следующих разделах:

- Сборка клапана
- Сборка системы доставки
- Химическая стерилизация
- Первичная упаковка и маркировка
- Стерилизация электронным излучением
- Вторичная упаковка

В обзоре ключевых этапов производственного процесса также приведены изображения и фотографии. Они представлены исключительно для наглядности и подтверждения результатов анализа данного модуля.

20.1 Клапан

В настоящем разделе представлен обзор ключевых этапов работ по изготовлению отдельных компонентов и подборок клапана.

Каркас клапана

Из нитиноловой проволоки высокой степени чистоты по заданной схеме изготавливается плетеная конструкция, которая подвергается термообработке. Выводные коронки формируются во время второго цикла термообработки в зависимости от размера клапана. После термообработки проводится испытание методом дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) для проверки правильности параметров нагрева для создания аустенитной поверхности каркаса клапана. Затем каркас проходит процесс очистки, травления и электрохимической полировки. Обжимная трубка крепится к каркасу обжатием. Сборка подвергается очистке, электрохимической полировке и пассивации. В конце производственной линии выполняется итоговая проверка каждого каркаса клапана на предмет наличия повреждений. После этого выполняется заключительный этап очистки, и каркас клапана отправляется на участок сборки клапанов для дальнейшей обработки.

Вершина/ножки штыря

Нитиноловые стержни обрезаются до нужной длины и подвергаются термообработке. После дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) вершины и ножки штырей изготавливаются с помощью электроэрозионной обработки (ЭЭО) или комбинации фемтолазерной обработки, CNC-фрезерования и ЭЭО. После этого детали подвергаются очистке, травлению и электрохимической полировке перед итоговой проверкой и очисткой.

Маркеры вершины штыря

Компания «БСК» получает маркеры вершины штыря, вырезанные лазерной резкой из танталовых листов, которые затем подвергаются отжигу для достижения требуемого уровня деформируемости. После отжига в компании «БСК» выполняется итоговая очистка. Затем маркеры вершины штыря сгибаются до нужной конфигурации (**Рисунок 30**), после чего они устанавливаются на вершине штыря при окончательной сборке клапана на этапе подбора штырей со створками.



Рисунок 30 - Изогнутый маркер вершины штыря

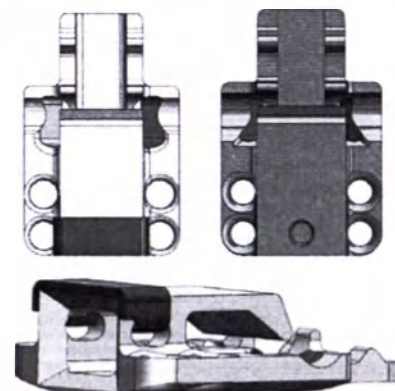
Пряжка

Нитиноловые стержни обрезаются до нужной длины и подвергаются термообработке. После испытания методом ДСК изготавливаются пряжки с помощью комбинации фемтолазерной обработки, ЭЭО и пескоструйной обработки. Затем пряжки подвергаются термообработке, очистке, травлению и электрохимической полировке. Перед проверкой и очисткой снова проводится испытание методом ДСК.

Маркер пряжки

Компания «БСК» получает маркеры пряжки, вырезанные лазерной резкой из танталовых листов, которые затем подвергаются отжигу для достижения требуемого уровня деформируемости. После отжига в компании «БСК» выполняется итоговая очистка. Затем маркер пряжки крепится к пряжке в рамках одной операции: маркер сгибается в подковообразную форму с углублением в центре, затем края загибаются внутрь в предварительно вырезанные отверстия в пряжке (**Рисунок 31**). После крепления проводится проверка, чтоб убедиться в том, что маркер полностью закреплен на пряжке.

Marker Steps	Marker Configuration
1) Cut Flat Pattern	
2a) Fold to U shape and swage center dimple	
2b) Fold in tabs securing to buckle	



Marker steps

1) Cut flat pattern

2a) Fold to U shape and swage center dimple

2b) Fold in tabs securing to buckle

Marker Configuration

Этапы изготовления маркера

1) Маркер вырезается по шаблону

2a) Маркер сгибается в подковообразную форму с углублением в центре

2b) Края загибаются внутрь для крепления к пряжке

Конфигурация маркера

Рисунок 31 - Конфигурация маркера пряжки (слева) и маркер на готовой пряжке (справа)

Уплотнение Adaptive Seal

Слои полимера наносятся на мандрен и подвергаются термической усадке для формирования корпуса уплотнения. Полиэфирная тканая полоска и тканые проходные втулки с отверстиями для шовного материала, вырезанными лазерной резкой, заделываются между слоями в соответствии с изображением на **Рисунке 32** «Изображение (слева) и фотография (справа) уплотнения Adaptive Seal».

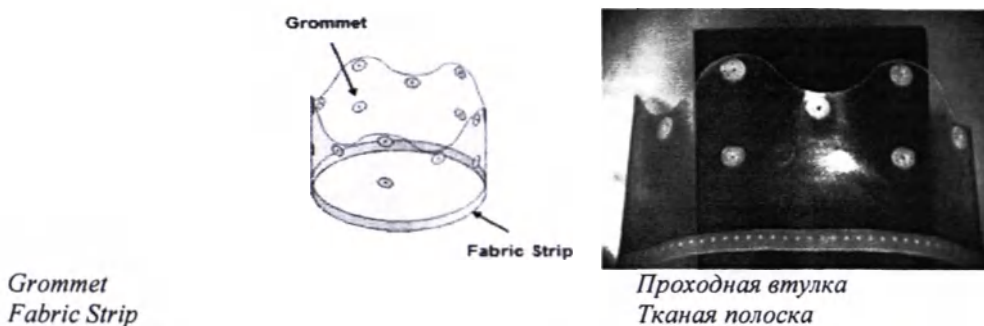


Рисунок 32 - Изображение (слева) и фотография (справа) уплотнения Adaptive Seal

Забор и фиксация ткани

Тканевые створки клапана Lotus Edge изготавливаются из фиксированной глутаральдегидом (или поперечно сшитой) нежизнеспособной ткани бычьего перикарда, полученной из стран с незначительным уровнем риска по данным Всемирной организации по охране здоровья животных (OIE): Австралии и Новой Зеландии.

Перикарды забирают у животных, убитых и прошедших предубойные и послеубойные обследования в соответствии с требованиями Министерства сельского хозяйства и водных ресурсов (Австралия) или Министерства профилирующих отраслей (Новая Зеландия), на утвержденных скотобойнях. Забор тканей осуществляется квалифицированными техническими специалистами, прошедшими подготовку по забору, обращению, хранению и транспортировке перикарда без риска перекрестного микробиологического загрязнения.

По получении «необработанной» (нефиксированной) ткани перикарда в компании «БСК» перикарды промывают, подвергают отбору в соответствии со специальными процедурами компании «Бостон Сайентифик» и погружают в изотонический соляной раствор перед фиксацией. Отобранные фрагменты ткани помещают в натяжное приспособление для «первоначальной фиксации» в растворе глутарового альдегида. Затем ткань снимают с натяжного приспособления и нарезают в соответствии со спецификацией. После этого лоскуты обрабатывают в нескольких растворах, в результате чего получают фиксированные лоскуты ткани. Очистка ткани происходит в процессе фиксации. Готовые фиксированные лоскуты очищают и проверяют перед отправкой на дальнейшую обработку в глутаровом альдегиде (вырезание створок, сборка клапана и т. д.).

Вырезание створок

Лоскуты нарезаются на створки, а створки сшиваются вместе и крепятся к клапану в сборе, который, в свою очередь, крепится к системе доставки. В процессе производства осуществляется несколько этапов ослабления биологической нагрузки с определенными промежутками. Краткое описание способа обработки ткани и ее интеграции в клапан приводится ниже.

На площадке «БСК» осуществляется процесс ослабления биологической нагрузки (ОБН) в момент получения ткани при помощи раствора ФЭТС (4% формальдегида / 22,5% этанола / 1,2% Твина) для инактивации любой биологической нагрузки лоскутов. ФЭТС эффективен в качестве раствора, ослабляющего биологическую нагрузку, по причине комбинированного действия формальдегида, убивающего микроорганизмы, а также этанола и Твин-80, проникающих сквозь стенки фосфолипидов и биопленки. Данный

процесс осуществляется при комнатной температуре в течение минимум 120 минут, за чем следуют три 15-минутных этапа ополаскивания в растворе 0,6% глутаральдегида. Затем лоскуты хранятся в растворе 0,6% глутаральдегида.

Листы закрепленной ткани нарезаются на створки после ослабления биологической нагрузки. После обработки ткани ее направляют на нарезку на створки, проверку и дальнейшую обработку. Створки подвергаются классификации при помощи измерения толщины и провисания и отправляются на окончательную проверку ткани.

Для ослабления биологической нагрузки снова используется ФЭТС. Нарезанные створки могут быть инвентаризированы до тех пор, пока в них существует надобность.

Для изготовления клапана используется три сшитые вместе створки. Для ослабления биологической нагрузки сшитых створок используется ФЭТС.

Сборка клапана

Под сборкой клапана понимается сборка всех вышеуказанных компонентов, входящих в состав клапана Lotus Edge. Каждый клапан состоит из каркаса клапана, трех идентичных створок, трех механизмов фиксации (левая и правая ножки штыря, маркеры вершины штыря, вершина штыря и пряжка с маркерами) и уплотнения Adaptive Seal. Иллюстрация клапана в сборе представлена на Рисунке 33.



Рисунок 33 - Клапан в сборе (иллюстрация)

В ходе производственного процесса сборки клапана пряжки пришиваются к выводному концу каркаса клапана по окружности через 120 градусов. Боковые края трех створок сшиваются друг с другом и пришиваются к ножкам штырей, при этом ткань створок зажимается между двумя ножками по линии соединения створок, и ножки пришиваются с вершиной штыря (и маркерами) между ними (Рисунок 34).



Рисунок 34 - Створки со штырями в сборе

Штыри в сборе (левая, правая ножки штыря, вершина штыря и маркеры) совмещаются с каждой пряжкой в каркасе клапана. После этого нить продевается через

концы левой и правой ножек штыря и прикрепляется к вводному концу каркаса клапана. Иллюстрация схемы крепления штыря к плетеному каркасу представлена на Рисунке 35.



POST TO BRAID SUTURE PATTERN

DETAIL B

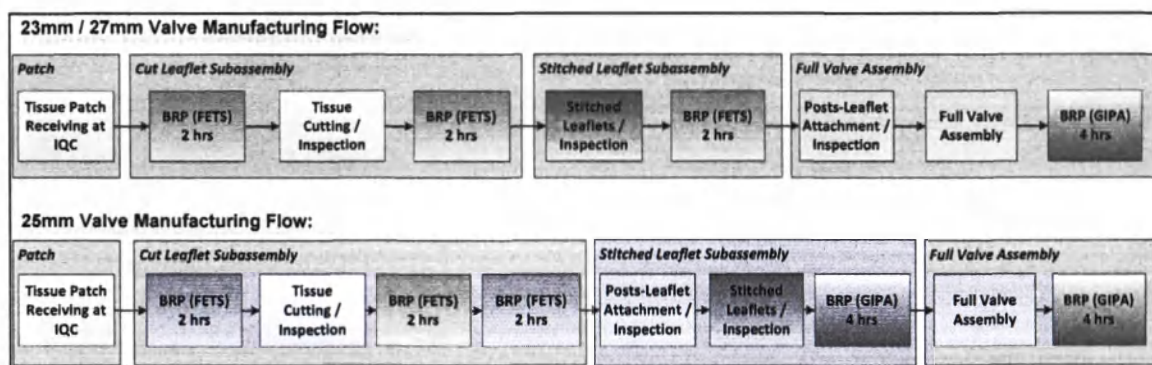
СХЕМА КРЕПЛЕНИЯ ШТЫРЯ К ПЛЕТЕНОМУ
КАРКАСУ

ВЫНОСНОЙ ЭЛЕМЕНТ В

Рисунок 35 - Схема пришивания

Существует небольшое различие в последовательности этапов обработки между размерами 23 мм, 25 мм и 27 мм: для 25-миллиметровых клапанов штыри пришиваются к створкам перед сшиванием створок (Рисунок 36), а для 23- и 27-миллиметровых клапанов сначала сшиваются створки, а затем прикрепляются ножки штырей.

Створки клапанов Lotus Edge всех размеров трижды подвергаются процессу снижения биологической нагрузки в растворе ФЭТС, что не только позволяет снизить биологическую нагрузку, но и делает ткань более устойчивой к кальцификации (установлено посредством подкожного моделирования на крысах). Для моделей 25 мм был введен дополнительный процесс снижения биологической нагрузки в растворе GIPA для удаления остаточной биологической нагрузки после прикрепления штырей и сшивания створок.



23mm/ 27mm Valve Manufacturing Flow:

Patch

Tissue Patch Receiving at IQC

Cut Leaflet Subassembly

BRP (FETS) 2 hrs

Tissue Cutting/ Inspection

Stitched Leaflet Subassembly

Stitched Leaflets/ Inspection

Full Valve Assembly

Posts-Leaflet Attachment / Inspection

Full Valve Assembly

BRP (GIPA) 4 hrs

25mm Valve Manufacturing Flow:

Схема процесса производства клапанов 23 мм/27 мм:
Лоскут

Получение лоскута ткани отделом входного
контроля качества

Подборка вырезанных створок

ПСБН (FETS), 2 часа

Разрезание ткани/проверка

Подборка сшитых створок

Сшивание створок/проверка

Сборка клапана

Крепление штырей к створкам/проверка

Сборка клапана

ПСБН (GIPA), 4 часа

Схема процесса производства клапанов 25 мм:

Рисунок 36 - Схема процесса сборки клапана

Уплотнение Adaptive Seal надевается на вводной конец каркаса снаружи. Его тканая полоска совмещается с вводным краем каркаса клапана и пришивается к ткани. Затем тканая полоска уплотнения фиксируется на каркасе клапана с помощью креплений, расположенных на каждой коронке каркаса клапана. Для дальнейшего крепления уплотнения к каркасу клапана в уплотнении Adaptive Seal предусмотрены проходные втулки. Каждый полностью собранный клапан проходит гидродинамические функциональные испытания и итоговую проверку, после чего подвергается процессу снижения биологической нагрузки в растворе GIPA (1% глутарового альдегида/20% изопропанола).

20.2 Система доставки

В настоящем разделе представлен обзор ключевых этапов работ по производству изготавливаемых «БСК» компонентов системы доставки и их сборке в систему доставки Lotus Edge.

Наружный интродьюсер

Трубка из фторированного этилен-пропилена (ФЭП) надевается поверх конического мандрена. Мандрен обеспечивает необходимые внутренние размеры наружного интродьюсера. Подкладка из ФЭП подвергается термоусадке для обеспечения плотного прилегания к мандрену. Затем поверх подкладки по всей длине мандрена обвивается проволока из нержавеющей стали с вплетенными волокнами ткани Techpoga. После этого на сборку в оплетке надевается ряд трубок из материала Rebah, затем слои сплавляются воедино. По длине толщина стенок и твердость системы варьируются, обеспечивая увеличение гибкости к дистальному концу наружного интродьюсера. Затем к дистальному концу крепится небольшая трубка из Rebah, после чего дистальный конец подкладки соединяется с трубкой внахлест, и оплавлением формируется кончик. Наружный интродьюсер размещается на пластинку для изгибания и проходит через гибочную печь для формования изгибов на дистальном конце. Затем наружный интродьюсер обрезается до нужной длины, проверяется и упаковывается для нанесения покрытия.

Внутренний катетер (многопросветная экструдированная трубка)

Процесс производства внутреннего катетера (также называемого многопросветной экструдированной трубкой) начинается с экструзии четырех просветов из материала Rebah, затем в центральный просвет вставляется кабель, а во внешние три просвета - мандрены. После установки мандренов и кабеля на деталь надевается термоусадочная трубка из ФЭП. Маленькая внутренняя гипотрубка надевается на мандрен и прикрепляется к проксимальному концу многопросветной экструдированной трубки с помощью термоусадки. Затем кабель и гипотрубка фиксируются оплавлением, что также позволяет достичь нужных размеров просветов.

После остывания детали на многопросветную экструдированную трубку надеваются трубки из Rebah до достижения нужного наружного диаметра, а у проксимального конца шфта вставляется наружная гипотрубка, отрезанная лазером. Термоусадочная трубка из ФЭП малого диаметра надевается на дистальный конец с образованием перехода, и еще одна термоусадочная трубка из ФЭП надевается на шфт

по всей длине. Затем деталь снова подвергается оплавлению для соединения слоев трубок из Pebax воедино.

После заключительного оплавления на концы отрезанной лазером гипотрубки надеваются маленькие трубки из Pebax, которые сплавляются с термоусадочной трубкой из ФЭП и нагреваются. После этого термообработка больше не требуется, поэтому мандрены достаются из трех внешних просветов. Концы обрезаются до нужной длины, после чего выполняется итоговая проверка и упаковка.

Передний конус/удлинительный стержень переднего конуса в сборе

Передний конус клапана аортального транскатетерного Lotus Edge, предусмотренного на систему доставки, в сборе состоит из переднего конуса и удлинительного стержня (оплавленного shaft). Формирование удлинительного стержня переднего конуса начинается с экструзии внутренней подкладки из Pebax поверх конуса. Поверх материала подкладки располагается слой оплетки с вплетенными волокнами ткани Technora. Затем наружный слой материала Pebax экструдирован поверх оплетки. Трубка обрезается до нужной длины, и на участок, к которому впоследствии будет прикреплен передний конус, надевается трубка из Pebax. На нее надевается термоусадочная трубка из ФЭП, после чего сборка подвергается оплавлению, обрезаются до нужной длины и проверяется.

Сам передний конус состоит из двух формованных компонентов: фиксатора и кончика. Формование переднего конуса начинается с установки оплавленного shaft на сердечник фиксатора и его введения в форму фиксатора. Гранулы Pebax расплавляют, прессуют и инжектируют в форму. Затем расплавленный пластик уплотняют и выдерживают под определенным давлением, чтобы вышли пузырьки воздуха, и чтобы минимизировать усадку при термической обработке. Затем деталь оставляют в форме до остывания и затвердевания, после чего форму вскрывают и начинается второй цикл формования. После формования фиксаторов в сборе изделия устанавливаются на сердечник кончика и вводят форму кончика. Еще одну смесь гранул Pebax опрессовывают вокруг фиксатора и оплавленного shaft для формирования кончика и готового удлинительного стержня переднего конуса в сборе. Все детали подвергаются различным процедурам визуального и размерного контроля для обеспечения соответствия.

Муфты

Стержни из сплава Elgiloy обрезают до длины заготовок. Заготовки изготавливаются с помощью комбинации CNC-фрезерования и ЭЭО (электроэрозионной обработки), после чего они разрезаются на отдельные муфты и подвергаются электроэрозионной обработке. После этого муфты обрабатываются с помощью фемтолазеров. Затем детали подвергаются циклической обработке, очистке и электрохимической полировке перед итоговой проверкой и очисткой.

Тяги управления

Стержни из сплава Elgiloy (короткие стержни и мандрены) изготавливаются с помощью комбинации CNC-фрезерования и ЭЭО (электроэрозионной обработки). Затем детали измеряют и сваривают. Сваренные стержни проверяют при получении, затем подвергают пассивации и очистке.

Штифт для отсоединения

Нитиноловая проволока формируется по заданной схеме и подвергается термообработке. Затем штифт для отсоединения подвергают очистке и электрохимической полировке. После электрохимической полировки проводится вторая термообработка для достижения итоговой температуры A_1 и оксидирования поверхности. После термообработки проводится испытание методом ДСК для проверки соответствия параметров нагревания температуре A_1 штифта для отсоединения. В конце производственной линии выполняется итоговая проверка каждого штифта для отсоединения. После этого выполняется заключительный этап очистки, затем штифт для отсоединения отправляется стороннему поставщику для нанесения покрытия из парилена.

Мандрен для отсоединения штырей

Полученный шлифованный мандрен для отсоединения подвергается микроструйной обработке и очистке, а затем проверяется.

Подборка контроллера (рукоятки)

Контроллер (Рисунок 21), также называемый рукояткой, состоит из ряда компонентов и подборок. Корпус рабочей части контроллера состоит из левой и правой сторон. Главный ходовой винт в сборе изготавливается путем навинчивания внутренней каретки съемника штыря на главный ходовой винт с последующим навинчиванием подборки ограничителя усилия (съемника штыря) и креплением ведущей шестерни к концу главного ходового винта. Каретка внутреннего интродьюсера помещается на главный ходовой винт с другого конца, а за ней - цилиндр мертвого хода, который продвигается по сборке к центру главного ходового винта. Затем на каретку внутреннего интродьюсера устанавливается каретка наружного интродьюсера.

Главный ходовой винт в сборе помещается в правую часть корпуса, а левая часть крепится к ней винтами. Муфта для отсоединения в сборе с зубчатым колесом надевается на контроллер и выравнивается. Ручка управления в сборе, состоящая из зубчатого колеса и шита распределительных шестерен, устанавливается на конец контроллера и закрепляется. После производственного испытания на эффективность контроллера компоненты катетера прикрепляются к контроллеру.

Сборка контроллера

Адаптер наружного интродьюсера приклеивается к наружному интродьюсеру. Удлинительный стержень переднего конуса, соединительное устройство и компоненты для введения в интродьюсер приклеиваются к дистальному концу многопросветной экструдированной трубки. Многопросветная экструдированная трубка вставляется в наружный интродьюсер, и к проксимальному концу многопросветной экструдированной трубки приклеивается дивертор. Штифты для отсоединения приклеиваются к мандрену для отсоединения штыря, который затем вставляется в многопросветную экструдированную трубку. Мандрен для отсоединения штырей приклеивается к гипотрубке для отсоединения. Тяга управления вставляется в многопросветную экструдированную трубку. Направители прикрепляются через тяги управления и пальцы соединительного устройства.

Промывочные порты крепятся к опоре гипотрубки и адаптеру наружного интродьюсера. Дивертор и опора гипотрубки соединяются друг с другом и с лицевой

панелью на проксимальном конце опоры гипотрубки. Катетер в сборе прикрепляется к контроллеру в сборе путем привинчивания адаптера наружного интродьюсера к каретке наружного интродьюсера, штифтового крепления гипотрубки тяги управления к подборке ограничителя усилия и штифтового крепления гипотрубки мандрена для отсоединения к подборке ходового винта для отсоединения. Корпус контроллера собирается и крепится винтами.

Крепление клапана и итоговая проверка

После сборки и соединения контроллера и системы доставки подборка клапана прикрепляется к дистальному концу системы доставки, образуя готовую систему клапана Lotus Edge.

Три пальца соединительного устройства совмещаются с клапаном, и клапан надевается поверх переднего конуса. Каждая тяга управления продевается через пряжку и вставляется в вершину штыря. Производственный контроль и функциональные проверки выполняются на подборках катетера и клапана. Каждый штифт для отсоединения выравнивается и вставляется через тягу управления и вершину штыря, протягивается через каркас до тех пор, пока петля не выходит из него. Петля распрямляется и вставляется между ножками штыря и проводится через каркас клапана до тех пор, пока штифт не закрепится за вершину штыря. Излишек проволоки штифта отрезается. Клапан втягивается внутрь посредством вращения ручки управления в направлении фиксации до достижения пальцев соединительного устройства. Три муфты надеваются на пальцы соединительного устройства, и компоненты для введения в интродьюсер устанавливаются вокруг клапана.

Проводится итоговая проверка, в ходе которой клапан проверяется, вводится в интродьюсер полностью, извлекается из него и проверяется повторно. На данном производственном этапе выполняется ряд функциональных проверок.

20.3 Химическая стерилизация

Клапан аортальный транскатетерный Lotus Edge Valve System, предустановленный на систему доставки, поставляется стерильным. Стерилизация выполняется в два этапа с помощью процесса, предназначенного для оптимальной стерилизации различных видов материалов, входящих в состав изделия. Протез клапана и смачиваемые каналы подвергаются финишной стерилизации в 0,60% растворе глутарового альдегида. Герметичный контейнер из поликарбоната помещается на клапан при итоговой сборке для обеспечения проникновения жидкого стерилизующего средства в смачиваемые каналы и клапан. На контейнер устанавливается экран из нержавеющей стали, чтобы минимизировать воздействие излучения на клапан при стерилизации остальных компонентов системы доставки и упаковки изделия электронным излучением. Контейнер не снимается при стерилизации, хранении и транспортировке заказчику (Рисунок 37).



Рисунок 37 - Контейнер для стерилизации с протезом клапана с защитным экраном из нержавеющей стали

20.4 Первичная упаковка и маркировка

После химической стерилизации изделие помещается в термоформованный лоток, который упаковывается в пакет и запечатывается термосварным швом. На пакет наклеивается этикетка, и изделие помещается в картонную коробку, которая представляет собой итоговую конфигурацию упаковки.

20.5 Стерилизация электронным излучением

После первичной упаковки и маркировки изделие подвергается стерилизации электронным излучением. Электронный пучок доставляет заданную минимальную дозу излучения на систему доставки.

20.6 Вторичная упаковка

Когда изделие возвращается в компанию «БСК» с предприятия, где выполнялась стерилизация электронным излучением, в картонную коробку вставляется регистратор температуры, затем на готовую вторичную упаковку клапана аортального транскатетерного Lotus Edge Valve System, предустановленного на систему доставки, приклеиваются этикетки для запечатывания.

21 ОБЗОР УПРАВЛЕНИЯ ОБЩИМ РИСКОМ

21.1 Обзор управления рисками

Политики и процедуры контроля проектирования, действующие в компании «Бостон Сайентифик», являются частью интегрированной системы контроля качества. Они включают в себя планирование проектирования и разработки, входные данные для проектирования, анализ рисков и управление рисками, выходные данные проектирования, верификацию конструкции, валидацию конструкции и критический анализ конструкции. Данная система обеспечивает выбор безопасных и эффективных проектов изделий/упаковки для серийного производства.

Риски, связанные с проектированием, использованием и производством изделия определяются в рамках процесса управления рисками. Процесс управления рисками является общемировой методикой, применяемой для оценки риска(-ов) на протяжении всего жизненного цикла изделия. Это постоянный процесс выявления рисков, связанных с медицинским изделием, оценки и анализа связанных рисков, контроля рисков и мониторинга эффективности мер по контролю рисков.

Процесс управления рисками осуществляется в соответствии с глобальной СОП «Управление рисками» (90751622), в которой используются элементы анализа рисков из стандарта EN ISO 14971 «Медицинские изделия. Управление рисками». Для каждого

изделия предусмотрен план управления рисками (ПУР), который устанавливает область применения мероприятий по управлению рисками. Мероприятия по управлению рисками включают следующее:

- Планирование управления рисками
- Оценка рисков (анализ и определение степени рисков)
- Контроль рисков
- Оценка приемлемости общего остаточного риска
- Отчетность по управлению рисками
- Сбор производственной и постпроизводственной информации (например, послепродажный контроль)

Отчет об управлении рисками включает в себя сводную информацию общего характера о результатах процесса управления рисками и подтверждает, что план управления рисками был надлежащим образом реализован и пересмотрен. Постоянный мониторинг изделия осуществляется в соответствии с планом послепродажного контроля.

21.2 Документация по анализу соотношения пользы и риска

План управления рисками

План управления рисками определяет критерии приемлемости риска, обязанности и полномочия, мероприятия по анализу, методы реализации контроля рисков и верификации эффективности, а также методы сбора данных в процессе производства и после его завершения (план послепродажного контроля). Планирование управления рисками выполняется в соответствии с процедурой, описанной в плане управления рисками в отношении изделия.

Анализ опасностей

Анализ опасностей заключается в составлении перечня потенциальных опасностей, опасных ситуаций и негативных воздействий, связанных с изделием. Данный анализ содержит сводную информацию общего характера о рисках, характерных для рассматриваемого изделия, и отражает взаимосвязь между опасностью, опасной ситуацией и негативным воздействием. Анализа опасностей также обеспечивает оценку исходного и остаточного риска в отношении каждого вида вреда от опасных ситуаций и указание ссылок на соответствующие меры контроля рисков для из последующей верификации. Анализ опасностей выполняется в соответствии с процедурой, указанной в плане менеджмента рисков изделия.

Анализ видов и последствий отказов эксплуатации

Анализ видов и последствий отказов эксплуатации является инструментом для оценки рисков, идентифицирующим потенциальные виды отказов, последствия отказов, а также риски и средства контроля рисков для различных этапов клинической процедуры.

Анализ видов и последствий отказов проектирования

Анализ видов и последствий отказов при проектировании является инструментом оценки рисков, идентифицирующим потенциальные виды отказов, связанные с ними

последствия отказов, а также исходные и остаточные риски, связанные с последствиями отказов для рассматриваемого проекта/изделия.

Анализ древа отказов

Анализ древа отказов создается для того, чтобы определить последовательность и сочетание событий с новыми, высокими или смешанными рисками.

21.3 Принятые решения по управлению рисками и результаты

Мероприятия по управлению рисками проводятся в соответствии со стандартами EN ISO 14971 и EN 62366-1. Оценка рисков, связанных с изделием, осуществляется в рамках мероприятий, описанных в Плане управления рисками. Обобщенная оценка, в которой представлено заключение о том, что отдельные и общие остаточные риски являются минимальными и приемлемыми, содержится в Отчете по менеджменту рисков.

Отчет об управлении рисками

В отчете об управлении рисками резюмируются результаты мероприятий по управлению рисками, демонстрируется надлежащая реализация плана по управлению рисками и подводится итог, что общий и индивидуальные остаточные риски изделия находятся на наименьшем возможном уровне и являются приемлемыми, проводится оценка соотношения рисков и пользы для неприемлемых рисков и подтверждается наличие надлежащих методов сбора информации производства и постпроизводства. Отчет по управлению рисками выполняется в соответствии с процедурой, указанной в Плане управления рисками изделия.

22 ПРИМЕНЯЕМЫЕ СТАНДАРТЫ

Номер	Название
EN ISO 14630	Имплантаты хирургические неактивные. Общие требования
EN 62366	Проектирование медицинских изделий с учетом эксплуатационной пригодности
EN ISO 5840-1	Имплантаты сердечнососудистые. Протезы сердечного клапана. Часть 1. Общие требования
EN ISO 5840-3	Имплантаты сердечнососудистые. Протезы сердечного клапана. Часть 3. Заменители сердечного клапана, вводимые в организм транскатетерными методами терапии
EN ISO 10555-1	Катетеры внутрисосудистые стерильные однократного применения. Часть 1. Общие требования
EN ISO 25539-1	Имплантаты сердечно-сосудистые. Внутрисосудистые имплантаты. Часть 1. Эндоваскулярные протезы
EN 1707	Конические фитинги с конусностью 6% (Луер) для шприцев, игл и другого медицинского оборудования. Запорная арматура
EN ISO 11137-1	Стерилизация медицинской продукции. Радиационная стерилизация. Часть 1. Требования к разработке, валидации и текущему контролю процесса стерилизации медицинских изделий
EN ISO 11137-2	Стерилизация медицинской продукции. Радиационная стерилизация. Часть 2. Установление стерилизующей дозы

Номер	Название
ISO 13485	Системы менеджмента качества – Нормативные требования
EN ISO 14971	Изделия медицинские - Применение менеджмента рисков к медицинским изделиям
EN ISO 14155	Клинические исследования медицинских изделий для людей
EN ISO 11607-1	Упаковка медицинских изделий, подлежащих финишной стерилизации - Часть 1: Требования к материалам, системам обеспечения стерильности и системам упаковки (ISO 11607-1:2006) 90578500 Форма стандартного пересмотра для EN ISO 11607-1:2009
EN ISO 11607-2	Упаковка медицинских изделий, подлежащих финишной стерилизации - Часть 2: Требования к валидации процессов формования, запечатывания и сборки (ISO 11607-2:2006)
EN ISO 10993-1	Оценка биологического действия медицинских изделий – Часть 1: Оценка и исследования
EN ISO 10993-2	Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 2. Требования к обращению с животными
EN ISO 10993-3	Оценка биологического воздействия медицинских изделий. Часть 3. Испытания на генотоксичность, канцерогенность и токсичность, влияющую на репродуктивность
EN ISO 10993-4	Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 4: Исследование изделий, взаимодействующих с кровью
EN ISO 10993-5	Оценка биологического действия медицинских изделий – Часть 5: Испытания на цитотоксичность <i>in vitro</i>
EN ISO 10993-6	Оценка биологического воздействия медицинских изделий. Часть 6. Испытания для определения локальных эффектов после имплантации
EN ISO 10993-10	Оценка биологического действия медицинских изделий – Часть 10: Пробы на раздражение и аллергическую реакцию кожи
EN ISO 10993-11	Оценка биологического действия медицинских изделий – Часть 11: Испытания на системную токсичность
EN ISO 10993-12	Оценка биологического действия медицинских изделий – Часть 12: Подготовка проб и эталонных материалов
EN ISO 11737-1	Стерилизация медицинских изделий. Микробиологические методы. Часть 1. Оценка популяции микроорганизмов на продуктах
EN ISO 11737-2	Стерилизация медицинских изделий. Микробиологические методы. Часть 2: Испытания на стерильность, проводимые при валидации процесса стерилизации
EN 556-1	Стерилизация медицинских изделий. Требования к медицинским изделиям категории "стерильные". Часть 1. Требования к медицинским изделиям, подлежащим финишной стерилизации
EN 980	Графические символы, используемые при маркировке медицинских изделий
EN 1041	Информация, предоставляемая производителем медицинских изделий.
EN ISO 15223-1	Устройства медицинские. Символы, используемые на ярлыках медицинских устройств при маркировке и в предоставляемой

Номер	Название
	информации. Часть 1. Общие требования

Набор интродьюсеров:

Номер документа	Описание документа
ISO 10555-1	Катетеры внутрисосудистые стерильные одноразового применения: Часть 1 – Общие требования
ISO 13485	Изделия медицинские. Система управления качеством. Требования для целей регулирования
93/42/EEC	Директива по медицинским изделиям (MDD)
ISO 14971-1	Изделия медицинские. Управление рисками. Часть 1: Применение управления рисками.
EN 980	Графические символы для маркировки медицинских изделий
EN 1041	Информация, предоставляемая производителем медицинских изделий
EN ISO 11135-1	Стерилизация медицинской продукции. Этиленоксид. Часть 1. Требования к разработке, валидации и текущему управлению процессом стерилизации медицинских изделий
EN 556-1	Стерилизация медицинских изделий. Требования к медицинским изделиям категории «стерильные». Часть 1. Требования к медицинским изделиям, подлежащим финишной стерилизации"
ISO 15223-1	Изделия медицинские. Символы. Часть 1: Общие требования
ISO 10993-1	Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 1
ISO 10993-3	Исследование на признаки генотоксичности с использованием методов in vitro
ISO 10993-4	Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 4: Исследование изделий, взаимодействующих с кровью
ISO 10993-5	Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 5. Исследования на цитотоксичность: методы in vitro
ISO 10993-7	Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 7: Остаточное содержание этиленоксида после стерилизации
ISO 10993-10	Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 10. Исследования раздражающего и сенсибилизирующего действия
ISO 10993-11	Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 11: Исследование общетоксического действия
ISO 10993-12	Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 12. Приготовление проб и стандартные образцы
BS EN ISO 11070	Интродьюсеры катетеров внутрисосудистых, стерильных, одноразового применения
ISO 594/1	Наконечники конические с конусностью 6 % (типа Люэра) для шприцев, игл и другого медицинского оборудования.

23 СВЕДЕНИЯ ОБ УПАКОВКЕ

Клапан Lotus Edge хранится в стерилизационном контейнере в 0,60% растворе стерилизующего агента глutarового альдегида. Данный контейнер представляет собой герметичную емкость, которая обеспечивает поддержание стерильности и защиту клапана до его использования. Стерилизационный контейнер содержит экран из нержавеющей стали для защиты от излучения, который обеспечивает защиту клапана при стерилизации

готового изделия электронным излучением. Стерилизационный контейнер в сборе и его компоненты показаны на **Рисунках 38 и 39**.

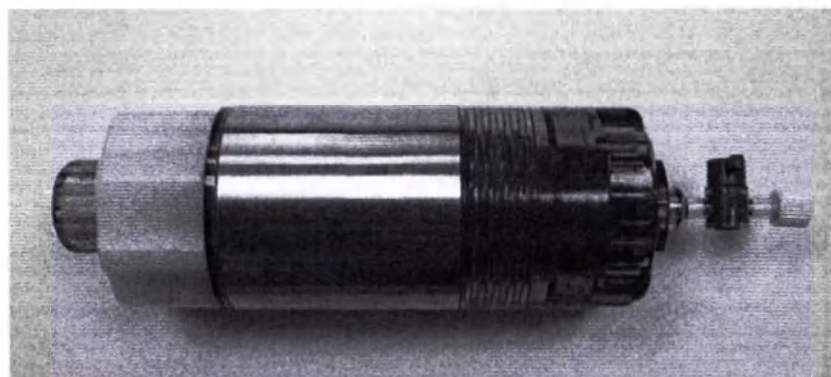
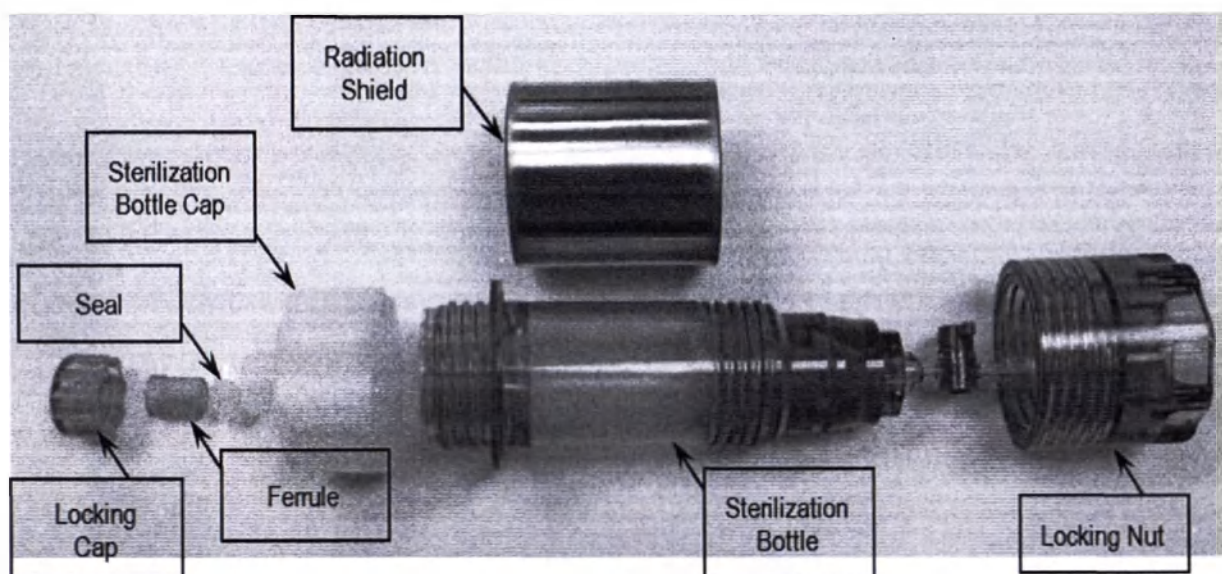


Рисунок 38 - Стерилизационный контейнер в сборе



Seal
Sterilization Bottle Cap
Radiation Shield
Locking Cap
Ferrule
Sterilization Bottle
Locking Nut

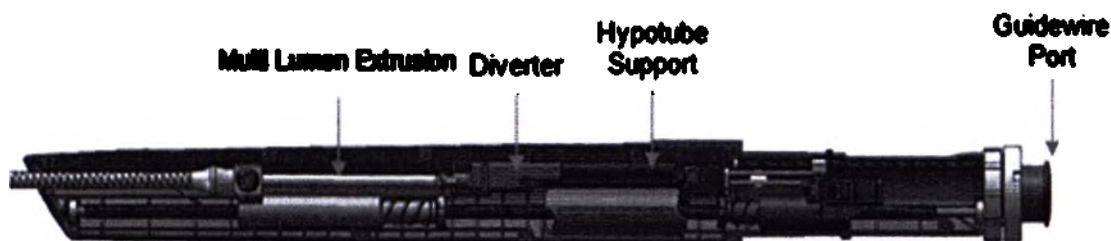
Уплотнение
Крышка стерилизационного контейнера
Экран для защиты от излучения
Фиксирующий колпачок
Манжета
Стерилизационный контейнер
Стопорная гайка

Рисунок 39 - Компоненты стерилизационного контейнера в сборе

Поскольку в итоговой конфигурации клапан Lotus Edge крепится к системе доставки, смачиваемые каналы изделия, включая просветы многопросветной экструдированной трубки, также содержат 0,60% раствор стерилизующего агента глутарового альдегида. Наружный интродьюсер отсечен от смачиваемого канала силиконовым уплотнением, расположенным снаружи многопросветной экструдированной трубки.

Смачиваемый канал проходит по всей длине изделия: от стерилизационного контейнера, через многопросветную экструдированную трубку и до контроллера, проходя

через перечисленные выше компоненты (см. раздел «Внутренний катетер» пункта 1 и Рисунок 40).



Multi Lumen Extrusion

Многопросветная экструдированная трубка

Diverter

Дивертор

Hypotube Support

Опора гипотрубки

Guidewire Port

Отверстие для проводника

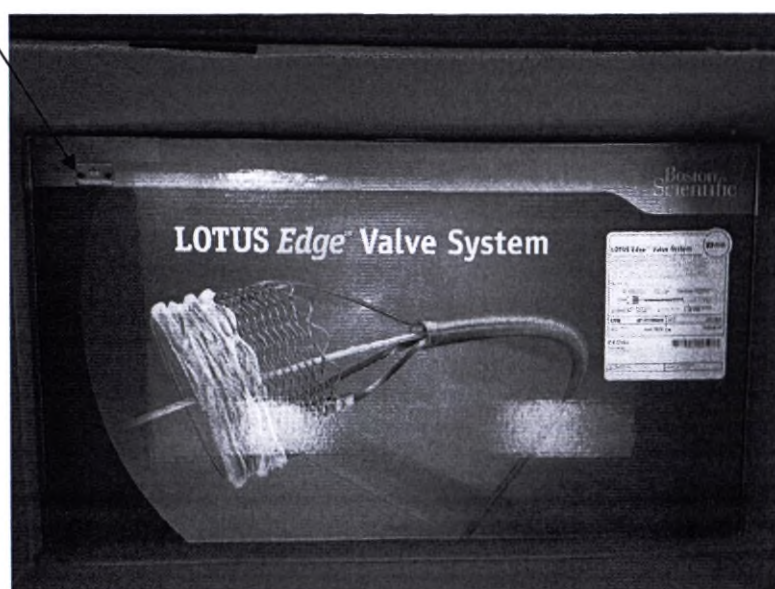
Рисунок 40 - Смачиваемый канал изделия

Готовое изделие и стерилизационным контейнером упаковывается в одностойную барьерную упаковку, предназначенную для защиты изделия во время стерилизации, транспортировки, погрузочно-разгрузочных операций и хранения, а также для поддержания стерильного барьера в течение срока хранения изделия. Все изделия поставляются стерильными, и каждое изделие предназначено для проведения только одной процедуры.

Каждое изделие Lotus Edge Valve System упаковывается в термоформованный лоток из полиэтилентерефталат-гликоля (ПЭТГ) с крышкой (Рисунок 41). Стиллет, используемый при подготовке изделия, упаковывается в пакет и помещается в лоток вместе с изделием. Закрытый лоток помещается в пакет из тайвека без покрытия с одной стороны и прозрачного полинейлона с другой и запечатывается. Затем изделие (в лотке/пакете) помещается в коробку с торцевыми заглушками из пенопласта для удобства хранения и защиты изделия при транспортировке и погрузочно-разгрузочных операциях. ИПП помещается в упаковочный лоток. Этикетки с информацией об изделии, включая идентификацию содержимого, размер и информацию для отслеживания происхождения изделия, наклеиваются на коробку для хранения и пакет из полинейлона/тайвека.

Для контроля температуры транспортировки после стерилизации в коробку помещается индикатор температуры. При нахождении изделия в диапазоне температур от 2°C до 40°C светодиод индикатора температуры мигает зеленым светом. При нарушении условий транспортирования (температура ниже 2°C и выше 40°C) светодиод загорается красным светом. Индикатор температуры не является средством измерения. Индикатор температуры является частью упаковки медицинского изделия.

Индикатор температуры



**Рисунок 41 - Упаковка изделия Lotus Edge Valve System - изделие в лотке (снизу);
итоговая конфигурация упаковки (сверху)**

Набор интродьюсера Lotus включает в себя интродьюсер и дилататор. Данные изделия монтируются на картонную подложку из ПЭВП. После маркировки пакета картонная подложка с содержимым загружается в пакет, образующий стерильный барьер после термосварки. Подкладка пакета — воздухопроницаемый непокрытый Тайвек 1073В, соединенный с ПЭТ/ПЭ пленкой 12/50, направленной к пакету. Закрытый пакет загружается с ИПП в коробку для хранения из белого сульфатного картона. Затем четырнадцать (14) коробок для хранения по очереди упаковываются в транспортную коробку. На каждый пакет и коробку для хранения наносится этикетка с информацией для идентификации и отслеживания.

24 СВЕДЕНИЯ О МАРКИРОВКЕ

Маркировка компонентов системы транскатетерного протезирования аортального клапана Lotus Edge Valve System соответствует Приложению I.13 Директивы Совета ЕС 93/42/ЕЕС и приведенным ниже стандартам:

- EN 980 («Графические символы, применяемые для маркировки медицинских изделий»).
- EN 1041 («Сопроводительная документация, предоставляемая изготовителями медицинских изделий»).
- ISO 15223-1 («Медицинские изделия – Символы, применяемые при маркировании на медицинских изделиях, этикетках и в сопроводительной документации»).
- EN 556-1 («Стерилизация медицинских изделий. Требования к медицинским изделиям категории «СТЕРИЛЬНЫЕ»).

Дополнительные особые местные/региональные требования к маркировке (например, дополнительная маркировка в соответствии с национальными или местными требованиями) может потребоваться в ходе деятельности распределительных центров 1-го уровня компании «Бостон Сайентифик Корпорейшн». Расположение символов на маркировке может быть изменено.

Маркировки приведены ниже.

Маркировка на картонной коробке:

[illegible]

Internal SEC Use Only

VIETNAM

Boston Scientific LOTUS Edge™ Valve System 21mm 087 14729940807 H749LVS210 12345678 	Boston Scientific LOTUS Edge™ Valve System 21mm 087 14729940807 H749LVS210 12345678 
Boston Scientific LOTUS Edge™ Valve System 21mm 087 14729940807 H749LVS210 12345678 	Boston Scientific LOTUS Edge™ Valve System 21mm 087 14729940807 H749LVS210 12345678 
Boston Scientific LOTUS Edge™ Valve System 21mm 087 14729940807 H749LVS210 12345678 	Boston Scientific LOTUS Edge™ Valve System 21mm 087 14729940807 H749LVS210 12345678 

C € 0344

Made in IRELAND
Ballybrit Business Park
Galway, IRELAND



THE UNIVERSITY OF CHICAGO PRESS

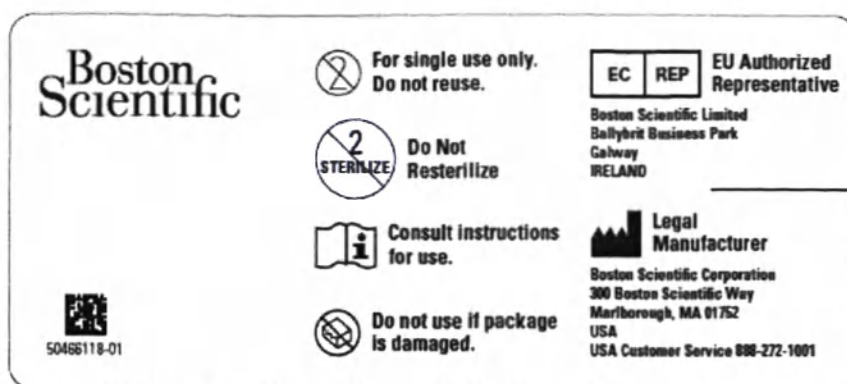
68

 Magenta Prominence Condition	STERILE R Sterilized using irradiation

- Наименование МИ
- Содержимое
- Схематическое изображение изделия
- Информация о рекомендованном проводнике
- Маркировка «Стилет входит в набор»
- Маркировка «Клапан стерилизован химическим раствором»
- Маркировка «Хранить при температуре 25 °C (77 °F); допустимый диапазон температур: 15–30 °C (59–86 °F)»
- Маркировка «Беречь от воздействия прямых солнечных лучей»
- Маркировка «Обратитесь к инструкции по применению»
- Маркировка «Апирогенно»
- Уникальный номер МИ
- Номер по каталогу
- Номер партии
- Использовать до
- Знак соответствия стандартам ЕС
- Место производства
- Маркировка «Совместимо с МРТ»
- Маркировка «Стерилизовано излучением»

[illegible]

- Наименование МИ
- Содержимое
- Схематическое изображение изделия
- Информация о рекомендованном проводнике
- Маркировка «Стилет входит в набор»
- Маркировка «Клапан стерилизован химическим раствором»
- Маркировка «Апирогенно»
- Маркировка «Хранить при температуре 25 °C (77 °F); допустимый диапазон температур: 15–30 °C (59–86 °F)»
- Маркировка «Беречь от воздействия прямых солнечных лучей»
- Маркировка «Обратитесь инструкции по применению»
- Уникальный номер МИ
- Номер по каталогу
- Номер партии
- Использовать до
- Знак соответствия стандартам ЕС
- Место производства
- Маркировка «Совместимо с МРТ»
- Маркировка «Стерилизовано излучением»



- Маркировка «Не использовать повторно»
- Маркировка «Не стерилизовать повторно»
- Маркировка «Обратитесь к инструкции по применению»
- Маркировка «Не использовать при повреждении упаковки»
- Уполномоченный представитель в ЕС
- Изготовитель

Описание символов маркировки представлено в таблице.

Символ	Расшифровка символа
	Содержимое
	Рекомендованный проводник
	Стилет входит в набор
	Клапан стерилизован химическим раствором
	Хранить при температуре 25 °C (77 °F); допустимый диапазон температур: 15–30 °C (59–86 °F)
	Беречь от воздействия прямых солнечных лучей
	Обратитесь к инструкции по применению
	Апирогенно
GTIN	Уникальный номер
LOT	Номер партии
REF	Номер по каталогу
	Использовать до
	Совместимо с МРТ
	Стерилизовано излучением
	Знак соответствия стандартам ЕС
	Не использовать повторно

	Не стерилизовать повторно
	Не использовать при повреждении упаковки
	Уполномоченный представитель в ЕС
	Изготовитель

Маркировка для набора интродьюсера:

Маркировка на картонной упаковке:

Boston Scientific

Lotus™
LARGE

Introducer Set

Conjunto de introducción, Kit d'introduction, Einführset, Set introduttore, Inbåringssätt, イントロデューサー・セット, Indføringssett, Σειρά εισαγωγής, Conjunto de Introdutor, Introducersats, Bevezetőkészlet, Souprava zavaděče, Zestaw introduktora, Införarsatt, Introducer Seti

Contents: 1 Introducer Sheath
1 Dilator

30.5 cm
47.5 cm
0.281 in (7.1 mm) 0.311 in (7.9 mm)
0.037 in (0.93 mm) 0.284 in (7.3 mm)

Consult instructions for use. For single use only. Do not reuse. Do Not Reuse/sterilize.

Do not use if package is damaged. STERILE EO Sterilized using ethylene oxide.

UPN Product No. H749NTR200 LOT 123456

REF Catalog No. LIS-L Use By 2019-05-14

Barcode: (01) 0 6391626 21011 0 (17) 190514 (10) 123456

Lotus™
LARGE
Introducer Set

REF LIS-L LOT 123456

2019-05-14

Made in Ireland
Parkmore West,
Galway, Ireland

Legal Manufacturer

Manufactured by:
Cragson Medical
Parkmore West
Galway, IRELAND
www.cragson.com

Distributed by:
Boston Scientific Corporation
300 Boston Scientific Way
Marlborough, MA 01752
USA
USA Customer Service
978-272-1001

Recyclable Package



EC REP EU Authorized Representative

E-norga Europe
Wolvenstraat 15
2013 BH The Hague
The Netherlands

139822-01 Rev.04

CE 0086

- Наименование МИ
- Содержимое
- Схематическое изображение изделия
- Маркировка «Внутренний диаметр»
- Маркировка «Обратитесь к инструкции по применению»
- Маркировка «Не использовать повторно»
- Маркировка «Не стерилизовать повторно»
- Маркировка «Не использовать при повреждении упаковки»
- Маркировка «Стерилизовано этиленоксидом»
- Номер изделия
- Номер партии
- Номер по каталогу
- Использовать до
- Изготовитель
- Дистрибьютор
- Маркировка «Уполномоченный представитель в ЕС»
- Знак соответствия стандартам ЕС
- Маркировка «Перерабатываемая упаковка»

Маркировка на блистерной упаковке:

Boston Scientific

SMALL

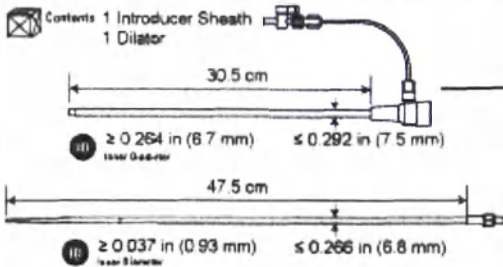
Lotus™

SMALL

Introducer Set

Conjunto de introdução, Kit d'introduction, Einführset, Set introduttore, Intrengset, イントロデューサー・セット, Indförlingsset, Set cirurgicus, Conjunto de introdução, Introducersets, Bevezetőkészlet, Souprava zaveděcí, Zestaw introduktora, Infirersett, Introduser Seti

Contents: 1 Introducer Sheath, 1 Dilator



Consult instructions for use

STERILE Sterilized using ethylene oxide

REF Catalog No. **LIS-S** **LOT** 123456

UPN Product No. **H749NTR180** **Use By** 2019-05-14

Boston Scientific Lotus™ Introducer Set

REF LIS-S **LOT** 123456

Boston Scientific Lotus™ Introducer Set

REF LIS-S **LOT** 123456

Boston Scientific Lotus™ Introducer Set

REF LIS-S **LOT** 123456

Made in IRELAND
Parkmore West
Galway, Ireland

(31) 0 5301506 21010 0 (11) 100514 (18) 123456

(31) 0 5301506 21010 0 (11) 100514 (18) 123456

Do not use if package is damaged

For single use only. Do not reuse.

Do Not Sterilize

Legal Manufacturer

Manufactured by
Cilagene Medical
Parkmore West
Galway, IRELAND
www.cilagene.com

EU Authorized Representative

Evange Europe
Maisonnet 13
2042 Bld The Hague
The Netherlands

Distributed by:
Boston Scientific Corporation
300 Boston Scientific Way
Marlborough, MA 01751
USA
USA Customer Service
800-522-1087

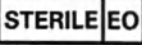
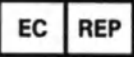
Recyclable Package

CE 0086

139818-01 Rev 04

- Наименование МИ
- Содержимое
- Схематическое изображение изделия
- Маркировка «Внутренний диаметр»
- Маркировка «Обратитесь к инструкции по применению»
- Маркировка «Не использовать повторно»
- Маркировка «Не стерилизовать повторно»
- Маркировка «Не использовать при повреждении упаковки»
- Маркировка «Стерилизовано этиленоксидом»
- Номер изделия
- Номер партии
- Номер по каталогу
- Использовать до
- Изготовитель
- Дистрибьютор
- Маркировка «Уполномоченный представитель в ЕС»
- Знак соответствия стандартам ЕС
- Маркировка «Перерабатываемая упаковка»

Описание символов маркировки представлено в таблице.

Символ	Расшифровка символа
	Содержимое
	Внутренний диаметр
	Обратитесь к инструкции по применению
	Не использовать повторно
	Не стерилизовать повторно
	Не использовать при повреждении упаковки
	Стерилизовано этиленоксидом
	Номер изделия
	Номер партии
	Номер по каталогу
	Использовать до
	Знак соответствия стандартам ЕС
	Уполномоченный представитель в ЕС
	Изготовитель
	Перерабатываемая упаковка

Информация на русскоязычном стикере

Для продажи на территории Российской Федерации финальная упаковка сопровождается дополнительным стикером.

Изделия поставляются со стикером, который может содержать следующую информацию:

- Наименование медицинского изделия на русском языке;
- Дата и номер Регистрационного удостоверения;
- Производитель;
- Уполномоченный представитель на территории РФ;
- Сведения об апиrogenности и нетоксичности;
- QR-код

Проект маркировки русскоязычного стикера приведен ниже (порядок слов и расположение символов могут быть изменены):

**Клапан аортальный транскатетерный Lotus Edge Valve System,
предустановленный на систему доставки**
Регистрационное удостоверение № ____ от ____

Производитель: Бостон Сайентифик Корпорейшн,
300 Бостон Сайентифик Уэй, Мальборо, Массачусетс 01752, США

Уполномоченный представитель на
территории РФ: ООО «Результат-Аудит»,
127572, г. Москва, ул. Абрамцевская, д.14А



 Апирогенно, Нетоксично

Набор нитродьюсера Lotus
Регистрационное удостоверение № ____ от ____

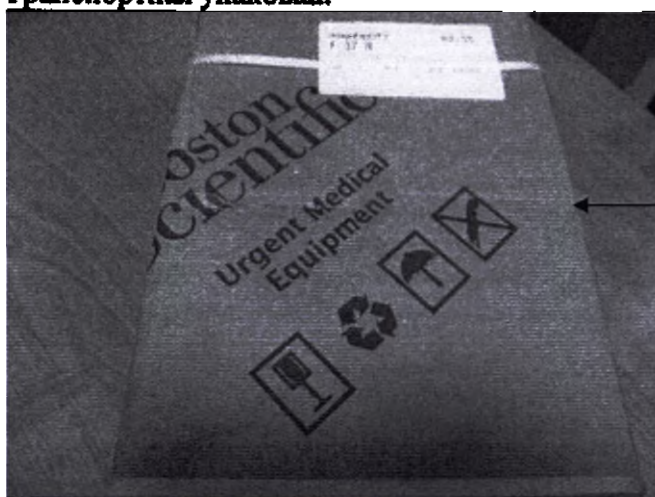
Производитель: Бостон Сайентифик Корпорейшн,
300 Бостон Сайентифик Уэй, Мальборо, Массачусетс 01752, США

Уполномоченный представитель на
территории РФ: ООО «Результат-Аудит»,
127572, г. Москва, ул. Абрамцевская, д.14А



 Апирогенно, Нетоксично

Транспортная упаковка:



Бостон Сайентифик Корпорейшн

Медицинское оборудование

Символы:

1. Хрупкое. Осторожно
2. Перерабатываемая упаковка
3. Беречь от влаги
4. Не вскрывать ножом

Описание символов маркировки представлено в таблице.

	Хрупкое. Осторожно
	Не вскрывать ножом
	Перерабатываемая упаковка



Беречь от влаги

25 СВЕДЕНИЯ О ВЛИЯНИИ РАДИАЦИИ, ЭЛЕКТРОМАГНИТНЫХ И МАГНИТНЫХ ПОЛЕЙ НА МЕДИЦИНСКОЕ ИЗДЕЛИЕ И ПОСЛЕДУЮЩИЕ ВЛИЯНИЯ НА ОРГАНИЗМ ЧЕЛОВЕКА

Радиация, электромагнитные и магнитные поля не оказывают влияния на работу МИ.

26 ИНФОРМАЦИЯ О ПРОГРАММНОМ ОБЕСПЕЧЕНИИ МЕДИЦИНСКОГО ИЗДЕЛИЯ

Неприменимо. Система транскатетерного протезирования аортального клапана Lotus Edge Valve System не содержит программного обеспечения.

27 РЕМОНТ И ТЕХНИЧЕСКОЕ ОБСЛУЖИВАНИЕ

Неприменимо. Система транскатетерного протезирования аортального клапана Lotus Edge Valve System является изделием одноразового применения и не подлежит техническому обслуживанию и ремонту.

28 УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ, ЭКСПЛУАТАЦИИ И ТРАНСПОРТИРОВКИ

Клапан аортальный транскатетерный Lotus Edge Valve System, предустановленный на систему доставки:

Условия хранения:

Температура окружающей среды: 25 °C (77 °F); допустимый диапазон температур от 15 до 30 °C (59–86 °F).

Относительная влажность: 20% - 60%;

Атмосферное давление: 97 кПа (14.07 psi) – 105 кПа (15.23 psi).

Условия эксплуатации:

Имплантация, контроль работы и деимплантация имплантируемых изделий проводится только в условиях лечебно-профилактического учреждения под контролем квалифицированного персонала.

Температура окружающей среды: не более 25 °C

Диапазон температур при использовании – температура тела от 32 до 42°C

Относительная влажность: 100 % (контакт с кровью)

Атмосферное давление: 86-106 кПа

Условия транспортировки:

Храните при температуре: от 2 до 40 °C (35,6–104 °F)

Относительная влажность: 20% - 85%;

Атмосферное давление: 48 кПа – 108 кПа.

Набор интродьюсера Lotus:

Условия хранения:

Температура окружающей среды: 17°C (62°F) - 27°C (80°F);

Относительная влажность: 20% - 60%;

Атмосферное давление: 97 кПа (14.07 psi) – 105 кПа (15.23 psi).

Условия эксплуатации:

Температура окружающей среды: не более 25 °C

Диапазон температур при использовании – температура тела от 32 до 42°C

Относительная влажность: 100 % (контакт с кровью)

Атмосферное давление: 86-106 кПа

Условия транспортировки:

Храните при температуре: -29°C (-20°F) -+ 60°C (140°F);

Относительная влажность: 20% - 85%;

Атмосферное давление: 48 кПа – 108 кПа.

29 ТРЕБОВАНИЯ ПО УТИЛИЗАЦИИ

После использования утилизировать изделия и их упаковку в соответствии с больничными, административными и (или) местными регламентами. Согласно классификации медицинских отходов система доставки и набор интродьюсера относятся к классу Б. Утилизируйте загрязненные изделия в соответствии с местными или государственными правилами утилизации биологически опасных отходов. При утилизации загрязненных частей одевайте перчатки. Незагрязненная упаковка утилизируется как бытовой отход.

30 ГАРАНТИЙНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Компания Boston Scientific Corporation (BSC) гарантирует, что при разработке и производстве данного инструмента была проявлена достаточная осторожность. Данная гарантия заменяет собой и исключает все остальные гарантии, явно не изложенные в настоящем документе, прямые или подразумеваемые в силу закона или иным способом, включая, помимо прочего, подразумеваемые гарантии товарного состояния и пригодности для достижения любой конкретной цели. Обращение, хранение, очистка и стерилизация данного инструмента, а также другие факторы, связанные с пациентом, диагнозом, лечением, хирургическими процедурами и иными обстоятельствами, не зависящими от компании BSC, оказывают непосредственное влияние на инструмент и результаты, полученные при его использовании. Обязательства компании BSC по данной гарантии ограничиваются ремонтом или заменой данного инструмента. Компания BSC не несет ответственности за любые побочные или косвенные убытки, ущерб или расходы, прямо или косвенно связанные с использованием данного инструмента. Компания BSC не берет на себя и не уполномочивает какое бы то ни было лицо брать на себя от ее имени любые другие или дополнительные обязательства или ответственность в связи с данным инструментом. Компания BSC не несет никакой ответственности за повторно использованные, повторно обработанные или повторно

стерилизованные инструменты и не предоставляет в отношении таких инструментов никаких явных или подразумеваемых гарантий, включая, помимо прочего, гарантии товарного состояния и пригодности для достижения любой конкретной цели.

31 РЕКЛАМАЦИИ

**По вопросам эксплуатации медицинского изделия, нежелательных явлениях, выявленных при применении инструментов обращаться к производителю по адресу:
300 Boston Scientific Way, Marlborough, MA 01752, USA (США)**

**Вопросы можно направлять производителю через контактное лицо в Московском представительстве компании Boston Scientific International B.V. по адресу:
Ленинградский проспект, д. 72 стр. 2
Москва 125315, Россия
Тел: +7 (495) 780-43-30
E-mail: info-russia@bsci.com**

**Уполномоченный представитель производителя на территории РФ:
ООО «Результат-Аудит», 127572, г.Москва, ул.Абрамцевская, д.14А
Тел: 8 (495) 455-11-16
Email: 4551116@gmail.com**

Приложение 1

Департамент сертификации веществ

Сертификат соответствия № R0-CER 2017-141-Ред. 01

1 *Наименование вещества:*

2 **БЫЧИЙ ПЕРИКАРД**

3 *Название владельца:*

4 **«БОСТОН САЙЕНТИФИК КАНАДА ЛИМИТЕД»**

5 **(BOSTON SCIENTIFIC CANADA LIMITED)**

6 **13700 Мэйфилд Плейс, офис 2135**

7 **Канада-V6V 2E4 Ричмонд, Британская Колумбия**

8 **(13700 Mayfield Place, Suite 2135**

9 **Canada-V6V 2E4 Richmond, British Columbia)**

10 *Производственная(-ые) площадка(-и):*

11 **«БОСТОН САЙЕНТИФИК КОРПОРЕЙШН»**

12 **(BOSTON SCIENTIFIC CORPORATION)**

13 **160 Ноулз Драйв**

14 **Соединенные Штаты Америки – 95032, Лос-Гатос**

15 **(160 Knowles Drive**

16 **United States Am. – 95032 Los Gatos)**

17 **«БОСТОН САЙЕНТИФИК МЕДИКАЛ ДЕВАЙС (МАЛАЙЗИЯ) СДН БХД»**

18 **(BOSTON SCIENTIFIC MEDICAL DEVICE (MALAYSIA) SDN BHD)**

19 **PMT 741, Персиаран Кассиа Селатан 1**

20 **Таман Периндастриан Бату Каван**

21 **Малайзия – 14110 Бандар Кассиа, Пулау Пинанг**

22 **(PMT 741, Persiaran Cassia Selatan 1**

23 **Taman Perindustrian Batu Kawan**

24 **Malaysia – 14110 Bandar Cassia, Pulau Pinang)**

25 **НАСТОЯЩИЙ СЕРТИФИКАТ ЗАМЕНЯЕТ ПРЕДЫДУЩИЙ СЕРТИФИКАТ**

26 **№ R0-CER 2017-141-РЕД. 00**

27 После изучения предоставленной информации о происхождении сырья и типе
28 используемой(-ых) ткани(-ей), а также о процессе производства данного вещества
29 на производственной(-ых) площадке(-ах), упомянутой(-ых) выше, мы
30 удостоверяем, что вещество **БЫЧИЙ ПЕРИКАРД** отвечает критериям, описанным
31 в текущей версии монографии «Продукция, представляющая риск передачи
32 возбудителей губчатой энцефалопатии животных» № 1483 Европейской
33 фармакопеи в действующей редакции с дополнениями.

34 - Страны происхождения исходных материалов:

35 **Австралия и Новая Зеландия**

36 - Природа животных тканей, используемых в производстве:

37 **Бычий перикард**

- 38 Представленное досье должно обновляться после внесения любого существенного
39 изменения, которое может повлиять на качество, безопасность или эффективность
40 вещества или на риск передачи возбудителей губчатой энцефалопатии животных.
- 41 Производство вещества должно осуществляться в соответствии с надлежащей
42 системой обеспечения качества и представленным досье.
- 43 Несоблюдение данных условий делает настоящий сертификат недействительным.
- 44 Настоящий сертификат действителен при условии, что ситуация с трансмиссивной
45 губчатой энцефалопатией в стране (странах) происхождения исходного материала
46 не ухудшилась.
- 47 Настоящий сертификат выдается в рамках процедуры, установленной Комиссией
48 Европейской Фармакопеи [Резолюция AP-CSP (07) 1], сроком на пять лет начиная с
49 01 февраля 2018 г. Кроме того, он выдается в соответствии с положениями
50 Директив 2001/83/ЕС и 2001/82/ЕС с любыми последующими поправками и с
51 соблюдением соответствующих руководящих указаний.
- 52 Настоящий сертификат содержит:
53 строки.

От имени директора Европейского
директората по качеству лекарственных
средств и здравоохранению

Страсбург, 29 июня 2018 г.

Приложение 2

Паспорт безопасности в соответствии с Регламентом ЕС № 1907/2006 по регистрации, оценке, разрешению и ограничению использования химических веществ (REACH)

Версия: 1.0 / EN

Дата редакции: 28 апреля 2016 г.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ ВЕЩЕСТВА/СМЕСИ И КОМПАНИИ/СУБЪЕКТА ХОЗЯЙСТВОВАНИЯ

Идентификатор продукта: «Бостон Сайентифик Лимитед»

Вещества

Названия веществ: 0,60% раствор глутарового альдегида

Индексный номер: 605-022-00-X для глутарового альдегида (глутаральдегида)

Номер, определенный комиссией Евросоюза для классификации и маркировки опасных грузов: 203-856-5 для глутарового альдегида

№ REACH: не указан для данного вещества

Номер CAS: 111-30-8 для глутарового альдегида

Смеси

Торговое наименование / обозначение: раствор глутарового альдегида

Другие способы идентификации:

Глутарал (номер CAS: 111-30-8)

1,5-пентандиаль (номер CAS: 111-30-8) глутаральдегид-бис (2,4-динитрофенилгидразин) (номер CAS: 5085-07-4)

Рекомендуемые и нерекомендуемые области применения вещества или смеси

Рекомендуемые области применения

Данная смесь используется при приготовлении и хранении медицинских изделий

Нерекомендуемые области применения:

Нет

Сведения о поставщике паспорта безопасности:

Поставщик: «Бостон Сайентифик Лимитед» (Boston Scientific Limited), Бэллбриг Бизнес Парк, Бэллбриг, Голуэй, Ирландия (Ballybrit Business Park, Ballybrit, Galway, Ireland)

Телефон для связи в экстренных случаях: 353 91-756300

ИДЕНТИФИКАЦИЯ ОПАСНОСТЕЙ

Классификация вещества или смеси:

Классификация в соответствии с Регламентом ЕС № 1272/2008 [классификация, маркировка и упаковка (CLP) / согласованная на глобальном уровне система (GHS)]

Классы и категории опасностей	Краткие характеристики опасностей
Кожная сенсибилизация 1A, H317	Может вызвать аллергическую реакцию кожных покровов
Раздражение кожи, категория 2, H315	Вызывает раздражение кожи
Раздражение глаз, категория 2, H319	Вызывает серьезное раздражение глаз
Токсическое воздействие на определенные целевые органы - однократное воздействие, система органов дыхания, категория 3, H335	Может вызывать раздражение органов дыхания
Коррозия металлов, категория 1, H290	Может вызывать коррозию металлов

Классификация в соответствии с Директивами 67/548/ЕЭС или 1999/45/ЕС: Н/П
Дополнительная информация: Н/П

Элементы маркировки

Маркировка в соответствии с Регламентом ЕС № 1272/2008 [CLP/GHS]

Идентификатор продукта: Данные отсутствуют

Вещества: Н/П

Смеси: 0,6% глутаровый альдегид

Опасные компоненты, подлежащие маркировке: Глутаровый альдегид

Пиктограммы опасности



H317 / H315 / H319 / H335



H290

Сигнальное слово: опасность

Краткие характеристики опасностей:

H317: Может вызвать аллергическую реакцию кожи

H315: Вызывает раздражение кожи

H319: Вызывает серьезное раздражение глаз

H335: Может вызывать раздражение органов дыхания

H290: Может вызывать коррозию металлов

Меры предосторожности:

Меры предосторожности – профилактика

P264: После работы с материалом тщательно вымыть руки.

P271: Использовать только вне помещения или в хорошо проветриваемом месте.

P234: Хранить только в оригинальной упаковке.

P261: Избегать вдыхания пыли/дыма/газа/распыленного вещества/паров/брызг.

P272: Не допускать выноса загрязненной рабочей одежды из рабочего помещения.

P280: Надевать защитные перчатки/защитную одежду/защиту для глаз/защиту для лица.

Меры предосторожности – ответные действия:

P304 + P340 + P312: Вывести пострадавшего на свежий воздух и обеспечить комфортное дыхание.

P302 + P352: ПРИ ПОПАДАНИИ НА КОЖУ: Промыть большим количеством воды с мылом.

P321: Специфическое лечение - см. вспомогательные инструкции по оказанию первой помощи на этикетке.

P332 + P313: Если возникает раздражение: Обратиться к врачу/за медицинской помощью

P362 + P364: Снять и постирать загрязненную одежду перед повторным использованием.

P304 + P340: ПРИ ВДЫХАНИИ: Вывести пострадавшего на свежий воздух и обеспечить комфортное дыхание.

P312: Связаться с ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИМ ЦЕНТРОМ/врачом при плохом самочувствии.

P304 + P341: ПРИ ВДЫХАНИИ: При затрудненном дыхании вывести пострадавшего на свежий воздух и обеспечить ему полный покой в удобном для дыхания положении. P305 +

P351 + P338: ПРИ ПОПАДАНИИ В ГЛАЗА: Осторожно промывать водой в течение нескольких минут. Снять контактные линзы в случае их наличия, если это не вызывает затруднений. Промыть снова.

P390: Впитать разлитую жидкость, чтобы предотвратить материальный ущерб.

P333 + P313: В случае кожного раздражения или сыпи: обратиться к врачу/за медицинской помощью.

P363: Постирать загрязненную одежду перед повторным использованием.

Меры предосторожности – хранение:

P403 + P233: Хранить в хорошо проветриваемом месте. Контейнер должен быть плотно закрыт.

P405: Хранить в закрытом помещении.

P406: Хранить в коррозионно-стойком контейнере со стойким внутренним покрытием.

Меры предосторожности – утилизация:

P501: Утилизация содержимого/контейнер должен соответствовать местным законам и постановлениям.

Дополнительная информация об опасностях (ЕС):

Глутаральдегид недавно был перенесен из категории 1, кожный сенсibilизатор, (H317) в категорию 1A, кожный сенсibilизатор, (H317) на уровне ЕС. Подкатегоризация сенсibilизаторов основана на доказательствах того, что у людей вещества могут привести к специфической гиперчувствительности, и/или возможных положительных результатах соответствующего испытания на животных. Наиболее активные сенсibilизаторы отнесены к подкатегории 1A, а менее активные сенсibilизаторы отнесены к подкатегории 1B. Новая классификация глутаральдегида как вещества подкатегории 1A обуславливает более низкий предел концентрации, при котором глутаральдегид будет оказывать воздействие и вызывать аллергическую кожную реакцию уже при концентрации 0,01%.

Глутаральдегид связан с многочисленными случаями раздражения, в частности кожной аллергии. Международная ассоциация социального обеспечения (ISSA) рекомендует применять профилактические меры во время использования глутаральдегида. Важно, чтобы работники были проинформированы о возможных рисках для здоровья, связанных с использованием глутаральдегида, и описали симптомы, связанные с влиянием на кожу, до контакта с химическим веществом.

Специальные правила в отношении дополнительных элементов маркировки для определенных смесей: Н/П

Прочие опасности: Н/П

СОСТАВ / ИНФОРМАЦИЯ ОБ ИНГРЕДИЕНТАХ

Вещества: Н/П

Смеси

Описание смеси:

0,6% раствор глутарового альдегида включает в себя:

0,6% глутаральдегид (глутаровый альдегид)

< 0,5 соляной кислоты

1% фосфат натрия

1% фосфат калия

Опасные ингредиенты¹

¹ Если лицо, ответственное за размещение препарата на рынке, может доказать, что раскрытие в паспорте безопасности химического названия вещества, которое отдельно классифицируется как вещество раздражающего действия, за исключением веществ, отнесенных

Номер CAS	Номер, определенный комиссией Евросоюза для классификации и маркировки опасных грузов:	Индексный номер	% [концентрация]	Название	100% активность - классификация в соответствии с CLP № 1272/2008
				Глутаральдегид	Острая токсичность, категория 3, перорально, H301 Острая токсичность, категория 3, вдыхание, H331 Повреждение кожи, категория 1B, H314 Респираторная сенсибилизация, категория 1A*, H317 Респираторная сенсибилизация, категория 1, H334 Острая токсичность в водной среде, категория 1, H400

* Недавнее отнесение к категории 1A вместо категории 1 - изменение было принято на уровне ЕС, но еще не опубликовано в обновленном Регламенте CLP с момента последнего внесения поправок от 05 декабря 2015 года.

Номер CAS	Номер, определенный комиссией Евросоюза для классификации и маркировки опасных грузов:	Индексный номер	% [концентрация]	Название	100% активность - классификация в соответствии с CLP № 1272/2008
				Соляная кислота	Коррозия металлов, категория 1, H290 Повреждение кожи, категория 1B, H314 Токсическое воздействие на определенные целевые органы - однократное воздействие, система органов дыхания, категория 3, H335

МЕРЫ ПО ОКАЗАНИЮ ПЕРВОЙ ПОМОЩИ

Описание мер по оказанию первой помощи

Общая информация:

Лицу, оказывающему первую помощь, необходимо принять меры по самозащите.

После вдыхания:

При затрудненном дыхании вывести пострадавшего на свежий воздух и обеспечить ему полный покой в удобном для дыхания положении.

После попадания на кожу:

к R41, или как вещество раздражающего действия в сочетании с одним или несколькими свойствами, указанными в пункте 2.3.4 статьи 10 Директивы 1999/45/ЕС, или как вредное вещество, или как вредное вещество в сочетании с одним или несколькими свойствами, указанными в пункте 2.3.4 статьи 10 Директивы 1999/45/ЕС, что само по себе представляет риск острой летальности, поставит под угрозу конфиденциальный характер его интеллектуальной собственности, то в соответствии с положениями части В Приложения VI к Директиве 1999/45/ЕС он может обозначить это вещество через название, идентифицирующее наиболее важные функциональные химические группы, или через альтернативное название. Если поставщик смеси до 01 июня 2015 года доказал в соответствии со статьей 15 Директивы 1999/45/ЕС, что раскрытие химического названия вещества в смеси ставит конфиденциальный характер его бизнеса под угрозу, он может продолжать использовать согласованное альтернативное название в целях соблюдения настоящего Регламента.

Промыть большим количеством воды с мылом. В случае кожного раздражения или сыпи: обратиться к врачу/за медицинской помощью.

После попадания в глаза:

Промыть большим количеством воды.

После проглатывания:

Прополоскать рот и выплюнуть жидкость. Если пострадавший находится в сознании, заставить его выпить большое количество жидкости (воды). Не пытаться вызвать у пострадавшего рвоту. Обратиться за медицинской помощью.

Меры по самозащите лица, оказывающего первую помощь:

Избегать вдыхания пыли/дыма/газа/распыленного вещества/паров/брызг. В случае недостаточной вентиляции носить средства защиты органов дыхания. После работы с материалом тщательно вымыть руки.

Наиболее важные симптомы и виды воздействия, острые и отсроченные

Острые: Раздражение глаз, кожи и дыхательных путей, нарушение дыхательной функции, сенсибилизирующее действие на кожу и дыхательные пути. В зависимости от концентрации глутаральдегид и его растворы вызывают раздражение вплоть до химических ожогов слизистых оболочек и кожи. Попадание в глаза 2% раствора вызывает раздражение с жжением и сильную чувствительность к свету. Согласно испытаниям на глазах кроликов растворы, содержащие 0,2% глутаральдегид, могут вызывать раздражение. 1-2% растворы раздражают ранее поврежденную (зарубцевавшуюся) кожу. У людей с повышенной чувствительностью глутаральдегид также может вызывать аллергические кожные реакции. У людей с особенно высокой чувствительностью даже небольшие концентрации паров глутаральдегида могут вызывать астматические реакции, которые могут наступить вследствие гиперреактивности бронхов или респираторной аллергии.

Хронические: то же самое, аллергия кожи и дыхательных путей. Длительное воздействие может вызвать кожную аллергию и хроническую экзему; это может вызвать предрасположенность человека к сильному зуду и кожной сыпи при воздействии даже небольших количеств в будущем. Также было доказано, что глутаральдегид в некоторых случаях вызывает профессиональную астму.

Показания к неотложной медицинской помощи и необходимому специальному лечению

Данные отсутствуют

МЕРЫ ПОЖАРНОЙ БЕЗОПАСНОСТИ

Средства пожаротушения:

Подходящие средства пожаротушения Используйте средства пожаротушения, соответствующие обстоятельствам инцидента и окружающей обстановке. Подходящие средства пожаротушения:

- Вода (распыление, а не разбрызгивание)
- Огнетушащий порошок
- Пена
- Углекислый газ
- Для тушения крупных возгораний использовать спиртоустойчивые пенообразователи или распыленную воду.

Неподходящие средства пожаротушения: для данной смеси нет ограничений по средствам пожаротушения.

Особые опасности, связанные с использованием вещества или смеси:
Опасные продукты сгорания:

Рекомендации для пожарных

Охладить окружающие контейнеры распыленной водой. По возможности удалить контейнер из опасной зоны. Нагревание вызывает повышение давления, риск разрыва и взрыва. Изолировать источники возгорания. Не допускать попадания стоков от применения средств пожаротушения в канализацию. Использовать автономный дыхательный аппарат и специальный герметичный костюм. Предотвратить контакт с кожей, соблюдая безопасное расстояние.

Дополнительная информация:

Не допускать загрязнения поверхностной воды или системы грунтовых вод противопожарной водой.

МЕРЫ ПО ПРЕДОТВРАЩЕНИЮ И ЛИКВИДАЦИИ СЛУЧАЙНЫХ ВЫБРОСОВ

Меры обеспечения индивидуальной безопасности, средства защиты и порядок действий при ликвидации чрезвычайных ситуаций и их последствий

Для персонала, не задействованного в ликвидации чрезвычайной ситуации

Средства защиты: необходимо носить защитную одежду

Защита глаз/лица: плотно прилегающие защитные очки

Средства защиты рук: Рекомендуется использовать перчатки для полного контакта (из бутадиен-нитрильного каучука) или контакта при разбрызгивании (из натурального латекса)².

Другие средства защиты: Защита органов дыхания: требуется в случае образования паров/аэрозолей. Порядок действий при ликвидации чрезвычайных ситуаций и их последствий: избегать контакта с веществом. Не вдыхать пары, аэрозоли. Обеспечить достаточную вентиляцию. Покинуть опасную зону, соблюдая порядок действий при ликвидации чрезвычайных ситуаций и их последствий, и обратиться к эксперту.

Для персонала, задействованного в ликвидации чрезвычайной ситуации

Средства индивидуальной защиты: см. п. 6.1.1 выше

Меры по обеспечению безопасности окружающей среды:

Не сливать в канализацию.

Методы и материалы для локализации и очистки

Для локализации:

Закрыть сливы. Разлитый материал собрать, локализовать и откачать.

Для очистки:

Впитать с помощью материала, поглощающего жидкость (например, Chemisorb). Утилизировать в установленном порядке. Провести уборку в месте разлива. После этого проветрить место разлива.

Другая информация: Данные отсутствуют

Ссылки на другие разделы: Данные отсутствуют

Дополнительная информация: Данные отсутствуют

Обращение и хранение

Меры предосторожности при безопасном обращении

² Используемые защитные перчатки должны соответствовать спецификациям директивы ЕС 89/686/ЕЭС и родственному стандарту EN374, например, KCL 730 Synatril - Velours (полный контакт), KCL 706 Largen (контакт при разбрызгивании).

- Поддерживать чистоту на рабочем месте.
- Не оставлять контейнер открытым.
- Использовать герметичное оборудование с выпускным отверстием для повторного наполнения или переноса.
- Не допускать разбрызгивания.
- Наливать только в маркированный контейнер
- Избегать контакта с веществом при обращении.
- Предотвратить просачивание в пол (использование стальной ванны).
- Использовать подходящий наружный сосуд при транспортировке в хрупких контейнерах

Меры обеспечения защиты:

Предупредительные пожарные мероприятия:

- Зоны, в которых вещество нагревается выше температуры вспышки и обрабатывается, являются пожароопасными.
- Держать вдали от открытого пламени.
- Сварка только под присмотром.
- Регулярно проверять электроарматуру в связи с повышенным риском коррозии.

Меры по обеспечению безопасности окружающей среды: Не сливать в канализацию.

Советы по общей гигиене труда

Незамедлительно сменить загрязненную одежду. Использовать профилактические средства защиты кожи. После работы с глутаральдегидом вымыть руки и лицо.

Условия безопасного хранения, включая перечень несовместимых при хранении веществ и материалов

Меры технического контроля и условия хранения:

- Хранить в запираемом хранилище или обеспечить доступ только для специалистов или их уполномоченных помощников.
- Не использовать контейнеры для пищевых продуктов - риск ошибки.
- Контейнеры должны иметь четкую и несмываемую маркировку.
- Хранить в оригинальном контейнере как можно дольше.
- Желательно использовать небьющиеся контейнеры, а не контейнеры из стекла.
- Поместить хрупкие сосуды в небьющиеся наружные сосуды.
- Контейнер должен быть плотно закрыт.
- Хранить при температуре окружающей среды.
- Хранить контейнер в хорошо проветриваемом месте.

Упаковочные материалы: Данные отсутствуют

Требования к помещениям для хранения и сосудам:

- Хранить при температуре окружающей среды.
- Хранить контейнер в хорошо проветриваемом месте.

Советы по организации места хранения: Данные отсутствуют

Категория условий хранения: Данные отсутствуют

Особые области применения:

Данные отсутствуют

КОНТРОЛЬ ВОЗДЕЙСТВИЯ / СРЕДСТВА ИНДИВИДУАЛЬНОЙ ЗАЩИТЫ

Контролируемые параметры

Пределы воздействия на рабочем месте

Тип предельного значения (страна)	Наименование вещества	Номер, определенный комиссией Евросоюза для	Номер CAS	Предельное значение воздействия на рабочем месте		Источник
				Долгосрочное воздействие	Краткосрочное воздействие	

происхождения)		классификации и маркировки опасных грузов				
Транспортное средство с выработанным ресурсом (ELV) (Ирландия)	Глутаральдегид			Предел воздействия на рабочем месте не указан для 8-часового периода	0,05 ppm / 0,2 мг/м ³ (15 минут)	Свод правил об организации охраны труда и техники безопасности на рабочем месте 2011 года

Пределы воздействия на рабочем месте стран-участниц:

Ирландия: 0,05 ppm / 0,2 мг/м³ для предела краткосрочного воздействия (регламентированный период - 15 минут). Предел воздействия на рабочем месте не указан для 8-часового периода

Великобритания: 0,05 ppm / 0,2 мг/м³ как для предела долгосрочного воздействия (регламентированный период - 8 часов, средневзвешенное значение (TWA)), так и для предела краткосрочного воздействия (регламентированный период - 15 минут)

Нидерланды: 0,25 мг/м³ - вдыхание, местная реакция, долгосрочное воздействие

Германия: технические правила для опасных веществ (TRGS) 900 0,05 мл/м³ / 0,2 мг/м³ для предела краткосрочного воздействия (регламентированный период - 15 минут).

Австрия: максимальная концентрация на рабочем месте (МАК) 0,05 ppm / 0,2 мг/м³ как для суточного значения, так и для предела краткосрочного воздействия.

Биологические предельные значения:

Не указаны в Своде правил 2011 года

Пределы воздействия при использовании по назначению: Данные отсутствуют

Установленный безопасный уровень воздействия (DNEL)/Прогнозируемая безопасная концентрация (PNEC): Данные отсутствуют

Меры по управлению рисками в соответствии с используемым методом контрольной группы: Данные отсутствуют

Средства контроля опасного воздействия

Крайне важно, чтобы сотрудники, работающие с глутаральдегидом, соблюдали надлежащий порядок работы для контроля опасного воздействия и уменьшения возможных аллергических кожных реакций и проблем с дыханием и глазами, связанных с воздействием химического вещества.

Соответствующие технические средства контроля:

Соблюдать соответствующие меры предосторожности при обращении с веществом. См. раздел 7.1.

Устройства для локализации ограничат возможное попадание химических паров в атмосферу во время обработки. В идеале перенос смеси из контейнеров для хранения должен быть автоматизирован с использованием насосов для сохранения замкнутой системы. В рабочей зоне может использоваться надлежащая вентиляция для поддержания атмосферных уровней ниже нормативных значений предельного воздействия. Следует учитывать эффективность дополнительных вентиляционных устройств, таких как местная вытяжная вентиляция и вытяжные шкафы, для обеспечения надлежащего разбавления паров посредством как минимум 10-кратного воздухообмена.

Средства индивидуальной защиты:

Защита глаз/лица: необходимо использовать защитную маску.

Защита кожного покрова:

Средства защиты рук: Материал перчаток должен быть достаточно непроницаемым и устойчивым к воздействию вещества. Проверьте их герметичность перед использованием. Перчатки необходимо хорошо очистить перед снятием и хранить в хорошо проветриваемом месте. Уделите внимание средствам по уходу за кожей. Защитные кремы для кожи не обеспечивают достаточной защиты от этого вещества. Текстильные или кожаные перчатки совершенно не подходят. Рекомендуются использовать перчатки для полного контакта (из бутадиен-нитрильного каучука) или контакта при разбрызгивании (из натурального латекса)³. Перчатки из полиэтилена и бутадиенстирола обеспечивают защиту в течение нескольких часов работы с разбавленными (2-3,4%) растворами глутаральдегида. Для обеспечения дополнительной защиты следует использовать лабораторные халаты, фартуки или спецодежду из соответствующих материалов, таких как полипропилен⁴.

Защита тела: необходимо носить защитную одежду

Защита органов дыхания: защита органов дыхания требуется в случае образования паров/аэрозолей. Если оценки риска показывают, что уместно использовать респираторы с очисткой воздуха, персонал, которому надлежит носить респираторы для повседневного или экстренного использования, должен быть включен в письменную программу защиты органов дыхания, которая соответствует требованиям стандарта «Защита органов дыхания» Управления США по охране труда и промышленной гигиене (OSHA) (раздел 29 Свода федеральных нормативных актов США 1910.134). Респираторы с очисткой воздуха (с полумаской или полнолицевой маской и фильтрами от органических паров) или респираторы с подачей воздуха могут быть предоставлены работодателями для использования во время штатного режима работы⁴.

Термические опасности: Данные отсутствуют

Контроль воздействия на окружающую среду: Данные отсутствуют

Контроль воздействия на пользователя: Данные отсутствуют

ФИЗИЧЕСКИЕ И ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Важная информация о промышленной безопасности, охране труда и окружающей среды

(Представлены данные для 25% глутаральдегида, поскольку данных для 0,6% глутаральдегида нет)

Внешний вид

Агрегатное состояние: вещество является жидким.

Цвет: бесцветный

Запах: едкий, неприятный

Порог восприятия запаха: 0,002-0,04 ppm (глутаральдегид)

Основные данные, относящиеся к безопасности

	Значение	Примечание
УРОВЕНЬ pH		
Температура/диапазон температур плавления (°C)		
Температура начала кипения/диапазон температур кипения (°C)		
Температура разложения (°C)	Н/П	
Температура вспышки	>99°C	

³ Используемые защитные перчатки должны соответствовать спецификациям директивы ЕС 89/686/ЕЭС и родственному стандарту EN374, например, KCL 730 Camatril - Velours (полный контакт), KCL 706 Lapren (контакт при разбрызгивании).

⁴ Агентство производственной безопасности и гигиены труда (ОШАН), Ханчэнь Чэнь, группа по профилактике заболеваний, токсикологический профиль, «Применение глутаральдегида в сфере здравоохранения» (2009 г.) (<http://med-fom-spph-oshcw.sites.olt.ubc.ca/files/2015/03/GlutaraldehydeReport.pdf>)

Температура возгорания (°C)	Н/П	
Давление пара (гПа) при температуре (°C)	0,2 мм глутаральдегид	
Плотность пара (воздух = 1)		
Плотность (г/см ³) при температуре (°C)	Н/П	
Насыпная плотность до уплотнения (кг/м ³)	1,1 (глутаральдегид)	
Растворимость в воде (20°C в г/л):	Н/П	Полностью смешивается
Растворимость(-и)	Н/П	Полностью смешивается
Коэффициент распределения	Н/П	
н-октанол/вода (коэффициент Ханша)	Н/П	
Вязкость, динамическая (мПа·с):	Н/П	

Физические опасности: Данные отсутствуют

Прочая информация по безопасности: Данные отсутствуют

СТАБИЛЬНОСТЬ И РЕАКЦИОННАЯ СПОСОБНОСТЬ

Реакционная способность: Данные отсутствуют

Химическая стабильность: Данные отсутствуют

Возможность опасных реакций: Данные отсутствуют

Условия, которых следует избегать: избегать металлов. Возможно выделение водорода.

Несовместимые материалы: Данные отсутствуют

Опасные продукты разложения: Данные отсутствуют

ИНФОРМАЦИЯ О ТОКСИЧНОСТИ

Токсикокинетика, обмен веществ и распределение: Данные отсутствуют

Информация о токсикологическом воздействии: Данные отсутствуют

Вещества: Н/П

Смеси

Повреждение/раздражение кожи: смесь вызывает аллергическую реакцию кожных покровов

Серьезное повреждение/раздражение глаз: Н/П

Раздражение дыхательных путей: Н/П

Сенсибилизация кожи или органов дыхания: смесь может вызвать аллергию, симптомы астмы или затруднение дыхания при вдыхании.

Воздействие веществ, оказывающих канцерогенное и мутагенное влияние или обладающих репродуктивной токсичностью (CMR)

Канцерогенность: Н/П

Мутагенность in-vitro: Н/П

Генотоксичность: Н/П

Мутагенность in-vivo: Н/П

Мутагенность эмбриональных клеток: Н/П

Репродуктивная токсичность: Н/П

Другая информация: Данные отсутствуют

12. ИНФОРМАЦИЯ О ВОЗДЕЙСТВИИ НА ОКРУЖАЮЩУЮ СРЕДУ

12.1 Токсичность: Данные отсутствуют

12.1.1 Долговременная экотоксичность: Данные отсутствуют

12.2 Устойчивость и способность к разложению: Данные отсутствуют

- 12.3 Способность к биоаккумуляции: Данные отсутствуют
12.4 Подвижность в почве: Данные отсутствуют
12.5 Результаты оценки по критериям СБТ и оСоБ: Данные отсутствуют
12.6 Прочие нежелательные явления: Данные отсутствуют
12.7 Дополнительная информация: Данные отсутствуют

Сведения об утилизации

- Способы обработки отходов: Данные отсутствуют
Утилизация продукта/упаковки: Данные отсутствуют
Способы обработки отходов: Данные отсутствуют

Прочие рекомендации по утилизации отходов: утилизация содержимого/контейнера должна соответствовать местным законам и постановлениям

Дополнительная информация: Данные отсутствуют

ИНФОРМАЦИЯ О ТРАНСПОРТИРОВКЕ

Наземный транспорт (Европейское соглашение о международной дорожной перевозке опасных грузов (ADR)/Правила международной перевозки опасных грузов по железным дорогам (RID)/Правила перевозки опасных грузов автомобильным и железнодорожным транспортом (GGVSE)): Не оставлять контейнер открытым. Использовать подходящий наружный сосуд при транспортировке в хрупких контейнерах. Наливать только в маркированный контейнер.

Морской транспорт (Международный морской свод правил о транспортировке опасных грузов/Правила морской проверки опасных грузов): Данные отсутствуют

Воздушный транспорт (Правила перевозки опасных грузов Международной организации гражданской авиации/Международной ассоциации воздушного транспорта ИАТА): Данные отсутствуют

Особые меры предосторожности для пользователя: Данные отсутствуют

Перевозка насыпью в соответствии с Приложением II Международной конвенции по предотвращению загрязнения с судов (MARPOL) 73/78 и Международным кодексом перевозок опасных химических грузов наливом (IBC): Данные отсутствуют

Дополнительная информация: Данные отсутствуют

ИНФОРМАЦИЯ НОРМАТИВНО-ПРАВОВОГО ХАРАКТЕРА: ДАННЫЕ ОТСУТСТВУЮТ

ПРОЧАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Внесение изменений: Данные отсутствуют

Сокращения и аббревиатуры: Данные отсутствуют

Основные литературные ссылки и источники данных: Данные отсутствуют

Классификация для смесей и используемый метод оценки в соответствии с регламентом (ЕС) 1207/2008 [clp]: Данные отсутствуют

Соответствующие R-, H- и EUN-фразы (номер и полный текст):

H317: Может вызвать аллергическую реакцию кожных покровов

H315: Вызывает раздражение кожи

H319: Вызывает серьезное раздражение глаз

H335: Может вызывать раздражение органов дыхания

H290: Может вызывать коррозию металлов

Рекомендации по подготовке: Данные отсутствуют

Дополнительная информация: Данные отсутствуют

Приложение 3

Отчет о верификации проектирования краткосрочных эксплуатационных характеристик клапана LOTUS Edge

1. Краткий обзор

В настоящем документе определяется то, как была проведена верификация конструкции изделия с целью подтверждения ее соответствия спецификации изделия (LG-DI8847) по характеристикам, указанным в таблице 1 ниже. Настоящий отчет содержит спецификации, методологии испытаний, обоснования количества образцов, конфигурацию сборки, критерии приемлемости и результаты.

Таблица 1. Спецификации изделия, относящиеся к настоящему отчету

№ характеристики	Наименование характеристики
045	Радиальное внешнее сопротивление (РВС)
050	Устойчивость изделия к смещению

2. Краткая информация по исследованию отказов

В ходе проведения испытаний в рамках верификации проектирования, подробно описанных в настоящем отчете, не было получено никаких результатов, выходящих за пределы спецификаций.

3. Справочные документы

Справочные документы, перечисленные в таблице 2 ниже, относятся к данному отчету о верификации проектирования (ВП). Дополнительные документы, касающиеся данной верификации проектирования, указаны в плане верификации проектирования и протоколе верификации проектирования.

Таблица 2. Справочные документы, относящиеся к настоящему отчету

Номер документа	Наименование
LG-TP9906	Протокол верификации проектирования краткосрочных эксплуатационных характеристик клапана Lotus Edge
LG-DPR9956	План и отчет о проектировании клапанной системы Lotus Edge
LG-DI8847	Проектное задание — спецификация клапанной системы LOTUS Edge
LG-RA4821	АВПО изделия и анализ опасностей для клапанной системы Lotus
90744436	Корпоративная РИ «Верификация проектирования ИОП»
90030419	Корпоративная РИ «Планы отбора проб»
WI2265	Рабочая инструкция — верификация и валидация проектирования
TR4850	Отчет о верификации проектирования, эксплуатационные характеристики клапана
TR7739	Отчет о верификации проектирования, эксплуатационные характеристики клапана, 25 мм
91138692	Протокол модифицированного испытания Lotus Edge 1:1.6 на время срабатывания
TP9904	Протокол испытания клапана Lotus Edge методом имитации использования и разворачивания клапана
91146496	Отчет об испытаниях методом имитации использования,

	испытаниях под давлением и провокационных испытаниях путем введения в интродьюсер
91153621	Отчет о модифицированном испытании Lotus Edge на время срабатывания

4. Обзор данных

4.1. КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ О ПОДТВЕРЖДЕНИИ ДОКУМЕНТАЦИИ ПО ПРОЕКТУ И СБОРКЕ

Единицы изделия были изготовлены согласно бланкам особых запросов (SRS-документам). Перед изготовлением единиц изделий SRS-документы были утверждены межфункциональной группой. В них были зафиксированы номера партий предоставленных материалов, отредактированные версии процедур и требования к стерилизации (если это применимо). Протоколы окончательной сборки контролировались посредством сгенерированного MES архива проектной документации, а версии протоколов на бумажном носителе хранятся в соответствии с процедурами хранения на площадке 90188864 и Q304415-00. Все единицы изделий были подвергнуты стерилизации электронным излучением в соответствии с циклом VS-I-EV-295 компании «Синерджи Хелс» (Synergy Health). Протоколы стерилизации электронным излучением см. в отчетах об испытаниях, перечисленных в разделах 4.2.2, 4.3.2, 4.3.3 и 4.3.4.

4.2. РЕЗУЛЬТАТЫ ИСПЫТАНИЯ НА РАДИАЛЬНОЕ ВНЕШНЕЕ СОПРОТИВЛЕНИЕ

4.2.1. ОПРЕДЕЛЕНИЕ И ИЗМЕНЕНИЕ МЕТОДА ИСПЫТАНИЯ

Методы испытаний и редакции методов испытаний, связанные с проведением испытания на радиальное внешнее сопротивление, которое описывается в настоящем отчете, подробно рассмотрены в таблице 3 ниже.

Таблица 3. Методы испытаний

Наименование метода испытания / осмотра	Номер документа метода испытания / осмотра	Редакция
Испытание на радиальное внешнее сопротивление	TM5355	B
Имитация использования Lotus Edge (отсоединение клапана)	TM9965	A

4.2.2. ИДЕНТИФИКАЦИЯ ИСПЫТУЕМЫХ ОБРАЗЦОВ ДЛЯ ИСПЫТАНИЯ НА РАДИАЛЬНОЕ ВНЕШНЕЕ СОПРОТИВЛЕНИЕ

Образцы, связанные с проведением испытания на радиальное внешнее сопротивление, которое описывается в настоящем отчете, подробно рассмотрены в таблице 4 ниже.

Таблица 4. Идентификация образцов для испытания на радиальное внешнее сопротивление

Номер единицы изделия	Партия готовых изделий	Партия окончательной сборки	Партия клапана	Размер
1	18906776 ¹	18871872	RD16019033	27 мм
2	19242194 ²	19220883	RD16089100	
3	19242382 ²	19220889	RD16089111	
4	19242188 ²	19221050	RD16089101	
5	19242384 ²	19220884	RD16089095	
6	19242193 ²	19220890	RD16089096	
7	19242192 ²	19221046	RD16089107	

8	19241924 ²	19220888	RD16089106
9	19242389 ²	19221043	RD16089098
10	19241074 ²	19220891	RD16097011
11	19241925 ²	19268244	RD16097013
12	19241076 ²	19237550	RD16104008
13	19242181 ²	19237553	RD16104007
14	19277483 ²	19268240	RD16104009
15	19241539 ²	19220882	RD16089109

¹Эти клапаны связаны с испытаниями из Отчета о верификации проектирования 91146496.

²Эти клапаны связаны с испытаниями из Отчета о верификации проектирования 9115362.

4.2.3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИСПЫТАНИЯ НА РАДИАЛЬНОЕ ВНЕШНЕЕ СОПРОТИВЛЕНИЕ

Сводные данные испытания на радиальное внешнее сопротивление, относящиеся к настоящему отчету, подробно рассмотрены в таблице 5 ниже.

Таблица 5. Сводные данные испытания на радиальное внешнее сопротивление

Информация об образцах		Результаты							Критерии приемлемости			
Размер модели	Номер партии	Требование	Средн. (Н)	Станд. откл. (Н)	Мин. (Н)	Макс. (Н)	n	Требование спецификации изделия пройдено/не пройдено	Пройдено/не пройдено согласно оценке соответствия нормальному распределению	Мин. требуемый R_{pk}	Расчетный R_{pk}	Критерии приемлемости по протоколу пройдено/не пройдено
27 мм	18871872	Клапан должен иметь радиальное внешнее сопротивление ≤ 223 Н при испытаниях имплантатов для минимальных размеров кольца. 23 мм в испытуемом кольце 19 мм 25 мм в испытуемом кольце 22 мм 27 мм в испытуемом кольце 24 мм	133	11,8	109	152	15	Соответствует	Соответствует	1,17	2,56	Соответствует
	19220890											
	19220889											
	19220883											
	19221050											
	19220884											
	19221046											
	19220888											
	19221043											
	19220891											
	19268244											
	19237550											
	19237553											
	19277483											
	19220882											

Примечание: см. отклонения в разделе 5.

4.2.4. ЗАКЛЮЧЕНИЕ ПО ИСПЫТАНИЮ НА РАДИАЛЬНОЕ ВНЕШНЕЕ СОПРОТИВЛЕНИЕ

Конструкция изделия Lotus Edge успешно продемонстрировала 99 % надежность на доверительном уровне 95 % спецификации на радиальное внешнее сопротивление, как указано в спецификации изделия «спецификация клапанной системы Lotus Edge» LG-DI8847 ред. АА и протоколе LG-TP9906 ред. АА*. (*см. отклонения от протокола в разделе 5).

4.3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИСПЫТАНИЯ НА СМЕЩЕНИЕ КЛАПАНА

4.3.1. ОПРЕДЕЛЕНИЕ И ИЗМЕНЕНИЕ МЕТОДА ИСПЫТАНИЯ

Методы испытаний и редакции методов испытаний, связанные с проведением испытания на смещение клапана, которое описывается в настоящем отчете, подробно рассмотрены в таблице 3 ниже.

Таблица 6. Методы испытаний

Наименование метода испытания / осмотра	Номер документа метода испытания / осмотра	Редакция
Смещение клапана	TM4042	С
Имитация использования Lotus Edge (отсоединение клапана)	TM9965	А

4.3.2. ИДЕНТИФИКАЦИЯ ИСПЫТУЕМЫХ ОБРАЗЦОВ ДЛЯ ИСПЫТАНИЯ НА СМЕЩЕНИЕ КЛАПАНА 23 ММ

Образцы, связанные с проведением испытания на смещение клапана 23 мм, которое описывается в настоящем отчете, подробно рассмотрены в таблице 7 ниже.

Таблица 7. Идентификация образцов для испытания на смещение клапана 23 мм

Номер единицы изделия	Номер партии окончательной сборки	Номер партии клапана	Размер
1	18794894 ²	RD15322083	23 мм
2	18795092 ²	RD15321095	
3	18795097 ²	RD15322056	
4	RD1221106 ¹	RD1221218	
5	RD1221109 ¹	RD1221510	
6	RD1221113 ¹	RD1221508	
7	RD1221101 ¹	RD1221008	
8	RD1221108 ¹	RD1221507	
9	RD1221110 ¹	RD1221020	
10	RD1221111 ¹	RD1221216	
11	RD1221115 ¹	RD1221511	

¹Эти данные были заимствованы из отчета о верификации проектирования TR4850.

²Эти клапаны связаны с испытаниями из отчета о верификации проектирования 91146496.

4.3.3. Идентификация испытываемых образцов для испытания на смещение клапана 25 мм

Образцы, связанные с проведением испытания на смещение клапана 25 мм, которое описывается в настоящем отчете, подробно рассмотрены в таблице 8 ниже.

Таблица 8. Идентификация образцов для испытания на смещение клапана 25 мм

Номер единицы изделия	Номер партии окончательной сборки	Номер партии клапана	Размер
1	18807406 ¹	RD15323077	25 мм
2	RD14034035 ²	RD14023052	
3	RD14034023 ²	RD14023051	
4	RD14034026 ²	RD14023055	
5	RD14034028 ²	RD14023054	
6	RD14034044 ²	RD14023072	
7	RD14034027 ²	RD14023070	
8	RD14034029 ²	RD14023064	
9	RD14034025 ²	RD14023065	
10	RD14034038 ²	RD14023062	
11	RD14034042 ²	RD14023056	

¹Эти клапаны связаны с испытаниями из отчета о верификации проектирования 91146496.

²Эти данные были заимствованы из отчета о верификации проектирования TR7739.

4.3.4. Идентификация испытываемых образцов для испытания на смещение клапана 27 мм

Образцы, связанные с проведением испытания на смещение клапана 27 мм, которое описывается в настоящем отчете, подробно рассмотрены в таблице 9 ниже.

Таблица 9. Идентификация образцов для испытания на смещение клапана 27 мм

Номер единицы изделия	Номер партии окончательной сборки	Номер партии клапана	Размер
1	18811639 ¹	RD16004144	27 мм
2	18871868 ¹	RD16019034	
3	18880728 ¹	RD16011038	
4	1223022 ²	1222315	
5	1223026 ²	1222340	
6	1223033 ²	1222808	
7	1223034 ²	1223401	
8	1223301 ²	1222330	
9	1223302 ²	1223405	
10	1223304 ²	1222807	
11	1223307 ²	1223402	

¹Эти клапаны связаны с испытаниями из отчета о верификации проектирования 91146496.

²Эти данные были заимствованы из отчета о верификации проектирования TR4850.

4.3.5. РЕЗУЛЬТАТЫ ИСПЫТАНИЯ НА СМЕЩЕНИЕ КЛАПАНА 23 мм

Сводные данные испытания на смещение клапана 23 мм, относящиеся к настоящему отчету, подробно рассмотрены в таблице 10 ниже.

Таблица 10. Сводные данные испытания на смещение клапана 23 мм

Информация об образцах			Требование	Результаты			Критерии приемлемости	
Размер модели	Номер(-а) партии(-й) FA	Номер партии клапана		N всего	Пройдено (количество)	Не пройдено (количество)	Критерии приемлемости протокола	Критерии приемлемости пройдено/не пройдено
23 мм	18794894	RD15322083	Изделие имеет смещение менее 1 мм при воздействии обратного давления 230 мм рт. ст. (30,7 кПа) в ходе трех (3) циклов в кольце 22 мм (23 мм), в кольце 24 мм (25 мм), в кольце 26 мм (27 мм).	11	11	0	ДПБП _{0,10} < 20 %	Соответствует
	18795092	RD15321095						
	18795097	RD15322056						
	RD1221106	RD1221218						
	RD1221109	RD1221510						
	RD1221113	RD1221508						
	RD1221101	RD1221008						
	RD1221108	RD1221507						
	RD1221110	RD1221020						
	RD1221111	RD1221216						
	RD1221115	RD1221511						

4.3.6. РЕЗУЛЬТАТЫ ИСПЫТАНИЯ НА СМЕЩЕНИЕ КЛАПАНА 25 мм

Сводные данные испытания на смещение клапана 25 мм, относящиеся к настоящему отчету, подробно рассмотрены в таблице 11 ниже.

Таблица 11. Сводные данные испытания на смещение клапана 25 мм

Информация об образцах			Требование	N всего	Результаты		Критерии приемлемости	
Размер модели	Номер(-а) партии(-й)	Номер партии клапана			Пройдено (количество)	Не пройдено (количество)	Критерии приемлемости протокола	Критерии приемлемости пройдено/не пройдено
25 мм	18807406	RD15323077	Изделие имеет смещение менее 1 мм при воздействии обратного давления 230 мм рт. ст. (30,7 кПа) в ходе трех (3) циклов в кольцо 22 мм (23 мм), в кольцо 24 мм (25 мм), в кольцо 26 мм (27 мм).	11	11	0	ДПБП _{0,10} < 20 %	Соответствует
	RD14034035	RD14023052						
	RD14034023	RD14023051						
	RD14034026	RD14023055						
	RD14034028	RD14023054						
	RD14034044	RD14023072						
	RD14034027	RD14023070						
	RD14034029	RD14023064						
	RD14034025	RD14023065						
	RD14034038	RD14023062						
	RD14034042	RD14023056						

4.3.7. РЕЗУЛЬТАТЫ ИСПЫТАНИЯ НА СМЕЩЕНИЕ КЛАПАНА 27 ММ

Сводные данные испытания на смещение клапана 27 мм, относящиеся к настоящему отчету, подробно рассмотрены в таблице 12 ниже.

Таблица 12. Сводные данные испытания на смещение клапана 27 мм

Информация об образцах			Требование	Результаты			Критерии приемлемости	
Размер модели	Партия Номер(-а)	Номер партии клапана		N итого	N соответствует	N не соответствует	Критерии приемлемости протокола	Критерии приемлемости пройдено/не пройдено
27 мм	18811639	RD16004144	Изделие имеет смещение менее 1 мм при воздействии обратного давления 230 мм рт. ст. (30,7 кПа) в ходе трех (3) циклов в кольце 22 мм (23 мм), в кольце 24 мм (25 мм), в кольце 26 мм (27 мм).	11	11	0	ДПБП _{0,10} < 20 %	Соответствует
	18871868	RD16019034						
	18917918	RD16011038						
	1223022	1222315						
	1223026	1222340						
	1223033	1222808						
	1223034	1223401						
	1223301	1222330						
	1223302	1223405						
	1223304	1222807						
	1223307	1223402						

4.3.8. ЗАКЛЮЧЕНИЕ ПО ИСПЫТАНИЮ НА СМЕЩЕНИЕ КЛАПАНА

Конструкция изделия Lotus Edge успешно продемонстрировала 80 % надежность на доверительном уровне 90 % спецификации на смещение клапана, как указано в спецификации изделия «спецификация клапанной системы Lotus Edge» LG-DI8847 ред. АА и протоколе LG-TP9906 ред. А.

5. Отклонения

Если в таблице 13 ниже или в разделе 2.0 настоящего отчета не указано иное, все требования, установленные в протоколе, были удовлетворены. Не было зарегистрировано отклонений при сборке, связанных с клапанами, которые были подвергнуты испытаниям в рамках настоящего отчета. Подробную информацию об отклонениях при окончательной сборке см. в отчетах об испытаниях, перечисленных в разделах 4.2.2, 4.3.2, 4.3.3 и 4.3.4.

Таблица 13. Краткое описание отклонений от протокола

Требования протокола	Описание отклонения	Обоснование
Для радиального внешнего сопротивления в ТР9906 ред. А указан критерий приемлемости «ДПБП _{0,01} < 5 %*».	В протоколе ТР9906 ред. А содержалась опечатка в критерии приемлемости, где было указано, что данные должны были продемонстрировать 95 % надежность при доверительном уровне 99 % согласно корпоративной РИ «Верификация проектирования ИОП» 90744436 для указанного индекса риска. Согласно корпоративной РИ «Верификация проектирования ИОП» 90744436 ред. АФ для указанного индекса риска, корректным требованием к данным является демонстрация 99 % надежности при доверительном уровне 95 %, т. е. ДПБП _{0,05} < 1 %.	В результате наличия опечатки в ТР9906 ред. А, протокол будет обновлен с целью исправления ошибки, а данные испытания на радиальное внешнее сопротивление, содержащиеся в настоящем отчете, будут подвергнуты оценке на соответствие критерию приемлемости, который указан в LG-ТР9906 ред. АА.
*План выборки удовлетворяет корпоративной РИ «Верификация проектирования ИОП» 90744436 для указанного индекса риска.		

В таблице 14 ниже описаны отклонения от методов испытаний, которые были зарегистрированы в ходе проведения испытаний, описанных в настоящем отчете.

Таблица 14. Краткое описание отклонений от методов испытаний

Требования к методам испытаний	Описание отклонения	Обоснование
В ТМ5355 ред. В, разделе 2.2 указано «Настройте машину „Инстрон” в соответствии с РИ 5216 с тензометрическим датчиком на 500 Н или 1 кН».	Как указано в листах технических данных, относящихся к испытанию на радиальное внешнее сопротивление, для проведения испытания использовался тензометрический датчик на 100 Н, который не соответствует требованиям ТМ5355 ред. В.	Это отклонение от метода испытания не оказало никакого влияния на данные испытания. Диапазон данных испытания на радиальное внешнее сопротивление составил 17–24 Н, что не достигает максимальной рабочей нагрузки тензометрического датчика, т. е. 100 Н.

Согласно методу испытания LG-TM5355, не предоставляется никаких инструкций о выполнении любых дополнительных расчетов с использованием выходных данных машины «Инстрон».

Согласно техническому отчету об определении спецификаций на радиальное внешнее сопротивление, LG-TR9729, усилие, регистрируемое в ходе проведения испытаний на машине «Инстрон», соответствует касательной силе, а расчет с переводом касательной силы в радиальное внешнее сопротивление имеет следующий вид:
$$\text{Радиальное внешнее сопротивление} = 2 \times \pi \times \text{касательная сила}$$

Этот расчет с переводом касательной силы в радиальное внешнее сопротивление не рассматривается подробно в методе испытания LG-TM5355, в связи с чем оператору не дается никаких инструкций о выполнении данного преобразования.

Данные ВП, изначально подробно описанные в разделе 4.2.3, не были преобразованы из касательной силы в радиальное внешнее сопротивление. В качестве исправления эти данные были подвергнуты перерасчету в соответствии с требуемой формулой. Метод испытания был обновлен с добавлением требования к преобразованию касательной силы в радиальное внешнее сопротивление в соответствии с УВИ 2203924. Это отклонение не оказало никакого влияния на настоящий отчет, поскольку все данные по-прежнему соответствуют требованиям протокола.

6. Общие выводы по результатам верификации проектирования

Данные, представленные в настоящем отчете, показывают, что конструкция изделия Lotus Edge продемонстрировала приемлемое соответствие спецификациям, требуемым к соблюдению согласно протоколу LG-TP9906 ред. АА.

Приложение 4

Отчет по спецификации на устойчивость клапана к смещению

1.1.1. ЦЕЛЬ

Цель настоящего технического отчета состоит в утверждении спецификации на устойчивость клапана к смещению в качестве переменной характеристики, а также заимствовании статистических данных для удовлетворения требований к переменным спецификациям для клапанных систем Lotus EDGE размером 23–27 мм.

1.1.2. ПРЕДМЕТ

Настоящий документ применим к клапанным системам Lotus EDGE размером 23 мм, 25 мм и 27 мм. В настоящем отчете заимствуются результаты испытаний изделий Lotus и Lotus EDGE. Не внесено никаких изменений в какие-либо основные результаты проектирования для спецификации «устойчивость изделия к смещению» относительно проектирования изделия Lotus; в связи с этим данные по верификации проектирования можно заимствовать из прежней версии ВП Lotus.

1.1.3. СПРАВОЧНЫЕ ДОКУМЕНТЫ

Номер документа	Наименование
LG-DI8847	Спецификация клапанной системы LOTUS Edge
LG-TM4042	Смещение клапана
91150095	Отчет о верификации проектирования краткосрочных эксплуатационных характеристик клапана LOTUS Edge
LG-TR4850	Отчет о верификации проектирования, эксплуатационные характеристики клапана
LG-TR7739	ОТЧЕТ О ВЕРИФИКАЦИИ ПРОЕКТИРОВАНИЯ, ЭКСПЛУАТАЦИОННЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ КЛАПАНА, 25 ММ
LG-TP9906	Протокол верификации проектирования краткосрочных эксплуатационных характеристик клапана
91146496	Отчет об испытаниях методом имитации использования, испытаниях под давлением и провокационных испытаниях путем введения в интродьюсер
LG-DPR9956	План и отчет о проектировании Lotus Edge
90744436	Корпоративная РИ «Верификация проектирования ИОП»
LG-RA4821	АВПО изделия и Анализ опасностей для клапанной системы Lotus
92095536	Корпоративный АВПО изделия и Анализ опасностей для клапанной системы Lotus
90030419	Корпоративная РИ «Планы отбора проб»

1.1.4. Сводка

Исторически, спецификация на устойчивость клапана к смещению оценивалась как качественная характеристика. В текущей спецификации (спецификация 050) указано, что изделие должно иметь смещение менее 1 мм при воздействии обратного давления 230 мм рт. ст. (30,7 кПа) в ходе 3 (трех) циклов в кольце 22 мм (23 мм), в кольце 24 мм (25 мм), в кольце 26 мм (27 мм). Следовательно, все статистические данные были собраны в виде переменных данных, однако оценивались в качестве качественной характеристики. Исходя из обзора метода испытания, не требуется вносить никакие изменения в процедуры метода испытания или оборудование для получения и анализа результатов как переменных данных.

Методы испытания и критерии приемлемости

Клапаны были подвергнуты испытанию в соответствии с Методом испытания, который указан в таблице 1.

Таблица 1. Спецификация на устойчивость к смещению — метод испытания и критерии приемлемости

№ характеристик	Название спецификации	Испытуемая конфигурация	Метод испытания	Спецификация	Индекс риска	Требуемый уровень достоверности и надежности
050	Устойчивость изделия к смещению	23 мм, 25 мм, 27 мм	LG-TM4042	Изделие имеет смещение менее 1 мм при воздействии обратного давления 230 мм рт. ст. (30,7 кПа) в ходе 3 (трех) циклов в кольцо 20 мм (21 мм), в кольцо 22 мм (23 мм), в кольцо 24 мм (25 мм), в кольцо 26 мм (27 мм), в кольцо 28 мм (29 мм).	2	95 %/99,0 %

Несмотря на то, что клапаны размером 21 мм и 29 мм включены в спецификацию изделия, эти размерные варианты клапанов не входят в предмет настоящего отчета о заимствовании.

Для клапанов, заимствованных из LG-TR4850, использовался метод LG-TM4042 ред. 1В. Для клапанов, заимствованных из LG-TR7739, использовался метод LG-TM4042 ред. В. Для клапанов, заимствованных из 91150095, использовался метод LG-TM4042 ред. С. См. раздел «Испытуемые образцы» ниже, в котором указано, из какого отчета заимствованы клапаны.

Связанный индекс риска был определен в соответствии с АВПОП LG-RA4821 как ИР = 2. Согласно корпоративной РИ для верификации проектирования ИОП, 90744436, метод испытания с индексом риска 2 предписывает использовать минимальный уровень достоверности и надежности 95 %/99,0 %. АВПОП LG-RA4821 был перенесен в корпоративный шаблон под номером 92095536, а связанный индекс риска был переклассифицирован как ИР = 1. Поскольку этот более низкий ИР предписывает использовать более низкое минимальное требование к надежности, статистический анализ в настоящем отчете, выполняемый с использованием более высокого требования, остается действительным.

Испытуемые образцы

Испытание на спецификацию на устойчивость изделия к смещению было проведено с использованием 11 (одиннадцати) клапанов размером 23 мм, 11 (одиннадцати) клапанов размером 25 мм и 11 (одиннадцати) клапанов размером 27 мм.

Таблица 2. Идентификация образцов для испытания на смещение клапана 23 мм

Номер единицы изделия	Номер партии готовых изделий	Номер партии окончательной сборки	Номер партии клапана	Размер
1	18820533	18794894 ²	RD15322083	23 мм
2	18817026	18795092 ²	RD15321095	
3	18817032	18795097 ²	RD15322056	
4	RD1221106	RD1221106 ¹	RD1221218	
5	RD1221109	RD1221109 ¹	RD1221510	
6	RD1221113	RD1221113 ¹	RD1221508	
7	RD1221101	RD1221101 ¹	RD1221008	
8	RD1221108	RD1221108 ¹	RD1221507	
9	RD1221110	RD1221110 ¹	RD1221020	
10	RD1221111	RD1221111 ¹	RD1221216	
11	RD1221115	RD1221115 ¹	RD1221511	

Таблица 3. Идентификация образцов для испытания на смещение клапана 25 мм

Номер единицы изделия	Номер партии готовых изделий	Номер партии окончательной сборки	Номер партии клапана	Размер
1	18835926	18807406 ²	RD15323077	25 мм
2	RD14034035	RD14034035 ³	RD14023052	
3	RD14034023	RD14034023 ³	RD14023051	
4	RD14034026	RD14034026 ³	RD14023055	
5	RD14034028	RD14034028 ³	RD14023054	
6	RD14034044	RD14034044 ³	RD14023072	
7	RD14034027	RD14034027 ³	RD14023070	
8	RD14034029	RD14034029 ³	RD14023064	
9	RD14034025	RD14034025 ³	RD14023065	
10	RD14034038	RD14034038 ³	RD14023062	
11	RD14034042	RD14034042 ³	RD14023056	

Таблица 4. Идентификация образцов для испытания на смещение клапана 27 мм

Номер единицы изделия	Номер партии готовых изделий	Номер партии окончательной сборки	Номер партии клапана	Размер
1	18874959	18811639 ²	RD16004144	27 мм
2	18906775	18871868 ²	RD16019034	
3	18917918	18880728 ²	RD16011038	
4	RD1223022	RD1223022 ¹	RD1222315	
5	RD1223026	RD1223026 ¹	RD1222340	
6	RD1223033	RD1223033 ¹	RD1222808	
7	RD1223034	RD1223034 ¹	RD1223401	
8	RD1223301	RD1223301 ¹	RD1222330	
9	RD1223302	RD1223302 ¹	RD1223405	
10	RD1223304	RD1223304 ¹	RD1222807	
11	RD1223307	RD1223307 ¹	RD1223402	

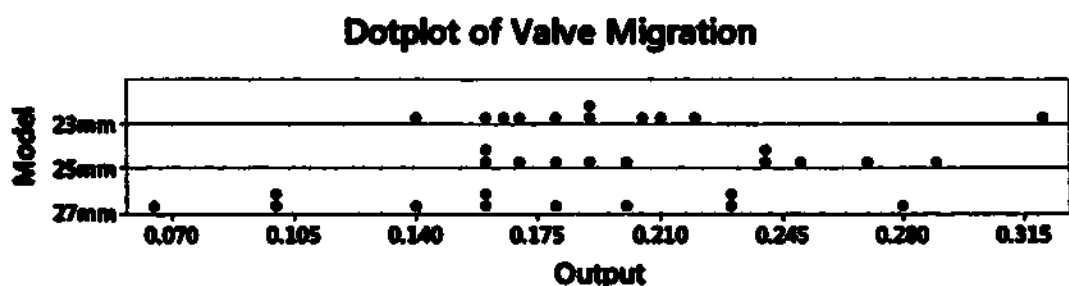
¹Эти данные были заимствованы из отчета о верификации проектирования LG-TR4850.²Эти данные были заимствованы из отчета о верификации проектирования 91150095.³Эти данные были заимствованы из отчета о верификации проектирования LG-TR7739.

Статистический метод

При рассмотрении спецификации на устойчивость клапана к смещению в качестве качественной характеристики конструкция изделия Lotus Edge успешно продемонстрировала 80 % надежность при доверительном уровне 90 %. Для получения переменных данных, однако, требуется использовать как минимум 15 образцов для определения того, какое распределение следует использовать для расчета Ppk, а каждый из наборов данных содержит только по 11 образцов. Исходя из анализа, выполненного при помощи инструмента Regression with Life Data в системе «МиниТаб», нормальное распределение было определено как подходящее распределение генеральной совокупности для данных о смещении клапана.

Инструмент Regression with Life Data в системе «МиниТаб» может использоваться в качестве вспомогательного средства для выбора подходящего распределения для использования в качестве модели для расчета Ppk. Поскольку остаточные погрешности от модели регрессии должны соответствовать распределению генеральной совокупности результатов испытания, подходящее распределение можно определить путем использования совокупности остаточных погрешностей из различных испытываемых партий без фактического обобщения данных. Модель регрессии обеспечивает улучшенное соответствие распределения, в особенности для групп с меньшими размерами выборки. Чтобы модель была приемлемой, остаточные погрешности модели должны соответствовать выбранному распределению генеральной совокупности с р-значением $\geq 0,05$. Более того, если три набора данных удовлетворяют критерию равной дисперсии, то совокупное стандартное отклонение от модели регрессии будет обеспечивать лучшую оценку стандартного отклонения совокупности.

При помощи этого метода была построена регрессионная модель со смещением клапана в качестве выходного фактора и размером изделия в качестве входного фактора. В регрессионную модель были включены три партии изделий различных размеров: 23 мм, 25 мм и 27 мм (см. рисунок 1). График остатков регрессионной модели, предполагающий нормальное распределение генеральной совокупности, показан на рисунке 2. На рисунке показано нормальное распределение, которое хорошо согласуется с данными, с р-значением 0,584. Критерий равной дисперсии также удовлетворяется (см. рисунок 3) с р-значением = 0,368, в связи с чем для оценки Ppk для каждой модели можно использовать совокупное стандартное отклонение в размере 0,05121.



Model

Mm

Dotplot of Valve Migration

Output

Модель

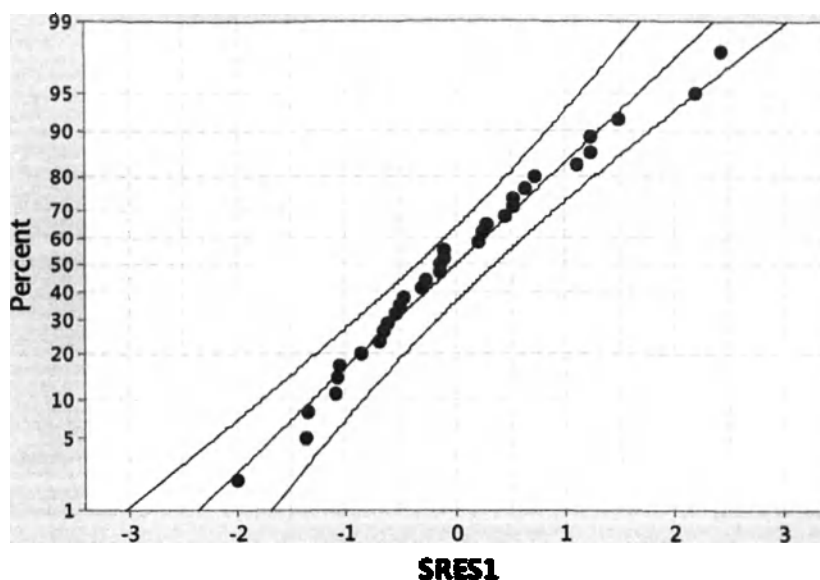
мм

Точечный график смещения клапана

Результат

Рисунок 1. Точечный график моделей

Probability Plot of SRES1 **Normal - 95% CI**



Mean	2.153160E-16
StDev	1.016
N	33
AD	0.292
P-Value	0.584

Worksheet: Worksheet 1

Probability Plot of SRES1

Normal - 95 % CI

Percent

Mean

StDev

N

AD

P-Value

SRES1

Worksheet: Worksheet 1

График распределения вероятностей SRES1

Норма — ДИ 95 %

Процент

Среднее значение

Станд. откл.

N

Среднее отклонение

P-значение

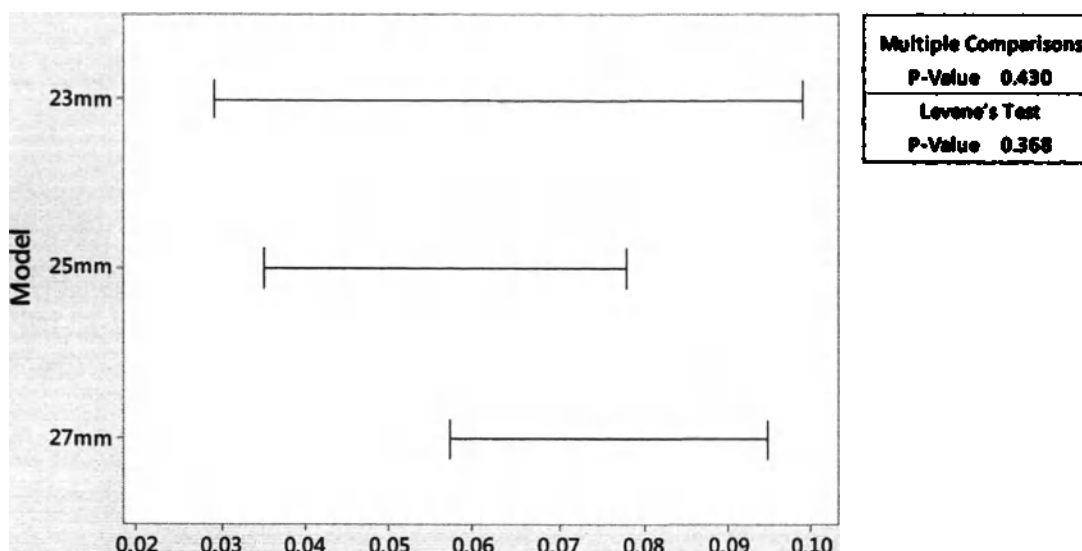
SRES1

Рабочий лист: рабочий лист 1

Рисунок 2. График нормального распределения стандартизированных остаточных погрешностей

Test for Equal Variances: Output vs Model

Multiple comparison intervals for the standard deviation, $\alpha = 0.05$



If intervals do not overlap, the corresponding stdevs are significantly different.
Worksheet: Worksheet 1

Test for Equal Variances: Output vs Model

Multiple comparison intervals for the standard deviation, $\alpha=0.05$

Mm

Model

Multiple Comparisons

P-Value

Levene's Test

If intervals do not overlap, the corresponding stdevs are significantly different.

Worksheet: Worksheet 1

Критерий равных дисперсий: Результат в зависимости от модели

Интервалы множественного сравнения для стандартного отклонения, $\alpha = 0,05$

мм

Модель

Множественные сравнения

P-значение

Критерий Левена

Если интервалы не перекрываются, между соответствующими стандартными отклонениями имеется значимое расхождение.

Рабочий лист: рабочий лист 1

Рисунок 3. Критерий равных дисперсий

Таблица 5: Статистика по исходным данным по устойчивости клапана к смещению

Размер (мм)	Исходные данные по смещению сред. (мм)	Исходные данные по отдельным размерам, ст. откл. (мм)	Исходные данные совокупные, ст. откл. (мм)	Исходные данные мин. (мм)	Исходные данные макс. (мм)	Размер выборки n	Расчетный Ppk
23	0,195	0,0476	0,0512	0,140	0,320	11	5,24
25	0,214	0,0462		0,159	0,290	11	5,12
27	0,168	0,0653		0,065	0,280	11	5,42

Результаты испытания

Таблица 6. Результаты испытания на спецификацию 050 - устойчивость клапана к смещению

Размер (мм)	Спецификация	Метод испытания	Сред. (мм)	Ст. откл. по отдельным размерам (мм)	Ст. откл. совокупное (мм)	Мин. (мм)	Макс. (мм)	Размер выборки n	Мин. требуемый Rpk (95/99)	Расчетный Rpk	Спец. пройдено/не пройдено
23	Изделие имеет смещение менее 1 мм при воздействии обратного давления 230 мм рт. ст. (30,7 кПа) в ходе 3 (трех) циклов в кольцо 20 мм (21 мм), в кольцо 22 мм (23 мм), в кольцо 24 мм (25 мм), в кольцо 26 мм (27 мм), в кольцо 28 мм (29 мм).	LG-TM4042	0	0,0	0,1	0	0	11	1,28	5,24	Соответствует
25			0	0,0		0	0	11	1,28	5,12	Соответствует
27			0	0,1		0	0	11	1,28	5,42	Соответствует

Поскольку оценочные значения Rpk превышают требуемое значение Rpk 1,28, все три испытания пройдены успешно.

Отклонения

Таблица 7. Отклонения при сборке

Сборка изделия / процесс	Требование к сборке	Краткое описание отклонения	Обоснование приемлемости
Проверка гидростатического клапана в соответствии с MPI4158.	Без закручивания при закрытии. Три створки должны образовать ровную линию в виде треугольника в закрытом состоянии. При наличии избыточного количества ткани эта линия не будет ровной (эффект закручивания). Закручивание от легкой до средней степени является приемлемым, пока оно соответствует изображению, показанному в процедуре, или превосходит его. Избыточное закручивание недопустимо.	Неприемлемое закручивание наблюдалось на клапанах RD1222808, RD1223014, RD1224007.	Длина свободного края (связанного с закручиванием) является результатом проектирования, который связан только с PS047, 048 и 049 (см. VP4823). Закручивание отсеивается в процессе нормального производства, поскольку оно может оказывать влияние на износостойкость клапана. Запланированные испытания в рамках верификации проектирования касаются краткосрочных эксплуатационных характеристик и не требуют контроля износостойкости

Сборка изделия / процесс	Требование к сборке	Краткое описание отклонения	Обоснование приемлемости
			клапана. В связи с этим, закручивание в соответствии с MPI4158 не оказывает влияния на проведение испытаний в рамках верификации проектирования.
Фиксация клапана в соответствии с SMA522	В ходе нормального производства не выполняется никаких измерений фиксации клапана.	SMA522 был обновлен с включением результатов измерения усилий фиксации и отсоединения клапана. Эти результаты измерения были получены и зафиксированы в файле SMA522.	Компоненты фиксации клапана являются результатами проектирования, связанными только с PS045, 046, 047 и 050 (см. VP4823), поскольку характеристики потока оцениваются только на зафиксированном клапане. Дополнительные фиксация / отсоединение клапана в процессе производства являются приемлемыми, поскольку они не препятствуют надлежащей фиксации клапана при проведении последующих испытаний в рамках ВП и не приводят к изменению характеристик потока испытываемых образцов.
Измерение диаметра каркаса клапана при обжати в соответствии с QCI4764, SA4732 (23 мм)/SA4775 (27 мм)	Диаметр каркаса клапана при обжатии оценивается в соответствии с QCI4764//SA4775 и сопоставляется со спецификацией в SA4732. В SA4732 спецификационное	Было установлено, что для номера партии RD1221106 (FA)/RD1221218 (клапан) был получен результат измерения диаметра каркаса клапана 23,01 мм в ППИ клапана. Помимо этого	Эта проблема с диаметром клапана 23 мм была исследована, а ее первопричина рассмотрена в DCA 28AUG2012-02 (F). Как задокументировано в

Сборка изделия / процесс	Требование к сборке	Краткое описание отклонения	Обоснование приемлемости
	значение равняется 23,1–23,5 мм. В SA4775 спецификационное значение равняется 27,2–27,9 мм.	было установлено, что для номера партии RD1223022 (FA)/ RD122315 (клапан) был получен результат измерения диаметра каркаса клапана 27,1 мм в ППИ клапана.	DCA, никаких случаев несоответствия спецификации для данного изделия не зарегистрировано, и оно было определено как приемлемое к включению в исследование в рамках ВП. Изделие размером 27 мм не было включено в указанный DCA; инцидент произошел до реализации корректирующих мер (диаметр клапана 27 мм был измерен 13 августа 2012 г., DCA был открыт 28 августа 2012 г., а обучение было проведено 30 августа 2012 г.). Корректирующая мера применяется в отношении обоих размерных вариантов изделия — 23 мм и 27 мм.

Отклонения от протокола

В ходе проведения испытаний в соответствии с LG-TP7739 было отмечено, что отрезок шва малой длины не был привязан к венцу между изгибами № 1 и № 6 в соответствии с LG-WI4314.C. Отрезок шва малой длины требуется использовать в качестве опорной точки в ходе проведения испытаний на ускоренный износ и он не оказал влияния на получение результатов. Инженер отдела НИОКР, ответственный за фиксацию клапана, провел повторное обучение, после чего испытания были продолжены.

Выводы

Исходя из этого анализа, конструкция изделия Lotus EDGE успешно продемонстрировала 99,0 % надежность при доверительном уровне 95 % по спецификации на устойчивость клапана к смещению в качестве переменной характеристики, как указано в спецификации клапанной системы Lotus EDGE LG-DI8847.

Приложение 5

Отчет по испытаниям на сопротивление сдавливанию (деформация)

1.0 Краткий обзор

Настоящий отчет содержит результаты испытаний на сопротивление сдавливанию, проведенных в соответствии с Протоколом испытаний на сопротивление сдавливанию в рамках верификации проектирования (TP5397), как это требуется в соответствии с DI5344 и R003. Испытания были проведены только для определения свойств. Все итоговые результаты представлены в основной части данного отчета.

2.0 Ссылки

Номер документа	Наименование
ISO/FDIS 5840-3	Разделы 7.2.5.4 и 7.2.5.7
EN ISO 25539-1	Раздел 7.3.2.6
TM5311	Испытания на сопротивление сдавливанию
TM3483	Гидродинамические испытания
SA4732	Клапан 23 мм
SA4775	Клапан 27 мм
ER5392	Обоснование предварительной обработки с использованием трубок из ФЭП

3.0 Вводная информация

Испытание на сопротивление сдавливанию было разработано на основании оценки нормативно-правовых требований, содержащихся в стандартах ISO/FDIS 5840-3 и ISO 25539-1. В ходе предварительных испытаний было определено, что методы, описанные в TP5397 и TM5311, являются наиболее релевантными для рассмотрения требований обоих стандартов. В ходе испытания на сопротивление сдавливанию, описанного в этих методах, выполняется существенная деформация клапана, а также производится оценка функциональности клапана до и после испытания для дальнейшей оценки способности клапана выдерживать постоянные деформации.

4.0 Результаты

4.1 Краткая информация о подтверждении документации по проекту и сборке

Все клапаны и компоненты были изготовлены в соответствии с требованиями, изложенными в SMA 643 и 668.

4.2 Используемые методы испытаний и их редакции

Номер документа	Название документа	Редакция
TM5311	ИСПЫТАНИЯ НА СОПРОТИВЛЕНИЕ СДАВЛИВАНИЮ	1A

5.0 Отклонения

5.1 Отклонения при сборке

Отклонения от требований к сборке отсутствуют.

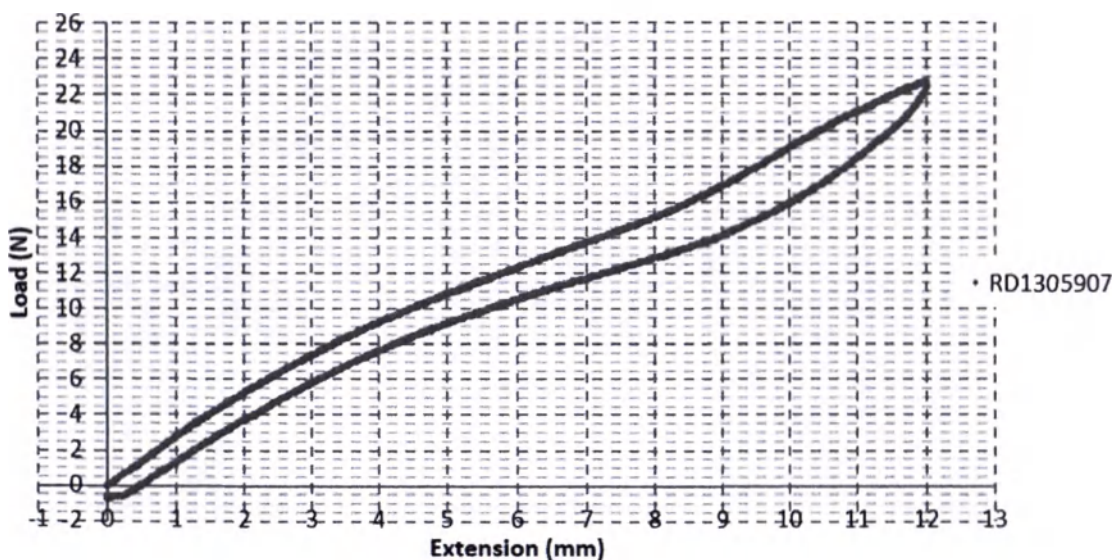
5.2 Отклонения от протокола / метода испытания

№ раздела протокола	Требование к методу испытаний	Краткое описание отклонения и обоснование приемлемости
---------------------	-------------------------------	--

№ раздела протокола	Требование к методу испытаний	Краткое описание отклонения и обоснование приемлемости
6.0	Приложить предварительную нагрузку, чтобы предотвратить движение клапана в ходе приложения сжимающих нагрузок.	Клапан не восстановился полностью при проведении серий сжимающих нагрузок, эффективным образом снижающих предварительную нагрузку, прилагаемую на клапан, и таким образом снижающих степень ограничения движения изделия. Было необходимо убедиться в том, что клапан не сместился с испытательной поверхности, путем осторожного подталкивания клапана в направлении обратно к центру плиты между сжимающими нагрузками. Движение гарантировало, что клапан подвергся полной серии из 60 сжимающих нагрузок на 12 мм. Это движение не оказало влияния на силу или смещение, сообщенное клапану.

6.0 Результаты испытания

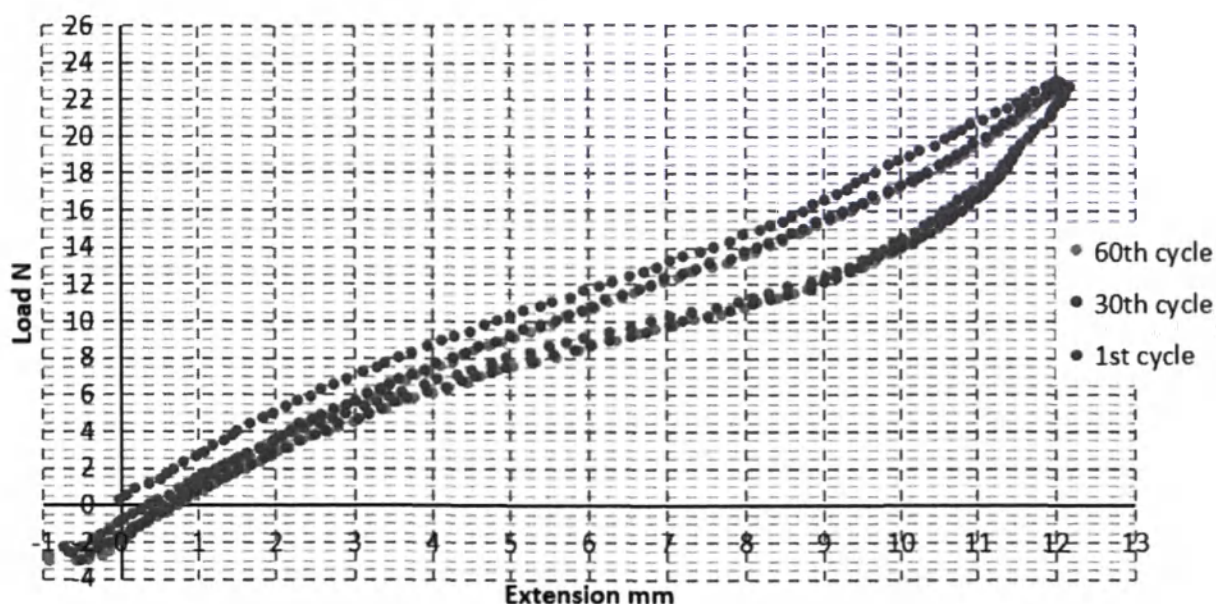
Постоянные деформации клапана наблюдались на всех графиках материалов в ходе первой компрессионной нагрузки до 12 мм у всех клапанов. Деформация наблюдается на графике отношения нагрузки и смещения, который не возвращается к нулю при том же удлинении, что указывает на неполное восстановление высоты клапанов. Эта деформация не является существенной и не заметна визуально. Согласно результатам гидродинамического испытания, представленным в таблице 1, деформация не повлияла на функционирование клапана. На Рис. 1 и 2 показаны графики, соответствующие клапану 23 мм серии RD1305907. На рисунке 1 показано начальное сжатие до 12 мм, а на рисунке 2 показаны 1-й, 30-й и 60-й циклы испытания серий сдавливания. Данные, полученные для всех испытанных клапанов в рамках всех 60 циклов испытания, содержатся в приложении А.



Load (N)
Extension (mm)

Нагрузка (Н)
Удлинение (мм)

Рисунок 3. Данные единичного сдвливания на 12 мм, полученные для клапана 23 мм серии RD1305907



Load N
Extension mm
60th cycle
30th cycle
1st cycle

Нагрузка, Н
Удлинение, мм
60-й цикл
30-й цикл
1-й цикл

Рисунок 4. Данные серии сдавливаний, полученные для клапана 23 мм серии RD1305907

Все клапаны были испытаны на гидродинамические характеристики до и после каждой фазы испытания, как указано в TP5397. Все клапаны удовлетворили требуемым спецификациям для гидродинамических испытаний, указанным в ISO/FDIS 5840-3:2012 на ЭПО, общую фракцию регургитации и фракцию чрезклапанной регургитации. Результаты всех гидродинамических испытаний указаны в таблице 1. Окончательные данные после 61 цикла сдавливаний при смещении на 12 мм указаны в таблице 1 в строках «многократное сдавливание». Данные, соответствующие многократному сдавливанию, являются результатами гидродинамических испытаний, полученных в конце циклических испытаний и по завершении всех прочих испытаний и деформаций клапана.

Таблица 1. Результаты, полученные на каждом этапе гидродинамических испытаний

Номер партии клапана - размер		ЭПО (р)	ЭПО (рf)	Общая фракция регургитации, %	Объем утечки (мл)	Прямой поток (мл)	Фракция чрезклапанной регургитации (L/F)
ISO/FDIS 5840-3:2012		23 мм: >1,25 27 мм: >1,70		23 мм и 27 мм: <20			23 мм: <10 27 мм: <15
RD1233311 - 27 мм	Начальное состояние/до сдавливания	2,51	2,35	-8,8 %	-3,0	77	-3,9 %
	Единичное сдавливание	2,52	2,06	-8,7 %	-3,0	78	-3,8 %
	Множественное сдавливание	2,39	1,98	-8,4 %	-3,0	79	-3,8 %
RD1234203 - 27 мм	Начальное состояние/до сдавливания	2,56	2,27	-7,4 %	-2,7	76	-3,6 %
	Единичное сдавливание	2,77	2,68	-8,2 %	-3,2	78	-4,1 %
	Множественное сдавливание	2,62	2,16	-8,4 %	-3,4	77	-4,4 %
RD1230323 - 27 мм	Начальное состояние/до сдавливания	2,79	2,37	-9,0 %	-2,5	79	-3,2 %
	Единичное сдавливание	2,73	2,25	-8,9 %	-2,5	78	-3,2 %
	Множественное сдавливание	2,67	2,27	-8,0 %	-2,2	78	-2,8 %
RD1305907 - 23 мм	Начальное состояние/до сдавливания	2,04	1,70	-7,9 %	-3,1	75	-4,1 %
	Единичное сдавливание	2,07	1,71	-8,6 %	-3,7	76	-4,9 %
	Множественное сдавливание	2,03	1,68	-7,4 %	-2,8	78	-3,6 %
RD1305911 - 23 мм	Начальное состояние/до сдавливания	2,02	1,70	-8,1 %	-3,0	74	-4,1 %
	Единичное сдавливание	1,97	1,62	-6,6 %	-2,4	77	-3,1 %
	Множественное сдавливание	1,99	1,65	-6,6 %	-2,4	78	-3,1 %
RD1305912 - 23 мм	Начальное состояние/до сдавливания	1,91	1,59	-7,0 %	-2,3	76	-3,0 %
	Единичное сдавливание	2,02	1,68	-8,3 %	-3,2	77	-4,2 %
	Множественное сдавливание	1,95	1,64	-7,8 %	-3,1	78	-4,0 %

6.1 Заключение

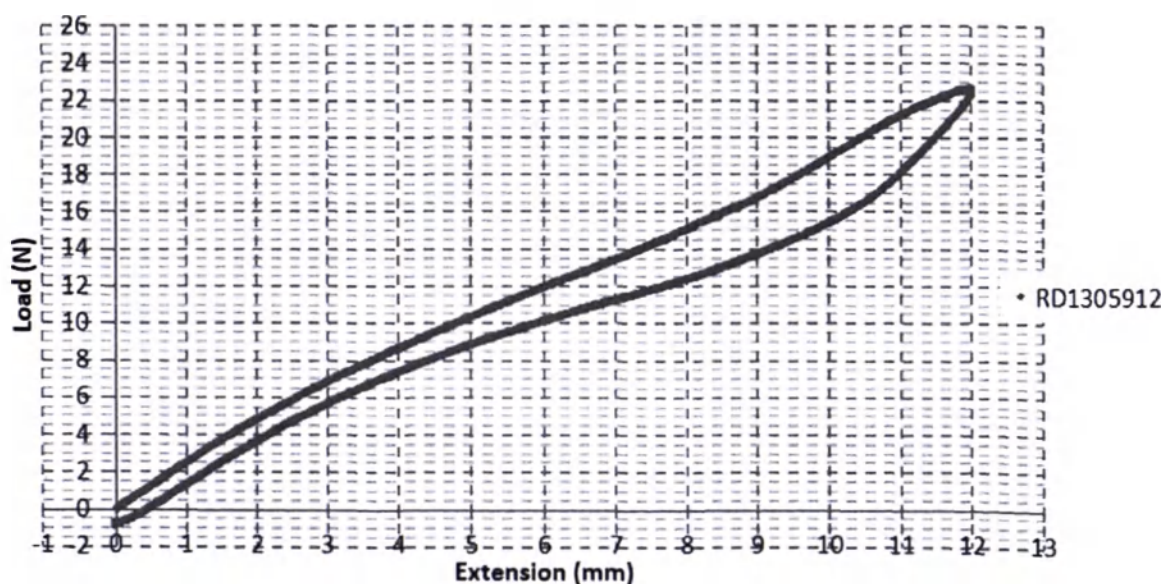
Определение сопротивления сдавливанию для клапанов размером 27 мм и 23 мм было проведено в соответствии с TP5397.

7.0 Приложения

Приложение А: необработанные данные испытаний

Графики данных испытаний изделий размером 23 мм:

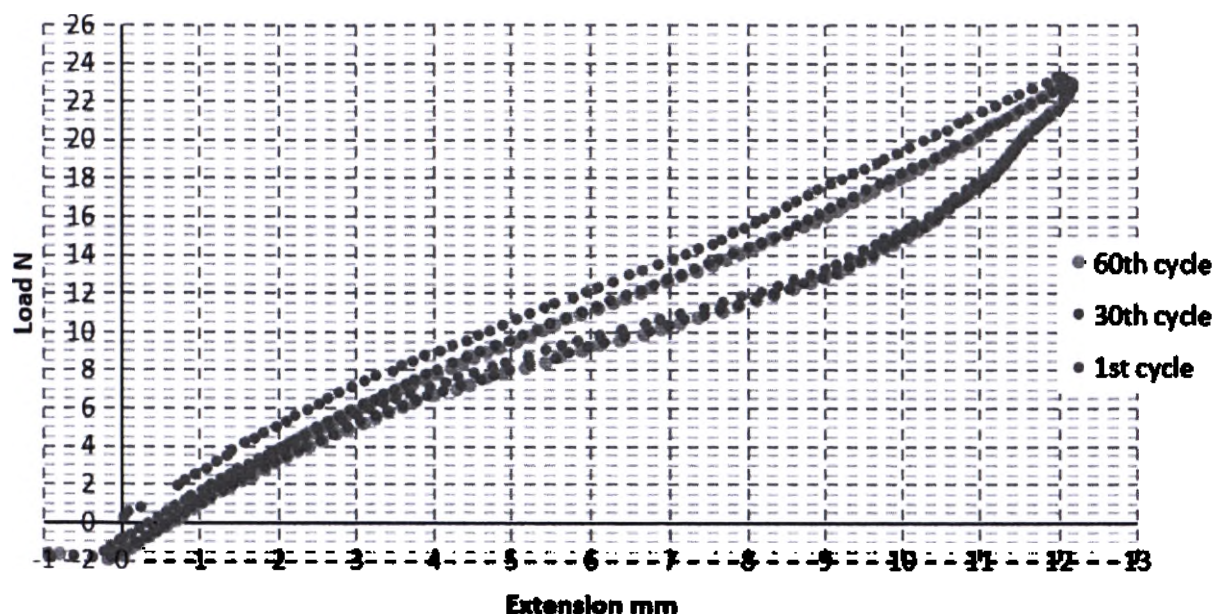
Примечание: графики для RD1305907 находятся в разделе 6.0.



Load (N)
Extension (mm)

Нагрузка (H)
Удлинение (мм)

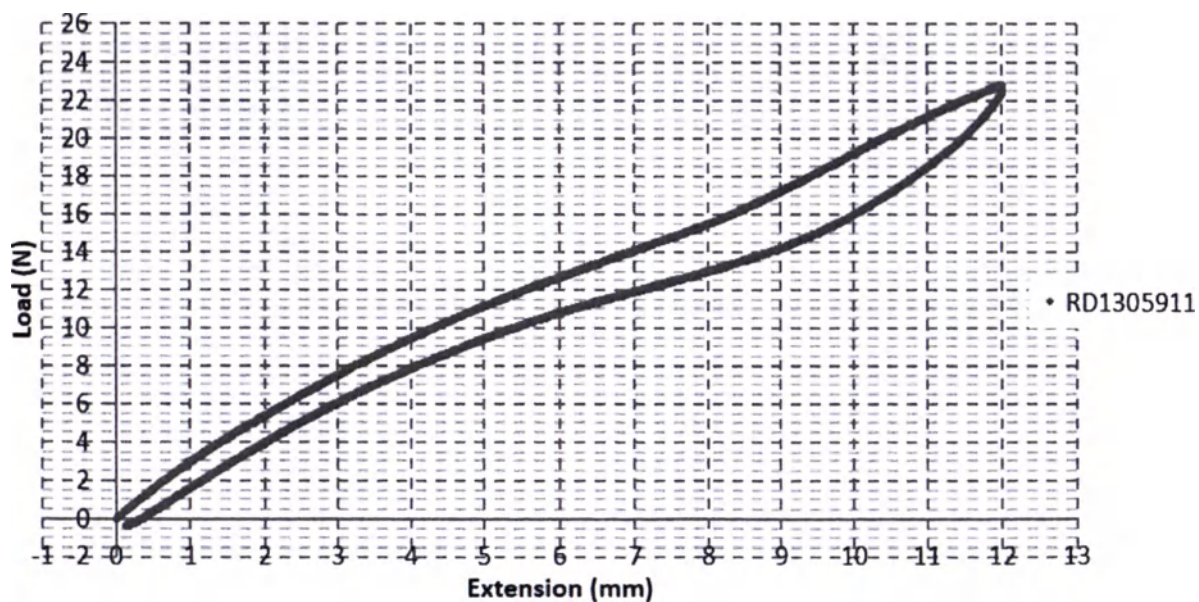
Рисунок 5. Данные единичного сдавливания на 12 мм, полученные для клапана 23 мм серии RD1305912



Load N
 Extension mm
 60th cycle
 30th cycle
 1st cycle

Нагрузка, Н
 Удлинение, мм
 60-й цикл
 30-й цикл
 1-й цикл

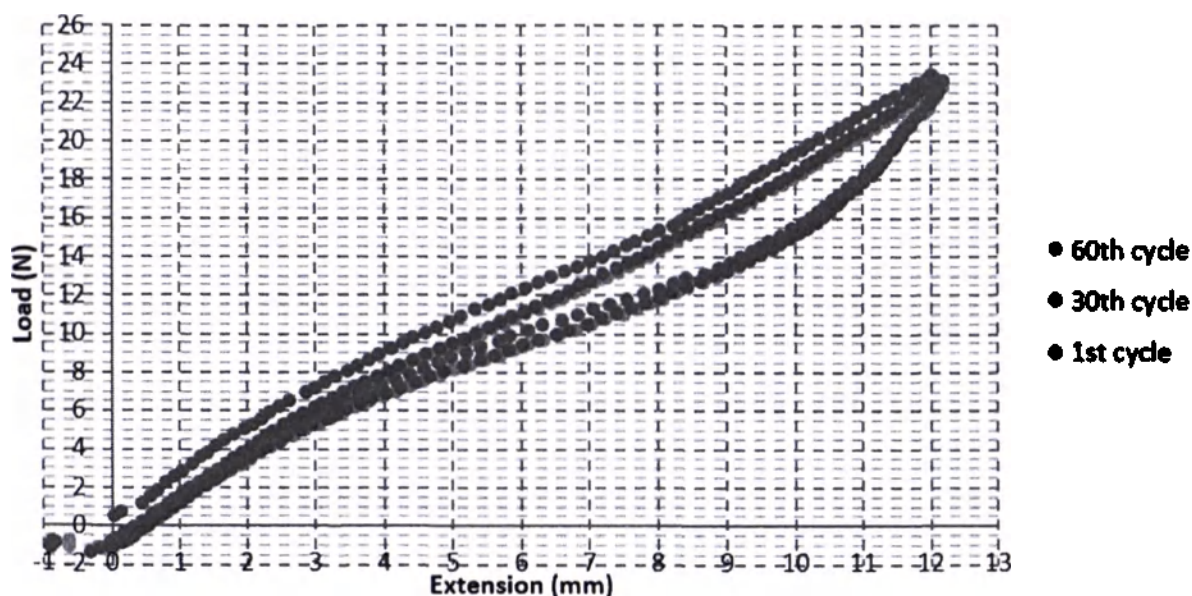
Рисунок 6. Данные серии сдвливаний, полученные для клапана 23 мм серии RD1305912



Load (N)
 Extension (mm)

Нагрузка (Н)
 Удлинение (мм)

Рисунок 7. Данные единичного сдвливания на 12 мм, полученные для клапана 23 мм серии RD1305911

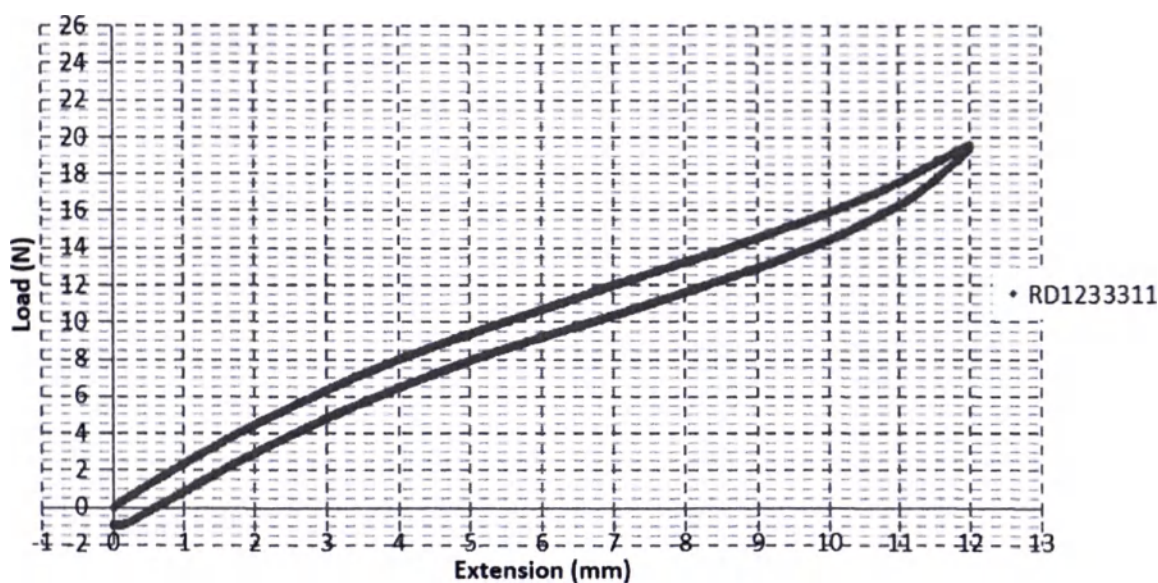


Load N
 Extension mm
 60th cycle
 30th cycle
 1st cycle

Нагрузка, H
 Удлинение, mm
 60-й цикл
 30-й цикл
 1-й цикл

Рисунок 8. Данные серии сдвливаний на 12 мм, полученные для клапана 23 мм серии RD1305911

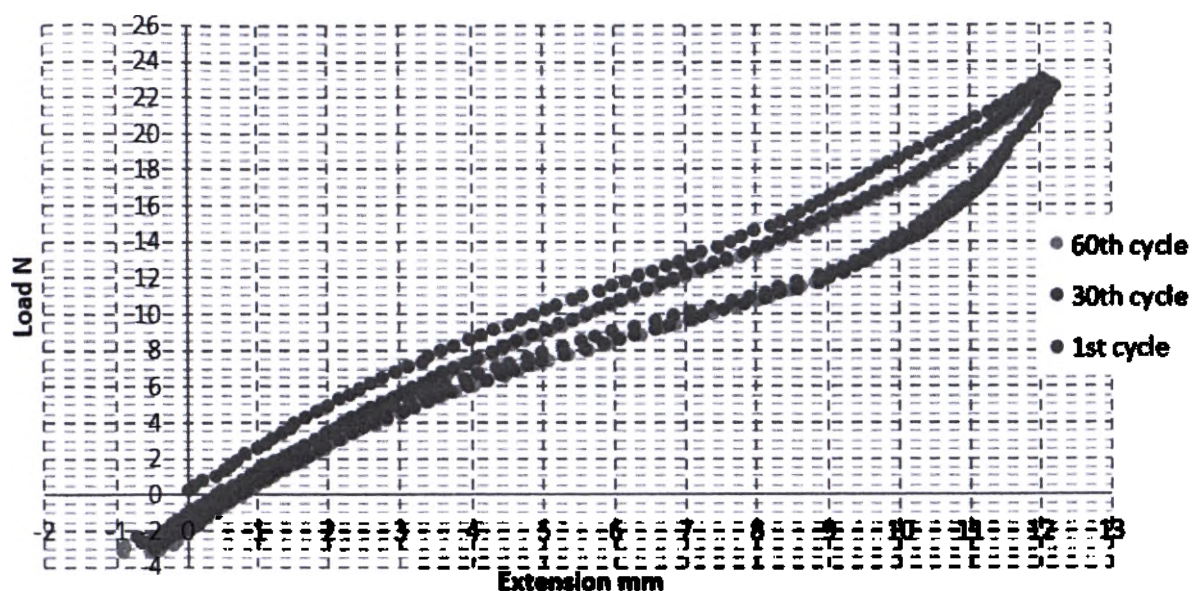
Данные испытания изделий размером 27 мм



Load (N)
 Extension (mm)

Нагрузка (H)
 Удлинение (mm)

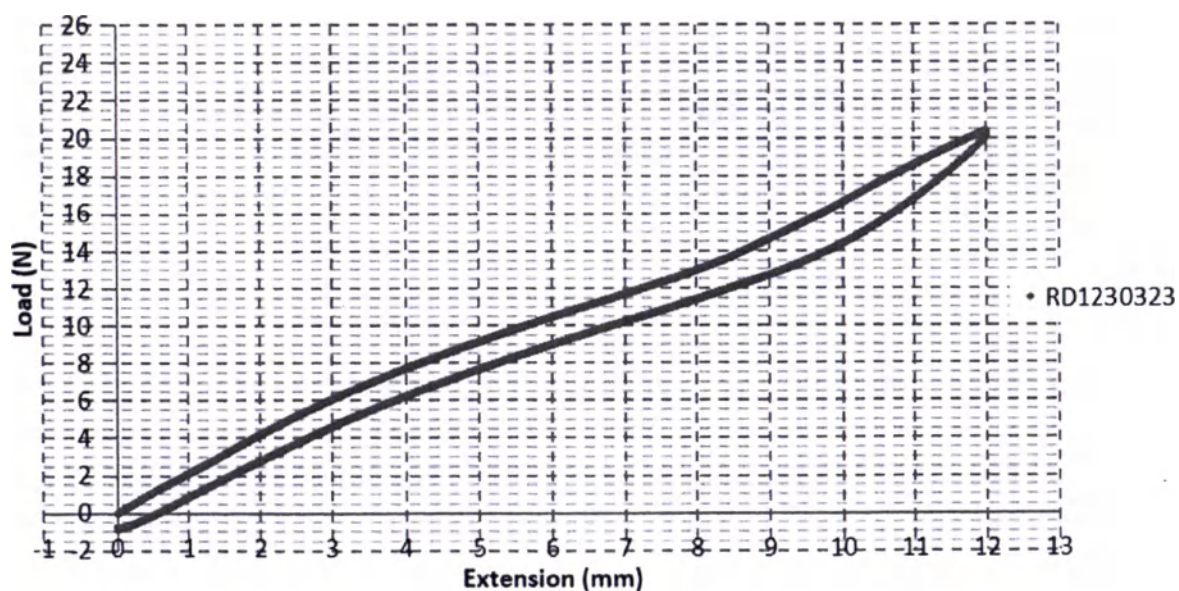
Рисунок 9. Данные единичного сдвливания, полученные для клапана 27 мм серии RD1233311



Load N
Extension mm
60th cycle
30th cycle
1st cycle

Нагрузка, Н
Удлинение, мм
60-й цикл
30-й цикл
1-й цикл

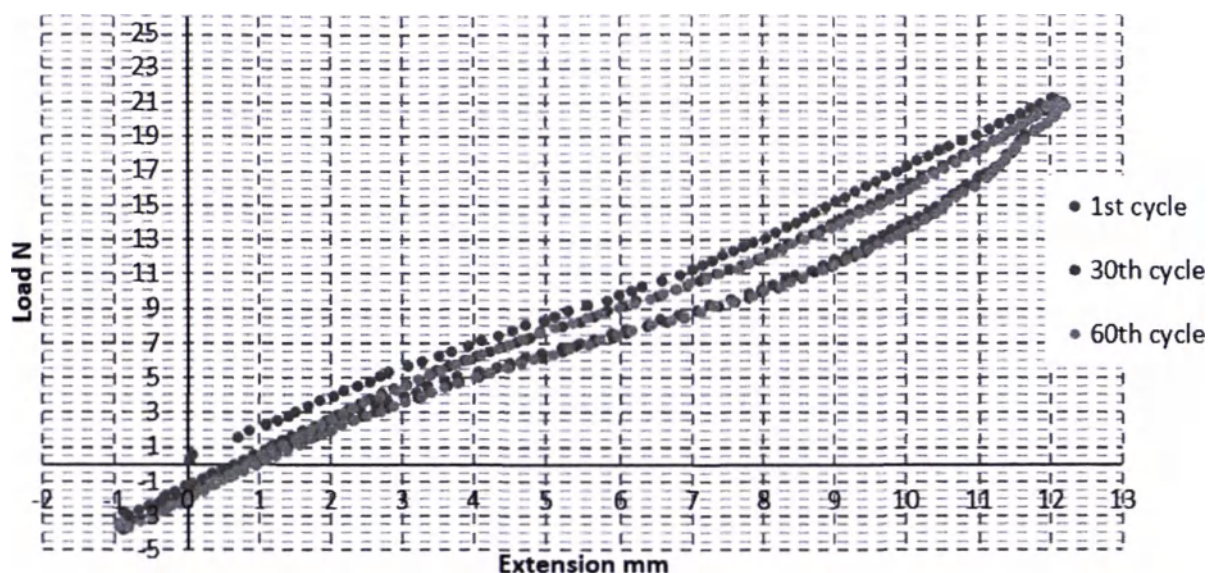
Рисунок 10. Данные серии сдвливаний, полученные для клапана 27 мм серии RD123311



Load (N)
Extension (mm)

Нагрузка (Н)
Удлинение (мм)

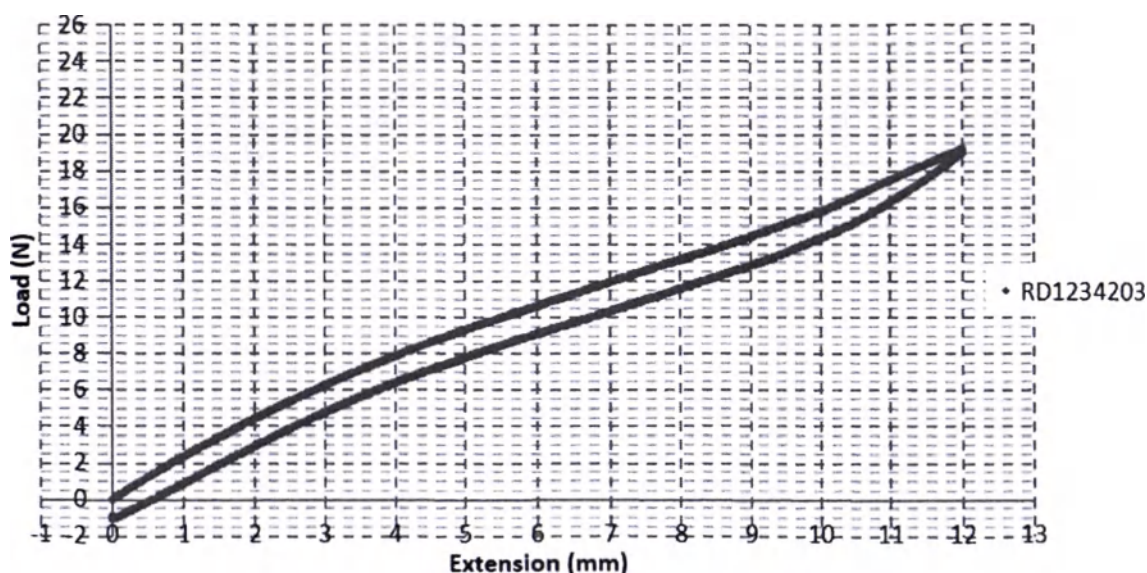
Рисунок 11. Данные единичного сдвливания, полученные для клапана 27 мм серии RD1230323



Load N
Extension mm
60th cycle
30th cycle
1st cycle

Нагрузка, Н
Удлинение, мм
60-й цикл
30-й цикл
1-й цикл

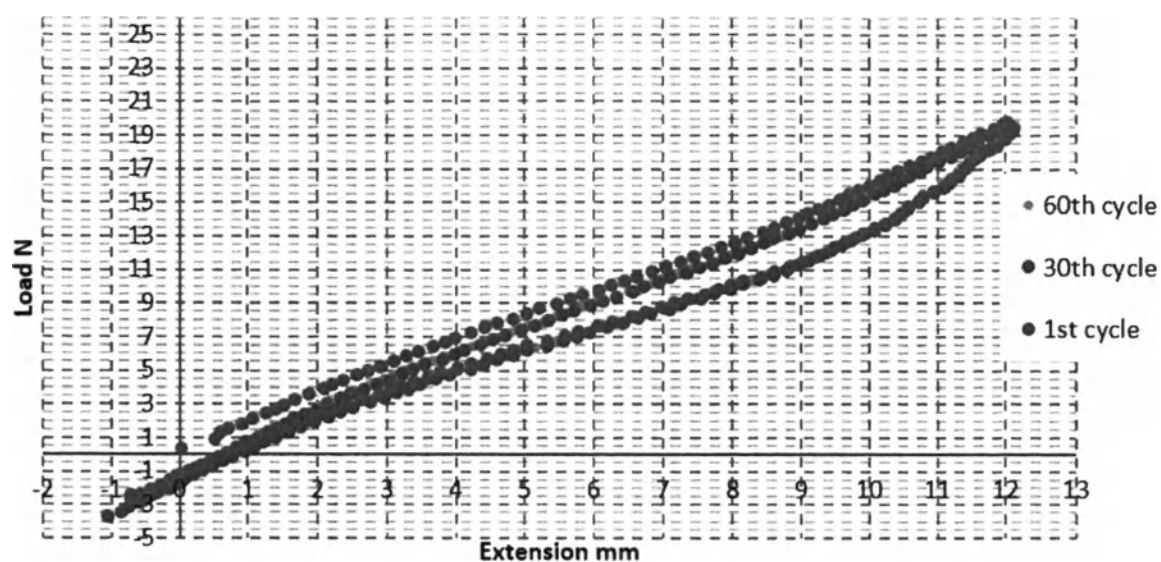
Рисунок 12. Данные серии сдвливаний, полученные для клапана 27 мм серии RD1230323



Load (N)
Extension (mm)

Нагрузка (Н)
Удлинение (мм)

Рисунок 13. Данные единичного сдвливания, полученные для клапана 27 мм серии RD12305912



Load N
Extension mm
 60th cycle
 30th cycle
 1st cycle

Нагрузка, Н
Удлинение, мм
 60-й цикл
 30-й цикл
 1-й цикл

Рисунок 14. Данные серии сдавливаний, полученные для клапана 27 мм серии RD12305912

Приложение 6

Отчет о верификации проектирования, эксплуатационные характеристики клапана

Краткий обзор

Настоящий отчет содержит результаты испытаний эксплуатационных характеристик клапана изделия «клапанная система Lotus размером 23 мм и 27 мм», проведенных в соответствии с методами испытаний, перечисленными ниже. Изделие удовлетворило всем проектным требованиям согласно TP4850.C; окончательные результаты зарегистрированы в основной части настоящего отчета.

№ характеристики	Наименование характеристики
045	Наружный диаметр клапана в сжатом состоянии
046	Целостность клапана после развертывания
047	ЭПО
048	Общая фракция регургитации
049	Фракция чрезклапанной регургитации
050	Острая миграция

Условия, не соответствующие спецификации

Следующие условия, не соответствующие спецификации, были зарегистрированы в ходе проведения испытаний в соответствии с TP4850.B

ПКМ №	Спецификация	Результат, не соответствующий спецификации	Основная причина	Корректирующая мера
18SEP2012-02	045: наружный диаметр клапана в сжатом состоянии	Для двух клапанов размером 27 мм было установлено несоответствие нижнему пределу спецификации	Метод испытания TM4827 не содержал требования к нагреванию клапана после каждого измерения.	Обновление TM4827 с включением требования к замачиванию изделий в нагретой ванне в течение 30 секунд между измерениями. См. DCO3755, где говорится о необходимости изменения TM4827 до ред. 1B. Клапаны подверглись повторным испытаниям в целях ВП и удовлетворили спецификации согласно DCA 18SEP2012-03
18SEP2012-03	045: наружный диаметр клапана в сжатом состоянии	Для одного клапана размером 27 мм было установлено несоответствие верхнему пределу спецификации	Основной причиной данного несоответствия спецификации является слишком узкий диапазон размеров шейки указанного клапана; не является клинически значимым.	Обновление ER4826 и спецификации изделия DI4705 в том, что касается спецификации 045. См. DCO3779, где говорится о необходимости изменения ER4826 и DI4705 до ред. D. Клапаны подверглись повторным испытаниям в целях ВП и удовлетворили спецификации согласно DCA 18SEP2012-03
12 SEP2012-01	046: целостность клапана после развертывания	В месте расположения проходной втулки в области изгиба № 6. Уплотнение отсоединилось от оплетки.	Основная причина не связана с конструкцией. В спецификации эксплуатационных характеристик клапана 046 допущена	Изменение спецификации 046 для обеспечения большей точности: «Клапан должен быть полностью целым после развертывания, с прикрепленной к нему обжимной трубкой,

ПКМ №	Спецификация	Результат, не соответствующий спецификации	Основная причина	Корректирующая мера
		Проходная втулка осталась прикрепленной к уплотнению; шов остался прикрепленным к оплетке (узел остался неповрежденным).	двусмысленная формулировка «без компонентов, отсоединившихся от». Спецификация будет изменена с целью уточнения того, что данный случай (отсоединение уплотнения от оплетки без потери компонентов) является приемлемым. Следовательно, эксплуатационные характеристики изделия фактически удовлетворяют требованиям, а результаты являются приемлемыми для включения в настоящий отчет.	установленным креплением зажима к оплетке, установленными проходными втулками, без отсутствующих компонентов и любых других повреждений, которые могут оказывать негативное влияние на функционирование изделия». См. DCO3779, где говорится о необходимости изменения DI4705 до ред. D.
29AUG2012-01	046: целостность клапана после разворачивания	Частицы, наблюдаемые в ходе проверки клапана после имитации использования/в ходе проведения испытания шейки клапана.	Основная причина не связана с конструкцией, только наблюдение. Клапаны подвергаются воздействию инородных материалов в ходе предыдущих испытаний и манипуляций, а также перед проверкой.	Корректирующая мера не принята, изделия удовлетворяют спецификации согласно DI4705, спецификация 046 — результаты испытания на целостность клапана являются приемлемыми для включения в настоящий отчет.
28AUG2012-01	048: фракция чрезклапанной регургитации	Фракция регургитации превышала 10 %	В качестве основной причины определена ненадлежащая фиксация клапана. Силиконовая муфта не была полностью закрыта, что приводило к повышению утечки в ходе проведения испытания.	Клапан был подвергнут повторным испытаниям и удовлетворил спецификации; результаты являются приемлемыми для включения в настоящий отчет. Было внесено обновление в ТМ3483 с включением верификации отсутствия промежутка в силиконовой оболочке перед началом проведения гидродинамического испытания. См. DCO3713, где говорится о необходимости обновления ТМ4483 до ред. А.
28AUG2012-02	052: диаметр подсорби крепления штыря к оплетке	Диаметра подсорби крепления штыря к оплетке был меньше 23,1 мм.	Это наблюдение было сделано в процессе сборки образцов для испытаний в рамках ВП. Основной	Сразу же после выявления данной проблемы была проведена встреча с инспекторами по КК. Им рассказали о проблеме и

ПКМ №	Спецификация	Результат, не соответствующий спецификации	Основная причина	Корректирующая мера
			причиной, вероятно, является ошибка при записи, допущенная оператором при регистрации результатов, сообщаемых инспектором по КК. Единица изделия была передана для проведения испытаний в рамках ВП.	дали указания самостоятельно регистрировать свои результаты испытаний с целью обеспечения корректной их записи. Обучение было проведено и задокументировано 30 августа 2012 г. Единица изделия была передана для проведения испытаний в рамках ВП и удовлетворила спецификации. Результаты являются приемлемыми для включения в настоящий отчет.

Ссылки

Справочные документы, указанные ниже, использовались или применялись для проведения испытаний эксплуатационных характеристик клапана.

Номер документа	Наименование
TP4850	Эксплуатационные характеристики клапана — протокол верификации проектирования
WI2265	Рабочая инструкция — верификация и валидация проектирования
DI5344	Клапанная система Lotus — коммерческая спецификация изделия
VP4823	План верификации и валидации — клапанная система Lotus
SOP4810	Метод отбора изделий для приемочного статистического контроля
RD4821	Анализ опасностей клапанной системы Lotus и анализ видов и последствий отказов изделия

Данные и прослеживаемость сборок в отношении испытаний в рамках ВП содержатся в архиве проектной документации по клапанной системе Lotus

1.0 Результаты

1.1 Краткая информация о подтверждении документации по проекту и сборке

Все компоненты и единицы изделий были подвергнуты номинальной сборке и изготовлены в соответствии со стандартными процессами; см. SMA 512 и 522. Была выполнена стандартная внутрипроизводственная характеристизация. Данные внутрипроизводственной характеристизации были собраны и зарегистрированы в рамках документации ППИ. История сборки была проанализирована, и были описаны все отчеты о несоответствии и (или) изменениях в SMA по сборке, которые имели место после утверждения протокола, а обоснование для включения содержится в разделе 2.

Для единиц изделий размером 23 мм использовался стандартный процесс электронно-лучевой стерилизации: «Нутек», код 3-SAD4-02.

Для изделий размером 27 мм использовался процесс стерилизации «Нутек», код 3-SAD4-03; все технологические параметры см. в служебной записке об отклонении от процесса электронно-лучевой стерилизации — 27 мм ВП.

1.2 Используемые методы испытаний и их редакции

В таблице ниже перечислены методы испытаний с указанием редакции, используемые для испытания.

Название метода испытания	Номер документа	Редакция
Имитация использования (исследование Reprise II)	TM4840	1B
Измерение шейки клапана	TM4827	1A, 1B
Испытание гидродинамических характеристик с помощью системы Vivitro	TM3483	1A – 23 мм A – 27 мм B – 23 мм и 27 мм [‡]
Смещение клапана	TM4042	1B

[‡] Анализ проведен повторно согласно ред. B, испытание проведено согласно ред. A, исходные данные не затронуты, данные были подвергнуты повторному анализу в соответствии с измененной формулой, указанной в ред. B.

1.3 Результаты испытания

Критерии приемлемости

Единицы изделий будут удовлетворять каждой спецификации с пределами достоверности/соответствия с применением нормальных интервалов допусков, как описано ниже.

№ характеристики	Наименование характеристики	Требование спецификации	Уровень индекса риска	Тип данных	Критерии приемлемости
045	Наружный диаметр клапана в сжатом состоянии	Наружный диаметр клапана в сжатом состоянии (наружный диаметр уплотнительного кольца): 23 мм: 22,9 мм–24,8 мм 27 мм: 27,7 мм–30,0 мм	2	Переменная	ДПБП _{0,05} < 5 %
046	Целостность клапана после развертывания	Клапан должен быть полностью целым после развертывания, с прикрепленной к нему обжимной трубкой, установленным креплением зажима к оплетке*, установленными	2	Параметр	ДПБП _{0,10} < 10 %

№ характеристики	Наименование характеристики	Требование спецификации	Уровень индекса риска	Тип данных	Критерии приемлемости
		проходными втулками, без отсутствующих компонентов клапана и любых других повреждений, которые могут оказывать негативное влияние на функционирование изделия. * Согласно ER4173, допустимая максимальная степень расплетания хирургической нити составляет 33 %.			
047	ЭПО	Эффективная площадь отверстия (ЭПО) должна превышать требования, приведенные ниже, для каждого размера при испытаниях «в раскрытом состоянии» во время пульсирующего кровотока в условиях проведения испытания: Среднее значение в аорте: 100 мм рт. ст., сердечный выброс: 5.0 л/мин, ЧСС: 70 уд. мин., систолическая длительность: 35 % 23 мм: ЭПО $\geq 1,25 \text{ см}^2$ 27 мм: ЭПО $\geq 1,70 \text{ см}^2$	2	Переменная	ДПБП _{0,05} < 5 %
048	Фракция чрезклапанной регургитации	Количество чрезклапанной регургитации не должно превышать нижеперечисленные требования по каждому размеру при испытаниях во время пульсирующего кровотока в условиях проведения испытания: Среднее значение давления в аорте: 100 мм рт. ст., сердечный выброс: 5.0 л/мин, ЧСС: 70 уд. мин., систолическая длительность: 35 % 23 мм: регургитация $\leq 10 \%$ 27 мм: регургитация $\leq 15 \%$	2	Переменная	ДПБП _{0,05} < 5 %
049	Общая фракция регургитации	Количество общей регургитации не должно превышать 20 % для каждого размера в условиях испытания во время пульсирующего прямого кровотока: Среднее значение давления в аорте: 100 мм рт. ст., сердечный выброс: 5.0	2	Переменная	ДПБП _{0,05} < 5 %

№ характеристики	Наименование характеристики	Требование спецификации	Уровень индекса риска	Тип данных	Критерии приемлемости
		л/мин, ЧСС: 70 уд. мин., систолическая длительность: 35 %			
050	Острая миграция	Изделие имеет смещение менее чем на 1 мм под воздействием обратного давления 230 мм рт. ст. за 3 цикла в кольце 22 мм (23 мм) или в кольце 26 мм (27 мм).	2	Параметр	ДПБП _{0,10} < 25 %

Испытуемые образцы

Испытания были проведены на следующих номерах партий:

Размер	Номер ППИ FA	Номер ППИ клапана	Испытанные спецификации изделия
23	RD1221101	RD1221008	045, 046, 047, 048, 049, 050
23	RD1221102	RD1221009	045, 046, 047, 048, 049
23	RD1221103	RD1221214	045, 046, 047, 048, 049
23	RD1221104	RD1221019	045, 046, 047, 048, 049
23	RD1221105	RD1221438	045, 046, 047, 048, 049
23	RD1221106	RD1221218	045, 046, 047, 048, 049, 050
23	RD1221107	RD1221007	045, 046, 047, 048, 049
23	RD1221108	RD1221507	045, 046, 047, 048, 049, 050
23	RD1221109	RD1221510	045, 046, 047, 048, 049, 050
23	RD1221110	RD1221020	045, 046, 047, 048, 049, 050
23	RD1221111	RD1221509	045, 046, 047, 048, 049, 050
23	RD1221112	RD1221216	045, 046, 047, 048, 049
23	RD1221113	RD1221508	045, 046, 047, 048, 049, 050
23	RD1221115	RD1221511	045, 046, 047, 048, 049, 050
23	RD1221116	RD1221016	045, 046, 047, 048, 049
27	RD1223022	RD1222315	045, 046, 047, 048, 049, 050
27	RD1223023	RD1222318	045, 046, 047, 048, 049
27	RD1223026	RD1222340	045, 046, 047, 048, 049, 050
27	RD1223028	RD1222336	045, 046, 047, 048, 049
27	RD1223033	RD1222808	045, 046, 047, 048, 049, 050
27	RD1223034	RD1223401	045, 046, 047, 048, 049, 050
27	RD1223301	RD1222330	045, 046, 047, 048, 049, 050
27	RD1223302	RD1223405	045, 046, 047, 048, 049, 050
27	RD1223303	RD1223014	045, 046, 047, 048, 049
27	RD1223304	RD1222807	045, 046, 047, 048, 049, 050
27	RD1223305	RD1223015	045, 046, 047, 048, 049
27	RD1223306	RD1224007	045, 046, 047, 048, 049
27	RD1223307	RD1223402	045, 046, 047, 048, 049, 050
27	RD1223308	RD1224006	045, 046, 047, 048, 049
27	RD1223309	RD1224104	045, 046, 047, 048, 049

Все результаты см. в таблицах ниже:

Спецификация 045 (Наружный диаметр клапана в сжатом состоянии):

Размер (мм)	Спец.	Требование (мм)	Средн. (мм)	Ст. откл. (мм)	Мин. (мм)	Макс. (мм)	N	Соответствует/не соответствует спецификации	К-фактор/Ррк	Расчетный Ррк	Соответствие статистических показателей спецификации установлено/не установлено	Нормальность
23	045	22,9-24,8	24,0	0,22	23,6	24,3	15	Соответствует	2,593/0,86	1,31	Соответствует	Нормальное распределение
27	045	27,7-30,0	28,4	0,16	28,2	28,7	15	Соответствует	2,593/0,86	1,64	Соответствует	Нормальное распределение

Спецификация 046 (Целостность клапана):

Размер (мм)	Спец.	Требование (мм)	Средн./ст. откл./макс./мин.	N	Соответствует/не соответствует спецификации	Соответствие статистических показателей спецификации установлено/не установлено
23/27 в совокупности	046	Клапан должен быть полностью целым после развертывания, с прикрепленной к нему обжимной трубкой, установленным креплением зажима к оплетке*, установленными проходными втулками, без отсутствующих компонентов клапана и любых других повреждений, которые могут оказывать негативное влияние на функционирование изделия.	Н/П - параметр	30	Соответствует	Н/П - параметр

Спецификация 047 (ЭПО):

Размер (мм)	Спец.	Требование (см²)	Средн. (см²)	Ст. откл. (см²)	Мин. (см²)	Макс. (см²)	N	Спец. Пройдено/Не пройдено	К-фактор/Ррк	Расчетный Ррк	Соответствие статистических показателей спецификации установлено/не установлено	Нормальность
23	047	≥1.25	1,82	0,111	1,60	2,03	15	Соответствует	2.566/0.86	1,71	Соответствует	Нормальное распределение
27	047	≥1.70	2,90	0,261	2,56	3,60	15	Соответствует	2.566/0.86	1,53	Соответствует	Нормальное*

*Пройден тест на нормальность распределения с использованием коэффициентов асимметрии и эксцесса для условия двустороннего установленного предела. См. приложение В.

Спецификация 048 (фракция чрезклапанной регургитации):

Размер (мм)	Спец.	Требование (%)	Средн. (%)	Ст. откл. (%)	Мин. (%)	Макс. (%)	N	Спец. Пройдено/Не пройдено	К-фактор/Ррк	Расчетный Ррк	Соответствие статистических показателей спецификации установлено/не установлено	Нормальность
23	048	≤10	4	0,5	3	4	15	Соответствует	2.566/0.86	4,30	Соответствует	Нормальное*
27	048	≤15	4	0,5	3	5	15	Соответствует	2.566/0.86	6,99	Соответствует	Нормальное распределение

*Пройден тест на нормальность распределения с использованием коэффициентов асимметрии и эксцесса для условия двустороннего установленного предела. См. приложение В.

Спецификация 049 (общая фракция регургитации):

Размер (мм)	Спец.	Требование (%)	Средн. (%)	Ст. откл. (%)	Мин. (%)	Макс. (%)	N	Спец. Пройдено/Не пройдено	К-фактор/Ррк	Расчетный Ррк	Соответствие статистических показателей спецификации установлено/не установлено	Нормальность
23	049	≤20	8	0,8	7	10	15	Соответствует	2.566/0.86	4,86	Соответствует	Нормальное распределение
27	049	≤20	10	0,9	8	11	15	Соответствует	2.566/0.86	3,93	Соответствует	Нормальное распределение

Спецификация 050 (смещение):

Размер (мм)	Спец.	Требование (мм)	Средн./ст. откл./макс./мин.	N	Спец. пройдено/не пройдено	Соответствие статистических показателей спецификации установлено/не установлено
23	050	Изделие имеет смещение менее чем на 1 мм под воздействием обратного давления 230 мм рт. ст. за 3 цикла в кольце 22 мм (23 мм) или в кольце 26 мм (27 мм).	Н/П - параметр	8	Соответствует	Н/П - параметр
27	050		Н/П - параметр	8	Соответствует	Н/П - параметр

1.4 Заключение

Данные по эксплуатационным характеристикам клапана удовлетворили требованиям к спецификациям и приемлемости, указанным в TP4850.C.

2.0 Отклонения

2.1 Отклонения при сборке

□ Определенные несоответствия и обновления SMA были допустимыми в соответствии с протоколом испытания TP4850. Эти случаи не считаются отклонениями при сборке.

□ Любые обновления SMA, которые были внесены после утверждения протокола, были проанализированы и задокументированы как «Отклонения при сборке» ниже.

□ Был проведен обзор всех отчетов о несоответствии.

о Любой отчет о несоответствии, который был закрыт без выявления дефекта после проведения технического анализа, и любой отчет о несоответствии, который был закрыт после переработки и повторной проверки, не считается отклонением при сборке.

о Любые отчеты о несоответствии, которые привели к ситуации, в которой имеющие несоответствия единицы изделий были использованы для проведения испытаний, а случаи несоответствия не были утверждены в TP4850, задокументированы как «Отклонения при сборке» ниже.

Сборка изделия / процесс	Требование к сборке	Краткое описание отклонения	Обоснование приемлемости
Проверка гидростатического клапана в соответствии с MPI4158.	Без закручивания при закрытии. Три створки должны образовать ровную линию в виде	Неприемлемое закручивание наблюдалось на клапанах RD1222808, RD1223014, RD1224007.	Длина свободного края (связанного с закручиванием) является результатом проектирования,

Сборка изделия / процесс	Требование к сборке	Краткое описание отклонения	Обоснование приемлемости
	треугольника в закрытом состоянии. При наличии избыточного количества ткани эта линия не будет ровной (эффект закручивания). Закручивание от легкой до средней степени является приемлемым, пока оно соответствует изображению, показанному в процедуре, или превосходит его. Избыточное закручивание недопустимо.		который связан только с PS047, 048 и 049 (см. VP4823). Закручивание отсеивается в процессе нормального производства, поскольку оно может оказывать влияние на износостойкость клапана. Запланированные испытания в рамках верификации проектирования касаются краткосрочных эксплуатационных характеристик и не требуют контроля износостойкости клапана. В связи с этим, закручивание в соответствии с MPI4158 не оказывает влияния на проведение испытаний в рамках верификации проектирования.
Фиксация клапана в соответствии с SMA522	В ходе нормального производства не выполняется никаких измерений фиксации клапана.	SMA522 был обновлен с включением результатов измерения усилий фиксации и отсоединения клапана. Эти результаты измерения были получены и зафиксированы в файле SMA522.	Компоненты фиксации клапана являются результатами проектирования, связанными только с PS045, 046, 047 и 050 (см. VP4823), поскольку характеристики потока оцениваются только на зафиксированном клапане. Дополнительные фиксация / отсоединение клапана в процессе производства являются

Сборка изделия / процесс	Требование к сборке	Краткое описание отклонения	Обоснование приемлемости
			приемлемыми, поскольку они не препятствуют надлежащей фиксации клапана при проведении последующих испытаний в рамках ВП и не приводят к изменению характеристик потока испытываемых образцов.
Измерение диаметра каркаса клапана при обжати в соответствии с QCI4764, SA4732 (23 мм)/SA4775 (27 мм)	Диаметр каркаса клапана при обжати оценивается в соответствии с QCI4764//SA4775 и сопоставляется со спецификацией в SA4732. В SA4732 спецификационное значение равняется 23,1-23,5 мм. В SA4775 спецификационное значение равняется 27,2-27,9 мм.	Было установлено, что для номера партии RD1221106 (FA)/ RD1221218 (клапан) был получен результат измерения диаметра каркаса клапана 23,01 мм в ППИ клапана. Помимо этого, было установлено, что для номера партии RD1223022 (FA)/ RD1222315 (клапан) был получен результат измерения диаметра каркаса клапана 27,1 мм в ППИ клапана.	Эта проблема с диаметром клапана 23 мм была исследована, а ее первопричина рассмотрена в DCA 28AUG2012-02 (F). Как задокументировано в DCA, никаких случаев несоответствия спецификации для данного изделия не зарегистрировано, и оно было определено как приемлемое к включению в исследование в рамках ВП. Изделие размером 27 мм не было включено в указанный DCA; инцидент произошел до реализации корректирующих мер (диаметр клапана 27 мм был измерен 13 августа 2012 г., DCA был открыт 28 августа 2012 г., а обучение было проведено 30 августа 2012 г.). Корректирующая мера применяется в отношении обоих

Сборка изделия / процесс	Требование к сборке	Краткое описание отклонения	Обоснование приемлемости
			размерных вариантов изделия — 23 мм и 27 мм.

2.2 Отклонения от протокола / метода испытания
Отклонений от протокола / метода испытания не было.

3.0 Приложения

Примечание: некоторые приложения содержатся в предыдущих редакциях настоящего отчета об испытаниях.

3.1 Приложение А. Исследование наружного диаметра клапана в сжатом состоянии

3.2 Приложение В. Статистический анализ

Приложение А: исследование наружного диаметра клапана в сжатом состоянии

На момент завершения испытаний клапана размером 23 мм актуальной опубликованной версией протокола была версия А (ТР4850.А). На момент завершения испытаний клапана размером 27 мм актуальной опубликованной версией протокола была версия В (ТР4850.В). Спецификации для 045 – **наружный диаметр клапана в сжатом состоянии** были одинаковы в обеих редакциях, как показано в таблице 1 ниже. В таблице 2 сообщаются результаты испытания шейки клапана в соответствии со спецификациями, описанными в таблице 1.

Таблица 1. Спецификация № 045 в ТР4850.А и ТР4850.В

№ характеристики	Наименование характеристики	Требование спецификации	Уровень индекса риска	Тип данных	Критерии приемлемости
045	Наружный диаметр клапана в сжатом состоянии	Наружный диаметр клапана в сжатом состоянии (диаметр уплотнительного кольца) для клапана размером 23 мм должен находиться в пределах от 23,2 мм до 24,5 мм. Размер шейки клапана для клапана размером 27 мм должен находиться в пределах от 28 мм до 29,5 мм	2	Переменная	ДПБП _{0,10} < 5 %*

*Отчет был обновлен для соответствия актуальным критериям приемлемости в СОП 4810.

Таблица 2. Сопоставление со спецификацией № 045 в ТР4850.А и ТР4850.В

Размер (мм)	№ характеристики	Метод испытания	Средн. (мм)	Ст. откл. (мм)	Мин. (мм)	Макс. (мм)	N	Соответствует/не соответствует спецификации	К-фактор	НПЕД/ВПЕД	Соответствие статистических показателей спецификации установлено/не установлено	Нормальность
23	045	TM4827.1A	24,0	0,2	23,6	24,3	15	Соответствует	2,329	23,5/24,5	Соответствует	Нормальное распределение
27	045	TM4827.1A	28,7	0,5	27,9	29,7	15	Не соответствует	2,329	27,6/29,8	Не соответствует	Нормальное распределение

По результатам исследований, проведенных в соответствии с DCA 18SEP2012-02 и DCA 18SEP2012-03, спецификации были изменены (см. DCO3779). Спецификации обновлены в ТР4850.С. Как показано в таблицах 3 и 4 ниже, результаты испытаний удовлетворяют спецификациям в соответствии с DI5344.D и ТР4850.Е.

Таблица 3 - Спецификация № 045 в ТР4850.С

№ характеристики	Наименование характеристики	Требование спецификации	Уровень индекса риска	Тип данных	Критерии приемлемости
045	Наружный диаметр клапана в сжатом состоянии	Наружный диаметр клапана в сжатом состоянии (наружный диаметр уплотнительного кольца): 23 мм: 22,9 мм–24,8 мм 27 мм: 27,7 мм–30,0 мм	2	Переменная	ДПБП _{0,10} < 5 %*

*Отчет был обновлен для соответствия актуальным критериям приемлемости в СОП 4810.

Таблица 4. Сопоставление со спецификацией № 045 в TP4850.E

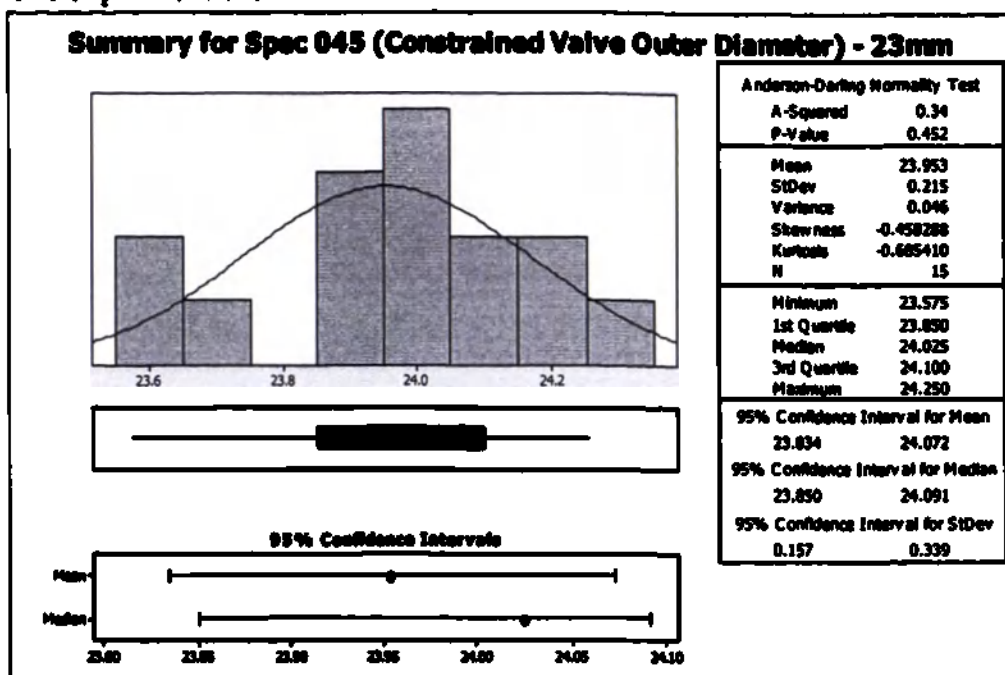
Размер (мм)	№ характеристики	Метод испытания	Средн. (мм)	Ст. откл. (мм)	Мин. (мм)	Макс. (мм)	N	Соответствует/не соответствует спецификации	К-фактор	НПЕД/ВПЕД	Соответствие статистических показателей спецификации установлено/не установлено	Нормальность
23	045	TM4827.1A	24,0	0,2	23,6	24,3	15	Соответствует	2,329**	23,5/24,5	Соответствует	Нормальное распределение
27	045	TM4827.1B*	28,4	0,2	28,2	28,7	15	Соответствует	2,329**	28,0/28,8	Соответствует	Нормальное распределение

*Клапаны были подвергнуты повторным испытаниям согласно DCA 18SEP2012-03.

**Отчет был обновлен для соответствия актуальным критериям приемлемости в СОП 4810.

Приложение В. Статистический анализ

Спецификация 045 – 23 мм:



Summary for Spec 045 (Constrained Valve Outer Diameter) - 23mm

Anderson-Darling Normality Test

A-Squared

P-Value

Mean

StDev

Variance

Skewness

Kurtosis

N

Minimum

1st Quartile

Median

3rd Quartile

Maximum

95 % Confidence Interval for Mean

95 % Confidence Interval for Median

95 % Confidence Interval for StDev

95 % Confidence Intervals

Mean

Median

Краткая информация по спецификации 045 (наружный диаметр клапана в сжатом состоянии) - 23 мм

Критерий нормальности Андерсона-Дарлинга

A-квадратичный

P-значение

Среднее значение

Станд. откл.

Колебания

Асимметрия

Эксцесс

N

Минимум

1-й квартиль

Медиана

3-й квартиль

Максимальное значение

Доверительный интервал 95 % для среднего значения

Доверительный интервал 95 % для медианы

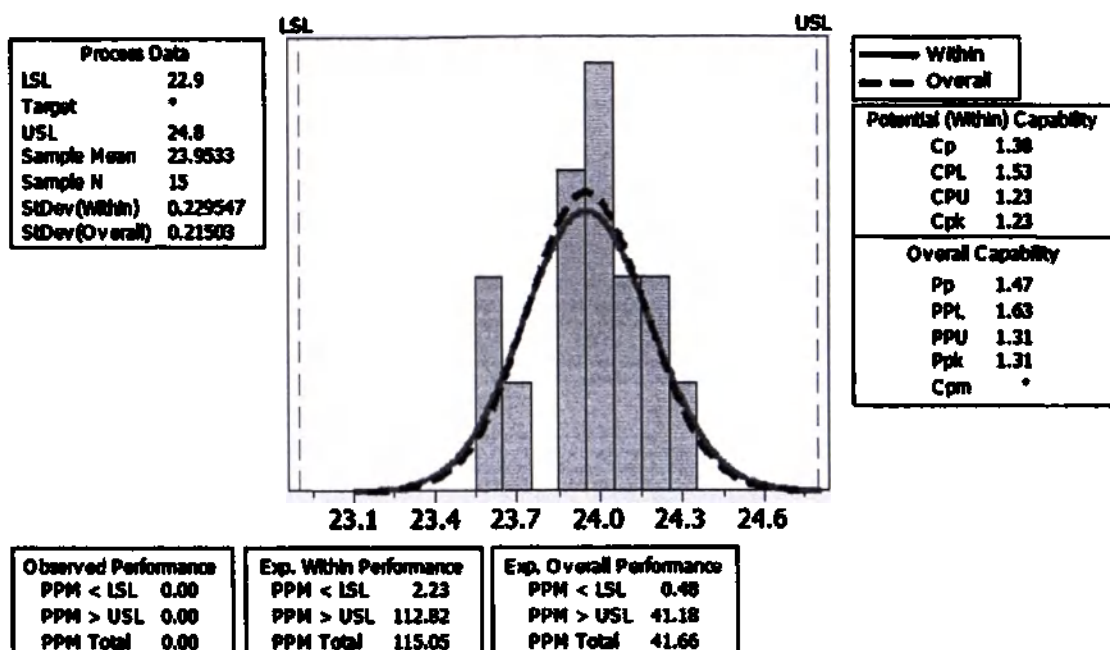
Доверительный интервал 95 % для станд. откл.

Доверительные интервалы 95 %

Среднее значение

Медиана

Process Capability of Spec 045 (Constrained Valve Outer Diameter) - 23mm



Process Capability of Spec 045 (Constrained Valve Outer Diameter) - 23mm

Process Data

LSL

Target

USL

Sample Mean

Sample N

StDev (Within)

StDev (Overall)

LSL

USL

Within

Overall

Potential (Within) Capability

Cp

CPL

CPU

Cpk

Overall Capability

Pp

PPL

PPU

Ppk

Возможность технологического процесса спецификации 045 (наружный диаметр клапана в сжатом состоянии) - 23 мм

Данные по технологическому процессу

Нижний предел спецификации

Цель

Верхний предел спецификации

Средняя величина для образца

Количество образцов

Станд. откл. (диапазон)

Станд. откл. (общее)

Нижний предел спецификации

Верхний предел спецификации

В пределах

Всего

Потенциальная возможность (диапазон)

Индекс краткосрочной оценки способности процесса (Cp)

Нижний индекс воспроизводимости (CPL)

Скорректированный индекс краткосрочной возможности процесса по верхнему пределу допуска (CPU)

Скорректированный индекс краткосрочной способности процесса (Cpk)

Общее значение возможности

Индекс производительности процесса (Pp)

Индекс производительности процесса по нижнему пределу (PPL)

Индекс производительности процесса по верхнему пределу (PPU)

Индекс пригодности процесса (Ppk)

Cpm
Observed Performance

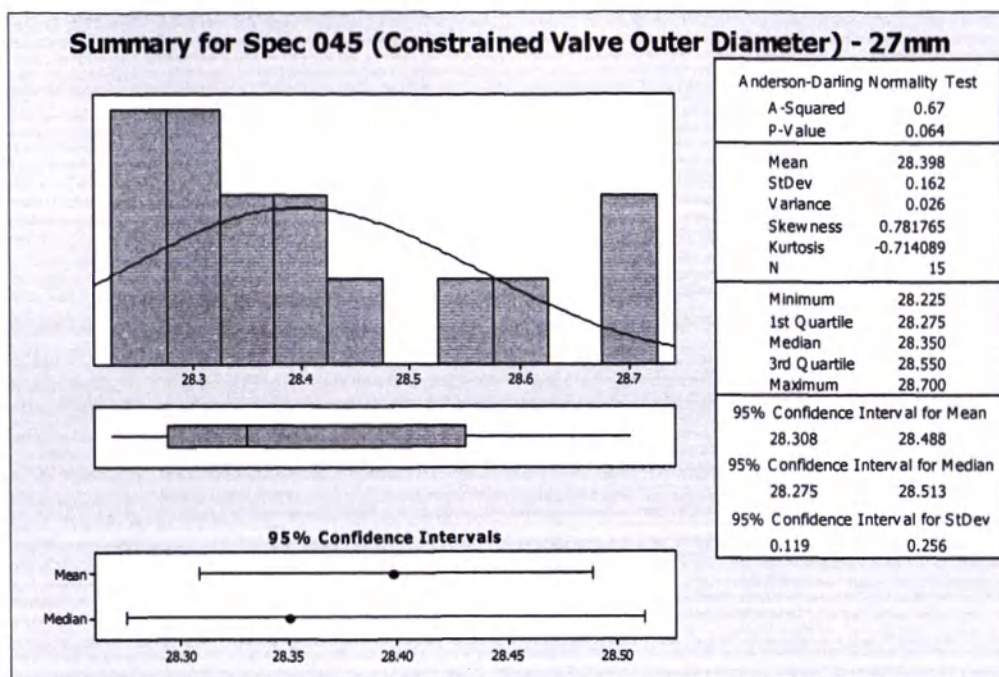
Индекс воспроизводимости (Cpm)
Наблюдаемые эксплуатационные
характеристики

PPM < LSL
PPM > USL
PPM Total
Exp. Within Performance

PPM < НПС
PPM > ВПС
Итого PPM
Exp. Within Performance (ожидаемые
эксплуатационные характеристики (в
пределах))
Exp. Overall Performance (ожидаемые
эксплуатационные характеристики
(общие))

Exp. Overall Performance

Спецификация 045 – 27 мм:



Summary for Spec 045 (Constrained Valve Outer Diameter) - 27mm

Anderson-Darling Normality Test

A-Squared

P-Value

Mean

StDev

Variance

Skewness

Kurtosis

N

Minimum

1st Quartile

Median

3rd Quartile

Maximum

95 % Confidence Interval for Mean

95 % Confidence Interval for Median

95 % Confidence Interval for StDev

95 % Confidence Intervals

Mean

Median

Краткая информация по спецификации 045 (наружный диаметр клапана в сжатом состоянии) - 27 мм

Критерий нормальности Андерсона-Дарлинга

A-квадратичный

P-значение

Среднее значение

Станд. откл.

Колебания

Асимметрия

Экцесс

N

Минимум

1-й квартиль

Медиана

3-й квартиль

Максимальное значение

Доверительный интервал 95 % для среднего значения

Доверительный интервал 95 % для медианы

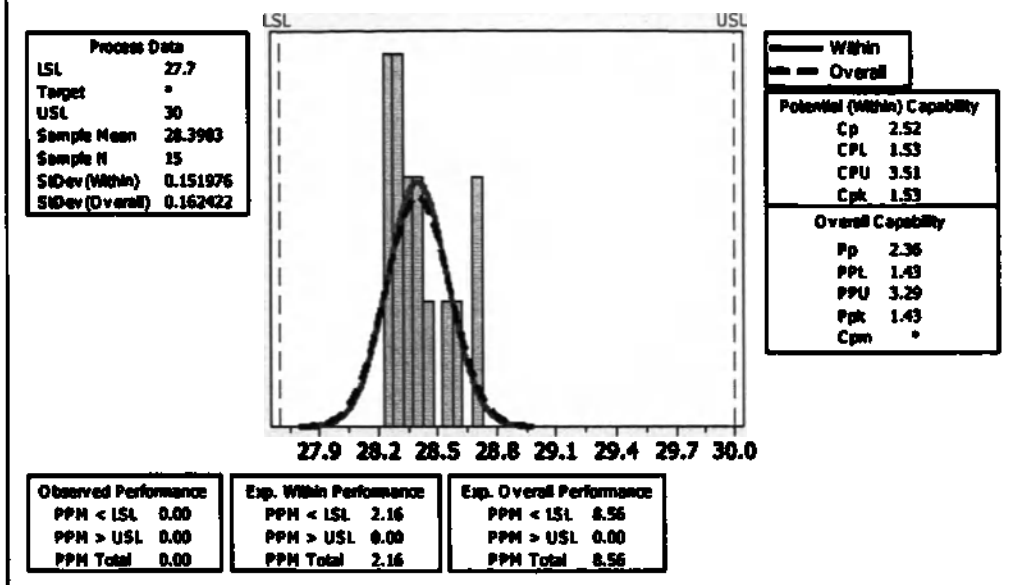
Доверительный интервал 95 % для станд. откл.

Доверительные интервалы 95 %

Среднее значение

Медиана

Process Capability of Spec 045 (Constrained Valve Outer Diameter) - 27mm



Process Capability of Spec 045 (Constrained Valve Outer Diameter) - 27mm

Process Data

LSL

Target

USL

Sample Mean

Sample N

StDev (Within)

StDev (Overall)

LSL

USL

Within

Overall

Potential (Within) Capability

Cp

CPL

CPU

Cpk

Overall Capability

Pp

PPL

PPU

Ppk

Cpm

Observed Performance

Возможность технологического процесса спецификации 045 (Наружный диаметр клапана в сжатом состоянии) - 27 мм

Данные по технологическому процессу

Нижний предел спецификации

Цель

Верхний предел спецификации

Средняя величина для образца

Количество образцов

Станд. откл. (диапазон)

Станд. откл. (общее)

Нижний предел спецификации

Верхний предел спецификации

В пределах

Всего

Потенциальная возможность (диапазон)

Индекс краткосрочной оценки способности процесса (Cp)

Нижний индекс воспроизводимости (CPL)

Скорректированный индекс краткосрочной возможности процесса по верхнему пределу допуска (CPU)

Скорректированный индекс краткосрочной способности процесса (Cpk)

Общее значение возможности

Индекс производительности процесса (Pp)

Индекс производительности процесса по нижнему пределу (PPL)

Индекс производительности процесса по верхнему пределу (PPU)

Индекс пригодности процесса (Ppk)

Индекс воспроизводимости (Cpm)

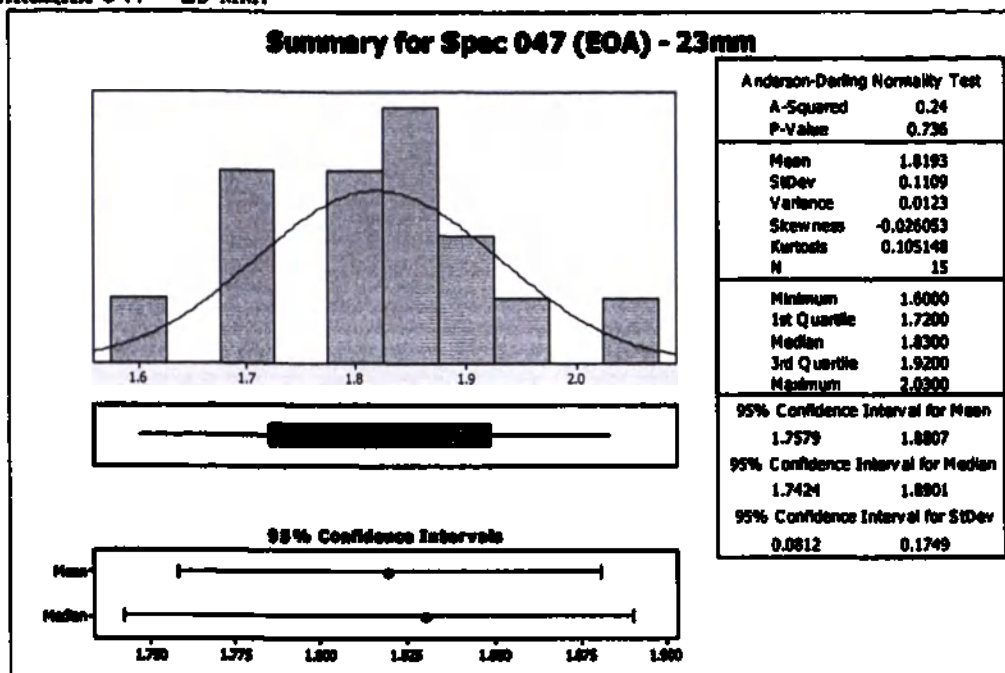
Наблюдаемые эксплуатационные характеристики

PPM < LSL
PPM > USL
PPM Total
Exp. Within Performance

Exp. Overall Performance

PPM < НПС
PPM > ВПС
Итого PPM
Exp. Within Performance (ожидаемые эксплуатационные характеристики (в пределах))
Exp. Overall Performance (ожидаемые эксплуатационные характеристики (общие))

Спецификация 047 – 23 мм:



Summary for Spec 047 (EOA) - 23mm

Anderson-Darling Normality Test

A -Squared

P-Value

Mean

StDev

Variance

Skewness

Kurtosis

N

Minimum

1st Quartile

Median

3rd Quartile

Maximum

95 % Confidence Interval for Mean

95 % Confidence Interval for Median

95 % Confidence Interval for StDev

95 % Confidence Intervals

Mean

Median

Краткая информация по спецификации 047 (ЭПО) - 23 мм

Критерий нормальности Андерсона-Дарлинга

A-квадратичный

P-значение

Среднее значение

Станд. откл.

Колебания

Асимметрия

Эксцесс

N

Минимум

1-й квартиль

Медиана

3-й квартиль

Максимальное значение

Доверительный интервал 95 % для среднего значения

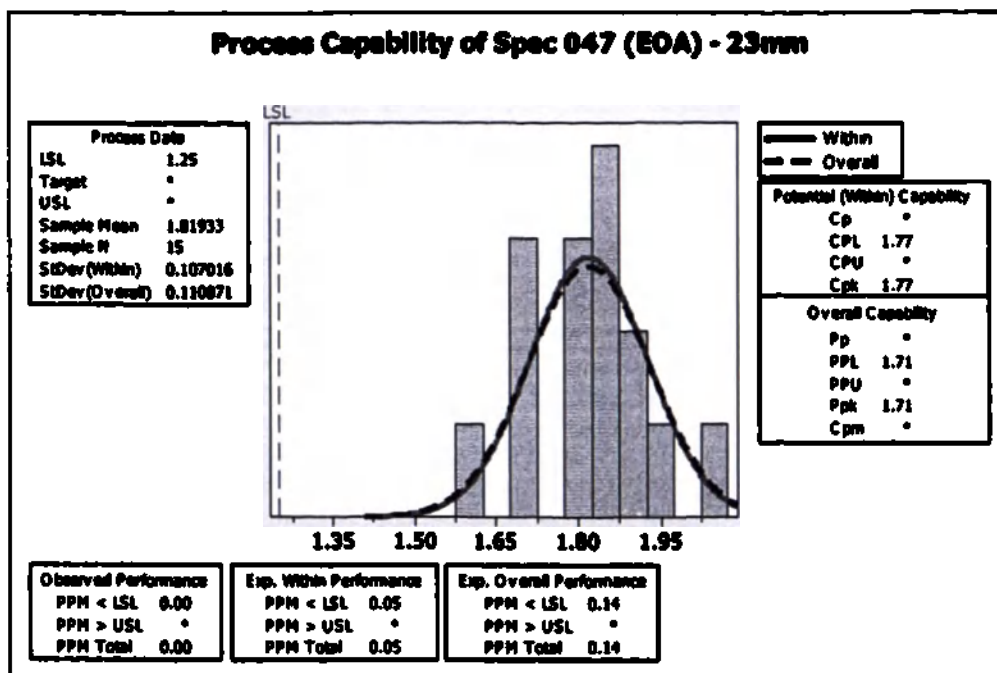
Доверительный интервал 95 % для медианы

Доверительный интервал 95 % для станд. откл.

Доверительные интервалы 95 %

Среднее значение

Медиана



Process Capability of Spec 047 (EOA) - 23mm

Process Data

LSL

Target

USL

Sample Mean

Sample N

StDev (Within)

StDev (Overall)

LSL

USL

Within

Overall

Potential (Within) Capability

Cp

CPL

CPU

Cpk

Overall Capability

Pp

PPL

PPU

Ppk

Cpm

Observed Performance

PPM < LSL

Возможность технологического процесса спецификации 047 (ЭПО) - 23 мм

Данные по технологическому процессу

Нижний предел спецификации

Цель

Верхний предел спецификации

Средняя величина для образца

Количество образцов

Станд. откл. (диапазон)

Станд. откл. (общее)

Нижний предел спецификации

Верхний предел спецификации

В пределах

Всего

Потенциальная возможность (диапазон)

Индекс краткосрочной оценки способности процесса (Cp)

Нижний индекс воспроизводимости (CPL)

Скорректированный индекс краткосрочной возможности процесса по верхнему пределу допуска (CPU)

Скорректированный индекс краткосрочной способности процесса (Cpk)

Общее значение возможности

Индекс производительности процесса (Pp)

Индекс производительности процесса по нижнему пределу (PPL)

Индекс производительности процесса по верхнему пределу (PPU)

Индекс пригодности процесса (Ppk)

Индекс воспроизводимости (Cpm)

Наблюдаемые эксплуатационные характеристики

PPM < НПС

PPM > USL

PPM Total

Exp. Within Performance

Exp. Overall Performance

PPM > ВПС

Итого PPM

Exp. Within Performance (ожидаемые эксплуатационные характеристики (в пределах))

Exp. Overall Performance (ожидаемые эксплуатационные характеристики (общие))

Спецификация 047 – 27 мм:

Skewness-Kurtosis Omnibus Normality Test

[illegible]

Skewness-Kurtosis Omnibus Normality Test

Data:

Summary Information

Sample Size

Average

Standard Deviation

Skewness

Kurtosis

User input

Enter the specification limit conditions:

Тест на нормальность распределения с использованием коэффициентов

асимметрии и эксцесса для условия
двустороннего установленного предела

Данные:

Краткая информация

Размер выборки

Среднее значение

Стандартное отклонение

Асимметрия

Эксцесс

Ввод данных пользователем

Введите предельные значения в

1 = Two-sided spec limit

2 = Upper spec limit only

3 = Lower spec limit only

Skewness-Kurtosis Omnibus Normality Test
(Requires at least 15 Samples)

Conclusion: Passes Normality Test for Lower Spec Limit condition

Note: Failure allows one to state with at least 95 % confidence level that data is not normally distributed.

Individual Skewness and Kurtosis Tests

Z-Skewness =

p-value =

If testing that skewness is not zero

If testing that skewness is greater than zero

If testing that skewness is less than zero

Z-Kurtosis =

If testing that kurtosis is not zero

If testing that kurtosis is greater than zero

If testing that kurtosis is less than zero

Instructions

Enter the data in column B. A minimum of 15 values is required, and 15 to 50 values is recommended. Check that the sample size in the Summary Information section is correct. If the data is normally distributed, a skewness and kurtosis near zero is expected.

The Z-Skewness and Z-Kurtosis statistics follow the standard normal distribution. A value close to zero indicates normality. Values below -2 or above 2 indicate nonnormality. For each test, p-values are given depending on the form of the alternative hypothesis. A p-value below 0.05 indicates with 95 % confidence, that the skewness or kurtosis differs from that for the

соответствии со спецификацией:

1 = двусторонний предел в соответствии со спецификацией

2 = только верхний предел в соответствии со спецификацией

3 = только нижний предел в соответствии со спецификацией

Тест на нормальность распределения с использованием коэффициентов асимметрии и эксцесса для условия двустороннего установленного предела (требует наличия данных не менее чем о 15 образцах)

Вывод: тест на нормальность для условия нижнего предела в соответствии со спецификацией пройден.

Примечание: В случае неудачи можно констатировать при уровне достоверности не менее 95 %, что распределение данных не является нормальным.

Отдельные тесты с использованием коэффициентов асимметрии и эксцесса

Z-асимметрия =

Значение p =

Если в результате испытания асимметрия не равна нулю

Если в результате испытания асимметрия больше нуля

Если в результате испытания асимметрия меньше нуля

Z-эксцесс =

Если в результате испытания эксцесс не равен нулю

Если в результате испытания эксцесс больше нуля

Если в результате испытания эксцесс меньше нуля

Инструкции

Введите данные в столбец B. Необходимо ввести не менее 15 значений, рекомендовано использовать от 15 до 50 значений. Проверьте, что в краткой информации указан правильный размер выборки. Если данные распределены нормально, показатели асимметрии и эксцесса должны быть близки к нулю.

Статистические данные по Z-асимметрии и Z-эксцессу соответствуют нормальности распределения. Значение близкое к нулю указывает на нормальность распределения. Значения ниже -2 и выше 2 указывают на то, что распределение данных не является нормальным. Для каждого теста указаны значения p в зависимости от формы

normal distribution.

The separate tests for skewness and kurtosis are combined to create an omnibus test of whether the tails exceed those of the normal distribution. Of interest is a kurtosis greater than zero and a skewness in the direction of a specification limit. This means a positive skewness in the case of an upper spec limit, a negative skewness in the case of a lower spec limit and any skewness in the case of a 2-sided spec. Separate tests are provided for these 3 cases. Tests are performed at the 95 % confidence level ($p\text{-value} < 0.05$).

Background

This worksheet is used to test whether variables can be used. Both these procedures assume normality. However, not all departures from normality invalidate these two procedures. Of special importance is ensuring the tails of the data do not exceed those of the normal distribution. The Skewness-Kurtosis Omnibus Normality Test determines whether the tails exceed those of the normal distribution by testing for a kurtosis above zero and a skewness in the direction of a specification limit. Passing this test is sufficient justification for using a variables sampling plan or normal tolerance interval even if other normality tests indicate the data is not normally distributed.

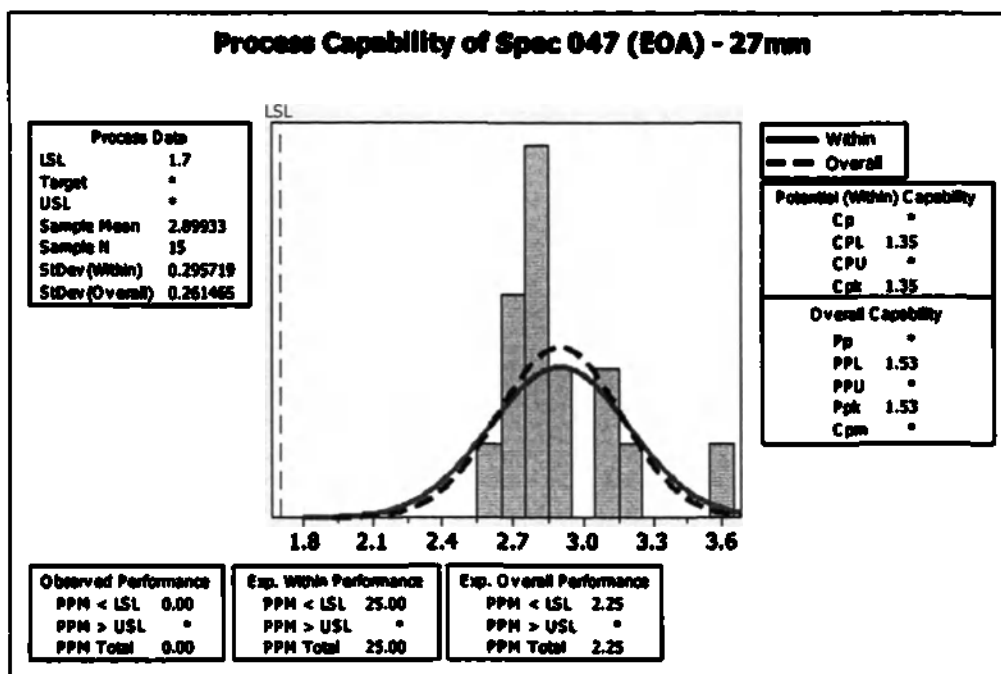
альтернативной гипотезы. Р-значение ниже 0.05 при доверительном уровне 95 % указывает на то, что коэффициент асимметрии или эксцесса отличается от таковых при нормальности распределения.

Отдельные тесты на нормальность распределения коэффициентов асимметрии и эксцесса объединяются с целью создания универсального теста, чтобы выявить выпадения самых высоких значений за пределы нормальности распределения. Представляет интерес случай, когда эксцесс превышает ноль, а асимметрия лежит в пределах спецификации. То есть положительный коэффициент асимметрии в случае верхнего предела спецификации и отрицательный коэффициент асимметрии в случае нижнего предела спецификации, а также любой коэффициент асимметрии при двустороннем пределе спецификации. Для данных 3 случаев представлены отдельные испытания. Испытания выполняются при уровне достоверности 95 % ($p\text{-значение} < 0,05$).

Вводная информация

Данный рабочий лист предназначен для проведения испытаний, если могут быть использованы планы выборки по переменным и пределы нормальности. Обе процедуры предполагают нормальность. Тем не менее, не все отклонения от нормальности делают эти процедуры недействительными. Особенно важно обеспечить, чтобы верхние значения данных не превышали верхних значений нормальности распределения. Тест на нормальность распределения с использованием коэффициентов асимметрии и эксцесса для условия двустороннего установленного предела определяет, превышают ли полученные верхние значения верхние значения нормальности распределения посредством проверки на эксцесс выше нуля и асимметрии в направлении предела спецификации. Соответствие критерию является достаточным обоснованием для использования плана выборки по переменным или пределов нормальности, даже если другие тесты на нормальность указывают на то, что распределение данных не является нормальным.

Спецификация 047 – 27 мм (продолжение):



Process Capability of Spec 047 (EOA) - 27mm

Process Data

LSL

Target

USL

Sample Mean

Sample N

StDev (Within)

StDev (Overall)

LSL

USL

Within

Overall

Potential (Within) Capability

Cp

CPL

CPU

Cpk

Overall Capability

Pp

PPL

PPU

Ppk

Cpm

Observed Performance

Возможность технологического процесса спецификации 047 (ЭПО) - 27 мм

Данные по технологическому процессу

Нижний предел спецификации

Цель

Верхний предел спецификации

Средняя величина для образца

Количество образцов

Станд. откл. (диапазон)

Станд. откл. (общее)

Нижний предел спецификации

Верхний предел спецификации

В пределах

Всего

Потенциальная возможность (диапазон)

Индекс краткосрочной оценки способности процесса (Cp)

Нижний индекс воспроизводимости (CPL)

Скорректированный индекс краткосрочной возможности процесса по верхнему пределу допуска (CPU)

Скорректированный индекс краткосрочной способности процесса (Cpk)

Общее значение возможности

Индекс производительности процесса (Pp)

Индекс производительности процесса по нижнему пределу (PPL)

Индекс производительности процесса по верхнему пределу (PPU)

Индекс пригодности процесса (Ppk)

Индекс воспроизводимости (Cpm)

Наблюдаемые эксплуатационные

PPM < LSL
PPM > USL
PPM Total
Exp. Within Performance

Exp. Overall Performance

характеристики
PPM < НПС
PPM > ВПС
Итого PPM
Exp. Within Performance (ожидаемые
эксплуатационные характеристики (в
пределах))
Exp. Overall Performance (ожидаемые
эксплуатационные характеристики
(общие))

Skewness-Kurtosis Omnibus Normality Test

Data:	Summary Information	User input
3.2	Sample Size = 15	2 Enter the specification limit conditions:
3.8	Average = 3.66	1 = Two-sided spec limit
3.5	Standard Deviation = 0.491063	2 = Upper spec limit only
4.4	Skewness = 0.4663746	3 = Lower spec limit only
4.4	Kurtosis = -1.452435	
4.2		
3.3	Skewness-Kurtosis Omnibus Normality Test (Requires at least 15 Samples)	
3.3	Conclusion: Passes Normality Test for Upper Spec Limit condition	
3.3	Note: Failure allows one to state with at least 95% confidence level that data is not normally distributed.	
3.2		
4.3		
4.1		
3.4		
3.5		
3		
	Individual Skewness and Kurtosis Tests	
	Z-Skewness = 0.8395	p-value = 0.401 If testing that skewness is not zero
		0.201 If testing that skewness is greater than zero
		0.799 If testing that skewness is less than zero
	Z-Kurtosis = -1.8784	p-value = 0.060 If testing that kurtosis is not zero
		0.970 If testing that kurtosis is greater than zero
		0.030 If testing that kurtosis is less than zero
	Instructions	
	Enter the data in column B. A minimum of 15 values is required, and 15 to 50 values is recommended. Check that the sample size in the Summary Information section is correct. If the data is normally distributed, a skewness and kurtosis near zero is expected.	
	The Z-Skewness and Z-Kurtosis statistics follow the standard normal distribution. A value close to zero indicates normality. Values below -2 or above 2 indicate nonnormality. For each test, p-values are given depending on the form of the alternative hypothesis. A p-value below 0.05 indicates with 95% confidence, that the skewness or kurtosis differs from that for the normal distribution.	
	The separate tests for skewness and kurtosis are combined to create an omnibus test of whether the tails exceed those of the normal distribution. Of interest is a kurtosis greater than zero and a skewness in the direction of a specification limit. This means a positive skewness in the case of an upper spec limit, a negative skewness in the case of a lower spec limit and any skewness in the case of a 2-sided spec. Separate tests are provided for these 3 cases. Tests are performed at the 95% confidence level (p-value < 0.05).	
	Background	
	This worksheet is used to test whether variables sampling plans and normal tolerance intervals can be used. Both these procedures assume normality. However, not all departures from normality invalidate these two procedures. Of special importance is ensuring the tails of the data do not exceed those of the normal distribution. The Skewness-Kurtosis Omnibus Normality Test determines whether the tails exceed those of the normal distribution by testing for a kurtosis above zero and a skewness in the direction of a specification limit. Passing this test is sufficient justification for using a variables sampling plan or normal tolerance interval even if other normality tests indicate the data is not normally distributed.	

Skewness-Kurtosis Omnibus Normality Test

Тест на нормальность распределения с использованием коэффициентов асимметрии и эксцесса для условия двустороннего установленного предела
Данные:

Data:

Summary Information

Sample Size

Average

Standard Deviation

Skewness

Kurtosis

User input

Enter the specification limit conditions:

Краткая информация

Размер выборки

Среднее значение

Стандартное отклонение

Асимметрия

Эксцесс

Ввод данных пользователем

Введите предельные значения в

1 = Two-sided spec limit

2 = Upper spec limit only

3 = Lower spec limit only

Skewness-Kurtosis Omnibus Normality Test
(Requires at least 15 Samples)

Conclusion: Passes Normality Test for Lower Spec Limit condition

Note: Failure allows one to state with at least 95 % confidence level that data is not normally distributed.

Individual Skewness and Kurtosis Tests

Z-Skewness =

p-value =

If testing that skewness is not zero

If testing that skewness is greater than zero

If testing that skewness is less than zero

Z-Kurtosis =

If testing that kurtosis is not zero

If testing that kurtosis is greater than zero

If testing that kurtosis is less than zero

Instructions

Instructions

Enter the data in column B. A minimum of 15 values is required, and 15 to 50 values is recommended. Check that the sample size in the Summary Information section is correct. If the data is normally distributed, a skewness and kurtosis near zero is expected.

The Z-Skewness and Z-Kurtosis statistics follow the standard normal distribution. A value close to zero indicates normality. Values below -2 or above 2 indicate nonnormality. For each test, p-values are given depending on the form of the alternative hypothesis. A p-value below 0.05 indicates with 95 % confidence, that the

соответствии со спецификацией:

1 = двусторонний предел в соответствии со спецификацией

2 = только верхний предел в соответствии со спецификацией

3 = только нижний предел в соответствии со спецификацией

Тест на нормальность распределения с использованием коэффициентов асимметрии и эксцесса для условия двустороннего установленного предела (требует наличия данных не менее чем о 15 образцах)

Вывод: тест на нормальность для условия нижнего предела в соответствии со спецификацией пройден.

Примечание: в случае неудачи можно констатировать при уровне достоверности не менее 95 %, что распределение данных не является нормальным.

Отдельные тесты с использованием коэффициентов асимметрии и эксцесса

Z-асимметрия =

Значение p =

Если в результате испытания асимметрия не равна нулю

Если в результате испытания асимметрия больше нуля

Если в результате испытания асимметрия меньше нуля

Z-эксцесс =

Если в результате испытания эксцесс не равен нулю

Если в результате испытания эксцесс больше нуля

Если в результате испытания эксцесс меньше нуля

Инструкции

Инструкции

Введите данные в столбец B. Необходимо ввести не менее 15 значений, рекомендовано использовать от 15 до 50 значений. Проверьте, что в краткой информации указан правильный размер выборки. Если данные распределены нормально, показатели асимметрии и эксцесса должны быть близки к нулю.

Статистические данные по Z-асимметрии и Z-эксцессу соответствуют нормальности распределения. Значение близкое к нулю указывает на нормальность распределения. Значения ниже -2 и выше 2 указывают на то, что распределение данных не является нормальным. Для каждого теста указаны

skewness or kurtosis differs from that for the normal distribution.

значения p в зависимости от формы альтернативной гипотезы. P -значение ниже 0.05 при доверительном уровне 95 % указывает на то, что коэффициент асимметрии или эксцесса отличается от таковых при нормальности распределения.

The separate tests for skewness and kurtosis are combined to create an omnibus test of whether the tails exceed those of the normal distribution. Of interest is a kurtosis greater than zero and a skewness in the direction of a specification limit. This means a positive skewness in the case of an upper spec limit, a negative skewness in the case of a lower spec limit and any skewness in the case of a 2-sided spec. Separate tests are provided for these 3 cases. Tests are performed at the 95 % confidence level (p -value < 0.05).

Отдельные тесты на нормальность распределения коэффициентов асимметрии и эксцесса объединяются с целью создания универсального теста, чтобы выявить выпадения самых высоких значений за пределы нормальности распределения. Представляет интерес случай, когда эксцесс превышает ноль, а асимметрия лежит в пределах спецификации. То есть положительный коэффициент асимметрии в случае верхнего предела спецификации и отрицательный коэффициент асимметрии в случае нижнего предела спецификации, а также любой коэффициент асимметрии при двустороннем пределе спецификации. Для данных 3 случаев представлены отдельные испытания. Испытания выполняются при уровне достоверности 95 % (p -значение < 0,05).

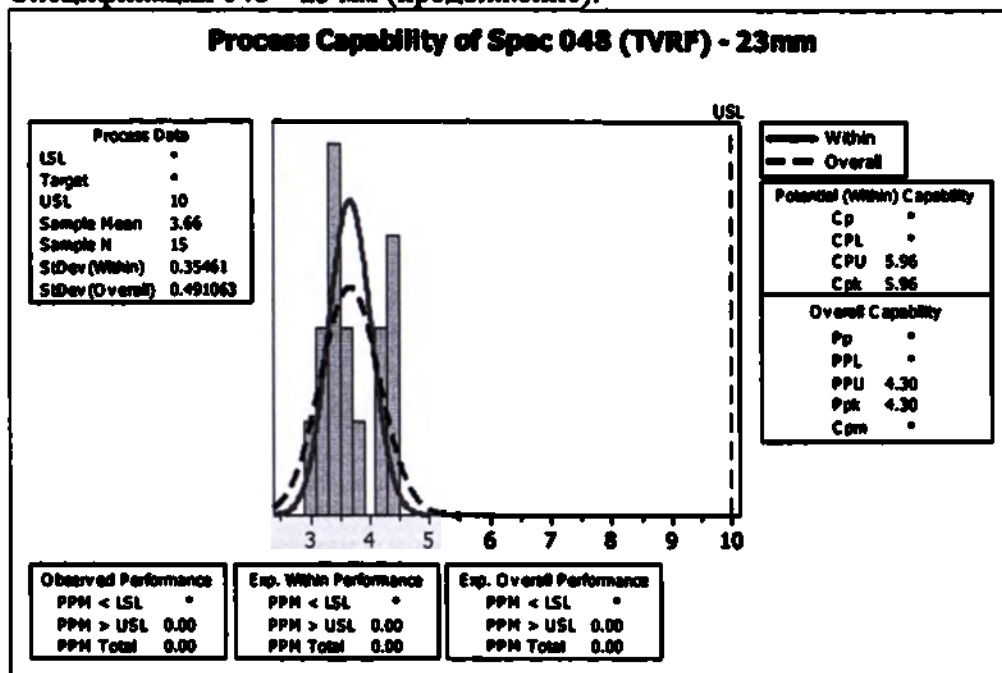
Background

This worksheet to use to test whether variables can be used. Both these procedures assume normality. However, not all departures from normality invalidate these two procedures. Of special importance is ensuring the tails of the distribution. The Skewness-Kurtosis Omnibus Normality Test determines whether the tails exceed those of the normal distribution by testing for a kurtosis above zero and a skewness in the direction of a specification limit. Passing this test is sufficient justification for using a variables sampling plan or normal tolerance interval even if other normality tests indicate the data is not normally distributed.

Вводная информация

Данный рабочий лист предназначен для проведения испытаний, если могут быть использованы планы выборки по переменным и пределы нормальности. Обе процедуры предполагают нормальность. Тем не менее, не все отклонения от нормальности делают эти процедуры недействительными. Особенно важно обеспечить, чтобы верхние значения данных не превышали верхних значений нормальности распределения. Тест на нормальность распределения с использованием коэффициентов асимметрии и эксцесса для условия двустороннего установленного предела определяет, превышают ли полученные верхние значения верхние значения нормальности распределения посредством проверки на эксцесс выше нуля и асимметрии в направлении предела спецификации. Соответствие критерию является достаточным обоснованием для использования плана выборки по переменным или пределов нормальности, даже если другие тесты на нормальность указывают на то, что распределение данных не является нормальным.

Спецификация 048 – 23 мм (продолжение):



Process Capability of Spec 048 (TVRF) - 23mm

Process Data

LSL

Target

USL

Sample Mean

Sample N

StDev (Within)

StDev (Overall)

LSL

USL

Within

Overall

Potential (Within) Capability

Cp

CPL

CPU

Cpk

Overall Capability

Pp

PPL

PPU

Ppk

Cpm

Observed Performance

Возможность технологического процесса спецификации 048 (ФЧКР) - 23 мм

Данные по технологическому процессу

Нижний предел спецификации

Цель

Верхний предел спецификации

Средняя величина для образца

Количество образцов

Станд. откл. (диапазон)

Станд. откл. (общее)

Нижний предел спецификации

Верхний предел спецификации

В пределах

Всего

Потенциальная возможность (диапазон)

Индекс краткосрочной оценки способности процесса (Cp)

Нижний индекс воспроизводимости (CPL)

Скорректированный индекс краткосрочной возможности процесса по верхнему пределу допуска (CPU)

Скорректированный индекс краткосрочной способности процесса (Cpk)

Общее значение возможности

Индекс производительности процесса (Pp)

Индекс производительности процесса по нижнему пределу (PPL)

Индекс производительности процесса по верхнему пределу (PPU)

Индекс пригодности процесса (Ppk)

Индекс воспроизводимости (Cpm)

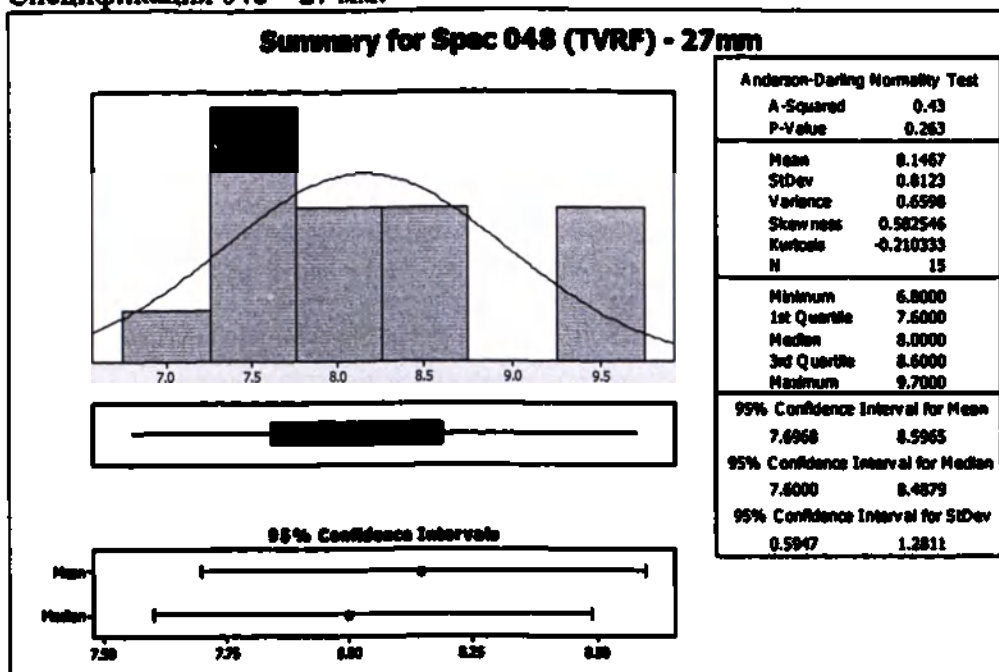
Наблюдаемые эксплуатационные характеристики

PPM < LSL
PPM > USL
PPM Total
Exp. Within Performance

Exp. Overall Performance

PPM < НПС
PPM > ВПС
Итого PPM
Exp. Within Performance (ожидаемые эксплуатационные характеристики (в пределах))
Exp. Overall Performance (ожидаемые эксплуатационные характеристики (общие))

Спецификация 048 – 27 мм:



Summary for Spec 048 (TVRF) - 27mm

Anderson-Darling Normality Test

A-Squared

P-Value

Mean

StDev

Variance

Skewness

Kurtosis

N

Minimum

1st Quartile

Median

3rd Quartile

Maximum

95 % Confidence Interval for Mean

95 % Confidence Interval for Median

95 % Confidence Interval for StDev

95 % Confidence Intervals

Mean

Median

Краткая информация по спецификации 048 (ФЧКР) - 27 мм

Критерий нормальности Андерсона-Дарлинга

A-квадратичный

P-значение

Среднее значение

Станд. откл.

Колесания

Асимметрия

Эксцесс

N

Минимум

1-й квартиль

Медиана

3-й квартиль

Максимальное значение

Доверительный интервал 95 % для среднего значения

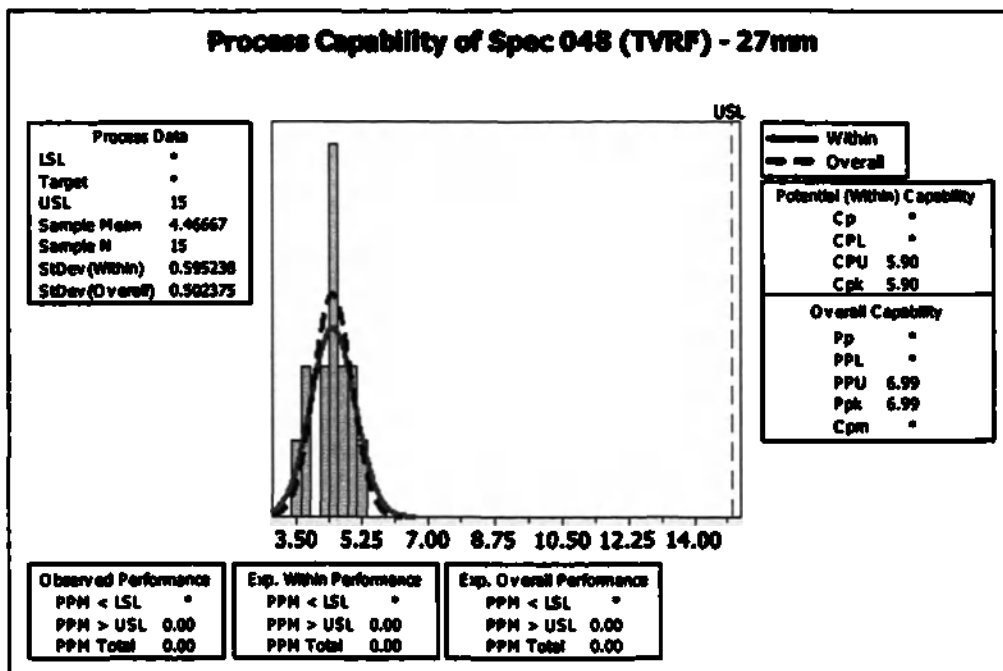
Доверительный интервал 95 % для медианы

Доверительный интервал 95 % для станд. откл.

Доверительные интервалы 95 %

Среднее значение

Медиана



Process Capability of Spec 048 (TVRF) - 27mm

Process Data

LSL

Target

USL

Sample Mean

Sample N

StDev (Within)

StDev (Overall)

LSL

USL

Within

Overall

Potential (Within) Capability

Cp

CPL

CPU

Cpk

Overall Capability

Pp

PPL

PPU

Ppk

Cpm

Observed Performance

PPM < LSL

Возможность технологического процесса
спецификации 048 (ФЧКР) - 27 мм

Данные по технологическому процессу

Нижний предел спецификации

Цель

Верхний предел спецификации

Средняя величина для образца

Количество образцов

Станд. откл. (диапазон)

Станд. откл. (общее)

Нижний предел спецификации

Верхний предел спецификации

В пределах

Всего

Потенциальная возможность (диапазон)

Индекс краткосрочной оценки способности
процесса (Cp)

Нижний индекс воспроизводимости (CPL)

Скорректированный индекс краткосрочной
возможности процесса по верхнему пределу
допуска (CPU)

Скорректированный индекс краткосрочной
способности процесса (Cpk)

Общее значение возможности

Индекс производительности процесса (Pp)

Индекс производительности процесса по
нижнему пределу (PPL)

Индекс производительности процесса по
верхнему пределу (PPU)

Индекс пригодности процесса (Ppk)

Индекс воспроизводимости (Cpm)

Наблюдаемые эксплуатационные
характеристики

PPM < НПС

PPM > USL

PPM Total

Exp. Within Performance

Exp. Overall Performance

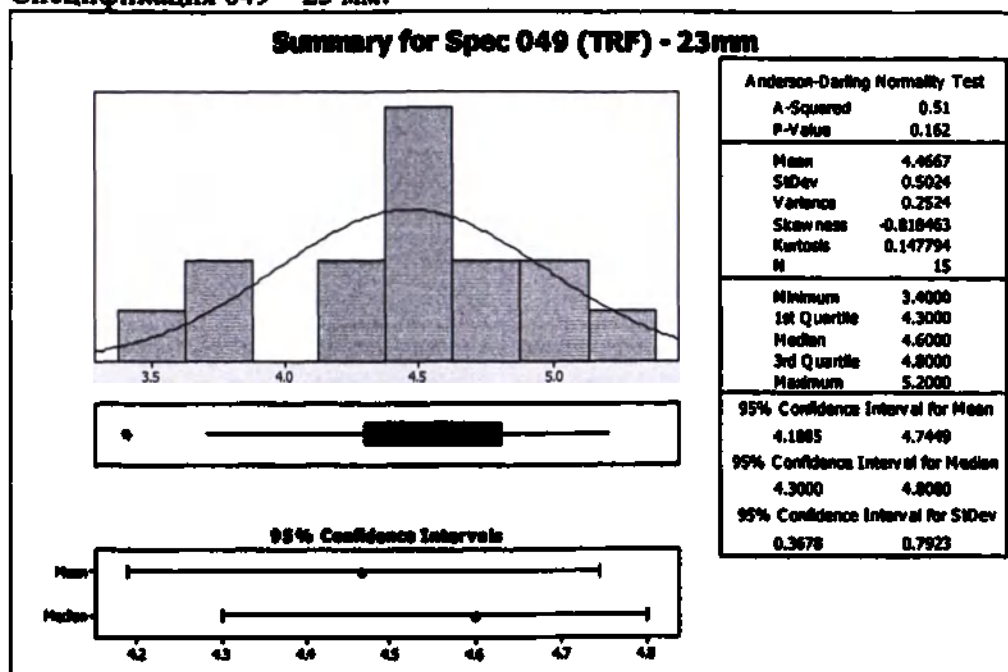
PPM > ВПС

Итого PPM

Exp. Within Performance (ожидаемые эксплуатационные характеристики (в пределах))

Exp. Overall Performance (ожидаемые эксплуатационные характеристики (общие))

Спецификация 049 – 23 мм:



Summary for Spec 049 (TRF) - 23mm

Anderson-Darling Normality Test

A-Squared

P-Value

Mean

StDev

Variance

Skewness

Kurtosis

N

Minimum

1st Quartile

Median

3rd Quartile

Maximum

95 % Confidence Interval for Mean

95 % Confidence Interval for Median

95 % Confidence Interval for StDev

95 % Confidence Intervals

Mean

Median

Краткая информация по спецификации 049 (ОФР) - 23 мм

Критерий нормальности Андерсона-Дарлинга

A-квадратичный

P-значение

Среднее значение

Станд. откл.

Колебания

Асимметрия

Эксцесс

N

Минимум

1-й квартиль

Медиана

3-й квартиль

Максимальное значение

Доверительный интервал 95 % для среднего значения

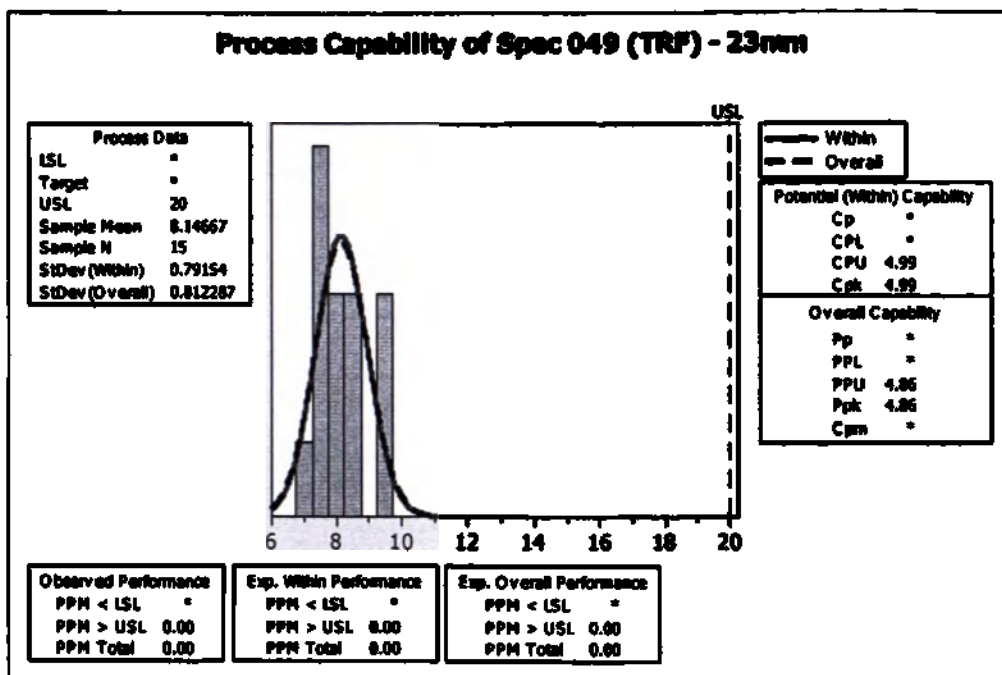
Доверительный интервал 95 % для медианы

Доверительный интервал 95 % для станд. откл.

Доверительные интервалы 95 %

Среднее значение

Медиана



Process Capability of Spec 049 (TRF) - 23mm

Process Data

LSL

Target

USL

Sample Mean

Sample N

StDev (Within)

StDev (Overall)

LSL

USL

Within

Overall

Potential (Within) Capability

Cp

CPL

CPU

Cpk

Overall Capability

Pp

PPL

PPU

Ppk

Cpm

Observed Performance

PPM < LSL

Возможность технологического процесса спецификации 049 (ОФР) - 23 мм

Данные по технологическому процессу

Нижний предел спецификации

Цель

Верхний предел спецификации

Средняя величина для образца

Количество образцов

Станд. откл. (диапазон)

Станд. откл. (общее)

Нижний предел спецификации

Верхний предел спецификации

В пределах

Всего

Потенциальная возможность (диапазон)

Индекс краткосрочной оценки способности процесса (Cp)

Нижний индекс воспроизводимости (CPL)

Скорректированный индекс краткосрочной возможности процесса по верхнему пределу допуска (CPU)

Скорректированный индекс краткосрочной способности процесса (Cpk)

Общее значение возможности

Индекс производительности процесса (Pp)

Индекс производительности процесса по нижнему пределу (PPL)

Индекс производительности процесса по верхнему пределу (PPU)

Индекс пригодности процесса (Ppk)

Индекс воспроизводимости (Cpm)

Наблюдаемые эксплуатационные характеристики

PPM < НПС

PPM > USL

PPM Total

Exp. Within Performance

Exp. Overall Performance

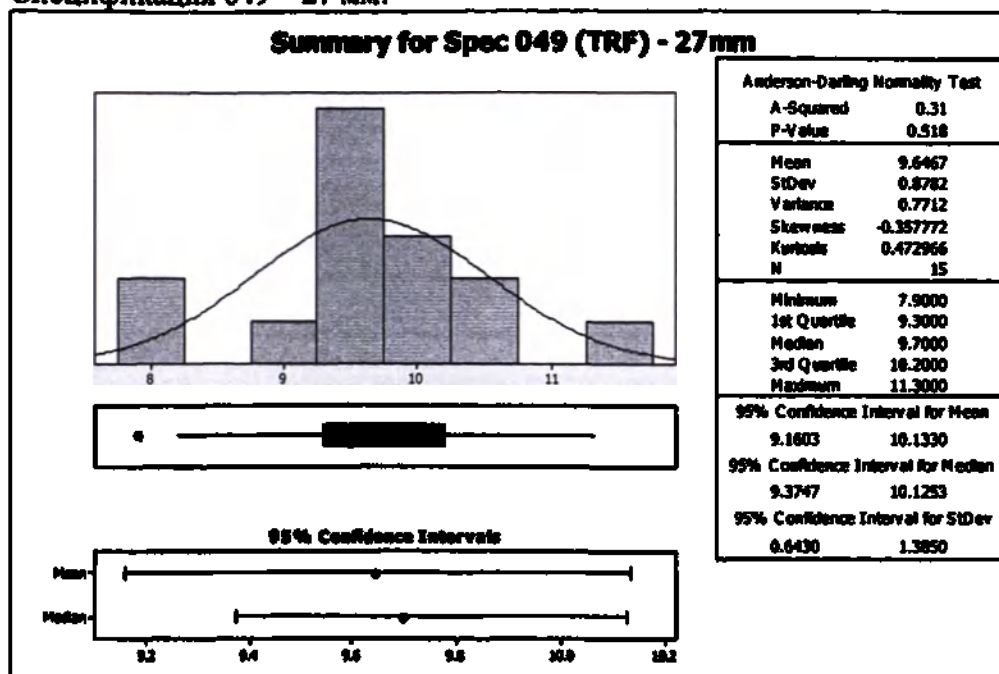
PPM > ВПС

Итого PPM

**Exp. Within Performance (ожидаемые
эксплуатационные характеристики (в
пределах))**

**Exp. Overall Performance (ожидаемые
эксплуатационные характеристики
(общие))**

Спецификация 049 – 27 мм:



Summary for Spec 049 (TRF) - 27mm

Anderson-Darling Normality Test

A-Squared

P-Value

Mean

StDev

Variance

Skewness

Kurtosis

N

Minimum

1st Quartile

Median

3rd Quartile

Maximum

95 % Confidence Interval for Mean

95 % Confidence Interval for Median

95 % Confidence Interval for StDev

95 % Confidence Intervals

Mean

Median

Краткая информация по спецификации 049 (ОФР) - 27 мм

Критерий нормальности Андерсона-Дарлинга

A-квадратичный

P-значение

Среднее значение

Станд. откл.

Колебания

Асимметрия

Экссесс

N

Минимум

1-й квартиль

Медиана

3-й квартиль

Максимальное значение

Доверительный интервал 95 % для среднего значения

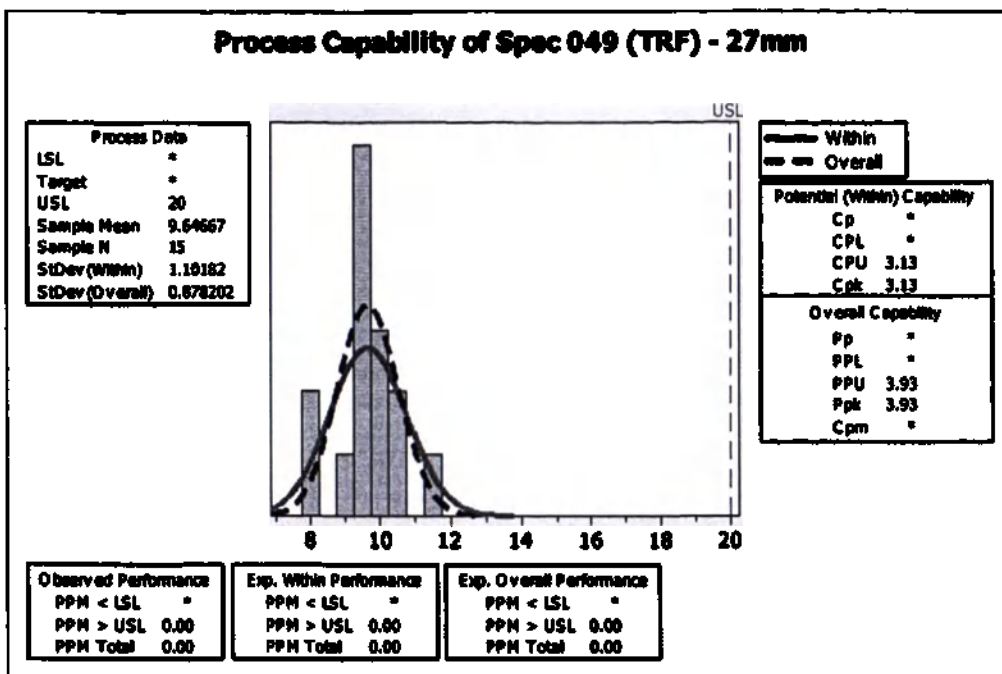
Доверительный интервал 95 % для медианы

Доверительный интервал 95 % для станд. откл.

Доверительные интервалы 95 %

Среднее значение

Медиана



Process Capability of Spec 049 (TRF) - 27mm

Process Data

LSL

Target

USL

Sample Mean

Sample N

StDev (Within)

StDev (Overall)

LSL

USL

Within

Overall

Potential (Within) Capability

Cp

CPL

CPU

Cpk

Overall Capability

Pp

PPL

PPU

Ppk

Cpm

Observed Performance

PPM < LSL

Возможность технологического процесса
спецификации 049 (ОФР) - 27 мм

Данные по технологическому процессу

Нижний предел спецификации

Цель

Верхний предел спецификации

Средняя величина для образца

Количество образцов

Станд. откл. (диапазон)

Станд. откл. (общее)

Нижний предел спецификации

Верхний предел спецификации

В пределах

Всего

Потенциальная возможность (диапазон)

Индекс краткосрочной оценки способности
процесса (Cp)

Нижний индекс воспроизводимости (CPL)

Скорректированный индекс краткосрочной
возможности процесса по верхнему пределу
допуска (CPU)

Скорректированный индекс краткосрочной
способности процесса (Cpk)

Общее значение возможности

Индекс производительности процесса (Pp)

Индекс производительности процесса по
нижнему пределу (PPL)

Индекс производительности процесса по
верхнему пределу (PPU)

Индекс пригодности процесса (Ppk)

Индекс воспроизводимости (Cpm)

Наблюдаемые эксплуатационные
характеристики

PPM < НПС

PPM > USL

PPM otal

Exp. Within Performance

Exp. Overall Performance

PPM > ВПС

Итого PPM

Exp. Within Performance (ожидаемые эксплуатационные характеристики (в пределах))

Exp. Overall Performance (ожидаемые эксплуатационные характеристики (общие))

[Перевод с английского языка на русский язык]

[На бланке компании «Бостон Сайентифик Корпорейшн»]

«Бостон Сайентифик Корпорейшн»
(Boston Scientific Corporation)
300 Бостон Сайентифик Уэй
Мальборо, Массачусетс 01752
(300 Boston Scientific Way
Marlborough, MA 01752)
Тел.: 508-683-4000
www.bostonscientific.com

Для предъявления по месту требования:

Для предоставления в компетентные органы здравоохранения Российской Федерации

Настоящим я подтверждаю, что содержание Выписки из технической документации на медицинское изделие «Система транскатетерного протезирования аортального клапана Lotus Edge Valve System в вариантах исполнения» является действительным и верным.

Компания «Бостон Сайентифик Корпорейшн», адрес: 300 Бостон Сайентифик Уэй, Мальборо, Массачусетс 01752, США, является официальным производителем изделия, указанного в Выписке из технической документации.

/подпись/

Подпись

Эрик Эллиотт

Менеджер II, отдел нормативно-правового регулирования
«Бостон Сайентифик Корпорейшн»

[Печать компании «Бостон Сайентифик»]

ШТАТ МИННЕСОТА)
) ТОЧНОЕ МЕСТО
ОКРУГ ХЕННЕПИН)

Подписано под присягой в моем присутствии сегодня, 19 марта 2020 г.

/подпись/

Дорис Э. Нойес, нотариус

[Штамп:

Дорис Э. Нойес
Нотариус

Штат Миннесота

Моя лицензия действительна до 31 января 2025 г.]

Перевела Козлова Дарья Владимировна

Российская Федерация
Город Москва

Третьего апреля две тысячи двадцатого года

Я, Иванова Раиса Ивановна, временно исполняющая обязанности нотариуса города Москвы Король Викторией Алексеевной, свидетельствую подлинность подписи переводчика Козловой Дарьи Владимировны.

Подпись сделана в моем присутствии.

Личность подписавшего документ установлена.

Зарегистрировано в реестре: №08/82-н/77-2020-2-979

Взыскано государственной пошлины (по тарифу): 100 руб. 00 коп.

Уплачено за оказание услуг правового и технического характера: 300 руб. 00 коп.



[Handwritten signature]

Р.И. Иванова

Проставлено, пронумеровано и скреплено печатью 210 лист(-а,-ов)

[Handwritten signature]

Р.И. Иванова



To be submitted to the Competent Health Authorities in Russian Federation

Boston Scientific Corporation, 300 Boston Scientific Way, Marlborough, MA 01752, USA
is the Legal manufacturer of the device mentioned in the Instruction for use.



 **DORIS E. NOYES**
NOTARY PUBLIC
MINNESOTA
My Commission Expires Jan. 31, 2025

Boston Scientific

ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

**Клапан аортальный транскатетерный Lotus Edge Valve System,
предустановленный на систему доставки**

Нижеприведенная инструкция по применению составлена для предоставления информации в целях государственной регистрации медицинского изделия «Система транскатетерного протезирования аортального клапана Lotus Edge Valve System». Дата составления документа – февраль 2020 г.

Клапан аортальный транскатетерный Lotus Edge Valve System, предустановленный на систему доставки

Протез транскатетерного аортального клапана, предварительно устанавливаемый в системе доставки

Только по предписанию врача

Внимание: в соответствии с федеральным законодательством США продажа данного изделия разрешена только врачам или по их предписанию.

1.0 ПРЕДОСТЕРЕЖЕНИЕ

Содержимое поставляется СТЕРИЛЬНЫМ после обработки излучением. Клапанная часть изделия стерилизуется с помощью химического раствора. Не использовать, если индикатор температуры не загорается ЗЕЛЕНЫМ каждые 4 секунды в окне АКТИВНОГО индикатора. Не используйте при повреждении стерильного барьера или нарушении целостности стерилизационной емкости. При обнаружении повреждений необходимо связаться с представителем компании «Бостон Сайентифик».

Только для однократного применения. Не использовать, не обрабатывать и не стерилизовать повторно. Повторные эксплуатация, обработка или стерилизация могут нарушить конструктивную целостность изделия и (или) могут привести к выведению изделия из строя, что, в свою очередь, может нанести ущерб здоровью пациента, привести к болезни или смерти. Повторные эксплуатация, обработка или стерилизация могут также создать риск загрязнения изделия и (или) привести к инфицированию пациента или перекрестной инфекции, в частности, помимо прочего, к передаче инфекционного(-ых) заболевания(-й) от одного пациента другому. Загрязнение изделия может привести к нанесению вреда здоровью, болезни или смерти пациента.

После использования необходимо утилизировать изделие и упаковку в соответствии нормами учреждения здравоохранения, администрации и (или) органов местного самоуправления.

2.0 ОПИСАНИЕ ИЗДЕЛИЯ

Клапан аортальный транскатетерный Lotus Edge Valve System, предустановленный на систему доставки, состоит из каркасного биопротеза аортального клапана и системы доставки для введения и доставки протеза клапана.

Клапан представляет собой изделие, предназначенное для вживления, а система доставки представляет собой изделие однократного применения. Клапан аортальный транскатетерный Lotus Edge Valve System, предустановленный на систему доставки, предназначен для ретроградной доставки по проводнику повышенной жесткости 0,035 дюйма (0,89 мм).

Клапан состоит из фиксированных в глутаральдегиде (или структурированных) нежизнеспособных створок биологического протеза клапана из бычьего перикарда, уретанового наружного уплотнения на основе поликарбоната, предназначенного для минимизации паравальвулярной регургитации, и плетеного нитинолового каркаса с запирающими механизмами для стабилизации клапана in vivo. Во время доставки плетеная структура укорачивается в продольном направлении и расширяется в радиальном направлении, а затем блокируется в таком положении. Фиксирующие

компоненты содержат танталовые (рентгеноконтрастные) маркеры для визуализации процедуры фиксации при рентгеноскопии.

Система доставки состоит из контроллера и катетера. Контроллер содержит два средства управления, используемые для раскрытия клапана: ручку управления и кольцо отсоединения. Ручка управления представляет собой защитное/блокировочное средство управления на проксимальном конце контроллера и основным средством управления, используемым для раскрытия клапана. Второе средство управления, кольцо отсоединения, отделяет раскрытый клапан после подтверждения оператором правильности установки имплантата. Контроллер также содержит защитный кожух, предотвращающий неправильное срабатывание кольца отсоединения.

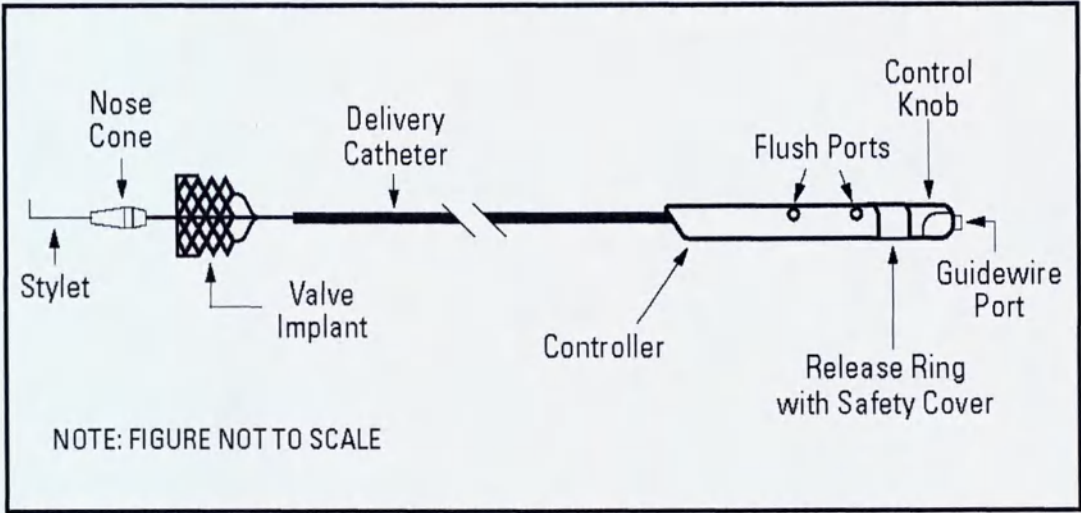
Клапан предварительно устанавливается в систему доставки. Клапан и дистальный конец системы доставки устанавливаются в стерилизационную емкость, заполненную глутаральдегидом.

Стилет, поставляемый в комплекте с клапаном аортальным транскатетерным Lotus Edge Valve System, предустановленным на систему доставки, используется при подготовке изделия. Размеры клапана аортального транскатетерного Lotus Edge Valve System, предустановленного на систему доставки, указаны в **Таблице I**.

Клапан аортальный транскатетерный Lotus Edge Valve System, предустановленный на систему доставки, может использоваться через трансфеморальный или трансаортальный доступ.

Клапан предназначен для имплантации в диапазоне размеров фиброзного кольца, сравнимом с измерениями в ходе диагностической визуализации, приведенными в **Таблице II**.

Изделие соответствует требованиям к пределам содержания пирогенов.



Nose Cone
Delivery Catheter
Flush Ports
Control Knob
Styler
Valve Implant
Controller
Guide wire Port
Release Ring with Safety Cover
NOTE: FIGURE NOT TO SCALE

Передний конус
Катетер системы доставки
Промывочные порты
Ручка управления
Стилет
Протез клапана
Контроллер
Порт проводника
Кольцо отсоединения с защитным кожухом
ПРИМЕЧАНИЕ: РИСУНОК НЕ В МАСШТАБЕ

Рисунок I. Клапан аортальный транскатетерный Lotus Edge Valve System, предустановленный на систему доставки

2.1 Информация для пользователя

Клапан аортальный транскатетерный Lotus Edge Valve System, предустановленный на систему доставки, используется только врачами, прошедшими предусмотренное компанией «Бостон Сайентифик» обучение по имплантации изделия. Методы лечения пациентов должны определяться после консультации с группой кардиологов.

2.2 Содержимое

Один (1) клапан аортальный транскатетерный Lotus Edge Valve System, предустановленный на систему доставки.

Один (1) стилет.

2.3 Материал животного происхождения

Нежизнеспособные створки биологического протеза клапана из бычьего перикарда.

Таблица I. Размерные данные клапана аортального транскатетерного Lotus Edge Valve System, предустановленного на систему доставки

Клапан		Катетер системы доставки	
Размер	Высота каркаса	Наружный диаметр	Номинальная длина
23 мм	19 мм	7,2 мм	114 см
25 мм			
27 мм		7,4 мм	115 см

Таблица II. Анатомическая информация клапана аортального транскатетерного Lotus Edge Valve System, предустановленного на систему доставки

		Трансфеморальный доступ	Трансаортальный доступ
Клапан	Аортальное кольцо	Диаметр бедренной артерии	Восходящая аорта
Размер	Диаметр	С комплектом интродьюсера Lotus™	Расстояние от места доступа к базисной плоскости
23 мм	≥ 20 мм и ≤ 23 мм	≥ 6,5 мм	≥ 6,0 см
25 мм	≥ 23 мм и ≤ 25 мм		
27 мм	≥ 25 мм и ≤ 27 мм		

Доступные способы визуализации дают представление об анатомии аортального клапанного комплекса и должны дополнительно использоваться для выбора правильного размера клапана. В зависимости от полученной информации размеры клапанов могут незначительно отличаться от приведенных в таблице выше.

3.0 ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Клапан аортальный транскатетерный Lotus Edge Valve System, предустановленный на систему доставки, предназначен для улучшения функционирования аортального клапана у пациентов с симптоматическим тяжелым кальцинированным аортальным стенозом (при площади аортального клапана [ПАК] < 1,0 см² или индексе < 0,6 см²/м²), если стандартное хирургическое протезирование клапана сопряжено с высоким риском.

4.0 ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- Некальцинированное фиброзное кольцо аорты.
- Активная системная инфекция, сепсис или эндокардит.
- Диагностированная повышенная чувствительность к контрастным веществам, которая не может быть устранена медикаментозной подготовкой к операции, или диагностированная повышенная чувствительность к аспирину, тиенопиридинам, гепарину, никелю, титану, танталу, бычьим материалам или полиуретанам.
- Повышенная артериальная извитость или кальцификация, которые могут помешать безопасному введению интродьюсера.

5.0 ПРЕДОСТЕРЕЖЕНИЯ

- Имплантацию клапана допускается выполнять только в учреждении с возможностью проведения операции на открытом сердце.
- Не пытайтесь имплантировать клапан пациенту, размер фиброзного кольца которого не соответствует данным **Таблицы II**. Несоответствие размера протеза анатомии пациента, миграция клапана или эмболизация могут привести к тяжелым осложнениям, необходимости дополнительных процедур или летальному исходу.
- Створки клапана необходимо постоянно смачивать и их запрещено подвергать воздействию любых растворов, за исключением раствора, в котором они поставляются, и стерильного физиологического раствора для промывки.
- Не выполняйте более одного цикла повторного введения в интродьюсер, так как это может привести к ухудшению гемодинамических показателей и (или) сокращению срока службы клапана.
- Во время процедуры не следует прилагать чрезмерное усилие при вращении ручки управления или кольца для отсоединения, так как это может привести к повреждению системы доставки.
- После отсоединения клапана не пытайтесь изменить его положение или извлечь имплантат с помощью системы доставки, так как это может негативно сказаться на гемодинамических показателях клапана и (или) привести к травмированию сосуда или миокарда.

6.0 МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ

6.1 Общие меры предосторожности

- Имплантация устройства осуществляется только врачами, прошедшими обучение работе с клапаном аортальным транскатетерным Lotus Edge Valve System, предустановленным на систему доставки.
- Стерильную упаковку клапана аортального транскатетерного Lotus Edge Valve System, предустановленного на систему доставки, необходимо осмотреть перед использованием. В случае нарушения целостности или стерильности упаковки изделие нельзя использовать.
- Используйте изделие только в том случае, если ЗЕЛЕНАЯ лампочка в окне АКТИВНОГО индикатора на индикаторе температуры, расположенном на лицевой стороне коробки, загорается каждые 4 секунды.
- Процедура промывания важна для удаления избытков глутаральдегида перед имплантацией клапана. Воздействие глутаральдегида при работе с емкостью для хранения клапана может вызвать раздражение кожи, глаз, носа и горла. Избегайте длительного или повторного воздействия паров. Обеспечьте соответствующую вентиляцию. При попадании на кожу немедленно промойте пораженный участок водой (минимум 15 минут). В случае попадания в глаза промывайте водой минимум 15 минут и немедленно обратитесь к врачу.
- Подготовьте изделие, следуя инструкциям («Подготовка изделия»), изложенным в разделе «ИНСТРУКЦИИ ПО ЭКСПЛУАТАЦИИ».
- Назначьте перипроцедуральную, антиагрегантную и (или) антикоагулянтную терапию по усмотрению врача в соответствии с местными стандартами медицинской помощи.

6.2 Меры предосторожности при имплантации

- Выполните баллонную аортальную вальвулопластику (БАВ) баллоном соответствующего размера перед доставкой клапана в аортальное кольцо по усмотрению врача, осуществляющего имплантацию.
- Частичное повторное введение в интродьюсер (и последующее выведение из интродьюсера) может выполняться неограниченное количество раз на любом этапе процедуры до выпуска клапана. Клапан можно полностью повторно ввести в интродьюсер (после нанесения маркеров) один раз на любом этапе процедуры до

выпуска клапана. При необходимости второго полного введения в интродьюсер замените изделие.

6.2.1 Для трансаортального доступа:

- В ходе процедуры необходимо обеспечить нахождение интродьюсера на расстоянии 1–2 см ниже разреза аорты.
- При необходимости репозиции обеспечить нахождение кончика катетера дистальнее кончика интродьюсера.

6.3 Постимплантационные меры предосторожности

- Соблюдайте осторожность при удалении системы доставки. Установите передний конус в наконечник катетера перед извлечением через интродьюсер.

7.0 ВОЗМОЖНЫЕ ПОБОЧНЫЕ ЯВЛЕНИЯ

Нежелательные явления (в алфавитном порядке), потенциально связанные с транскатетерной имплантацией аортального клапана (включая стандартную катетеризацию сердца, БАВ и использование анестезии), а также дополнительные риски, связанные с использованием клапана аортального транскатетерного Lotus Edge Valve System, предустановленного на систему доставки, перечислены ниже.

- Нетипичные лабораторные показатели (включая анемию, электролиты, гемолиз и (или) гемолитическую анемию)
- Осложнения в месте доступа (в том числе артериовенозная (АВ) фистула, гематома или лимфатические проблемы)
- Аллергическая реакция (в том числе на медикаменты, анестезию, контрастные вещества или материалы для изделий, включая никель, титан, тантал, материалы из бычьей ткани или полиуретаны)
- Стенокардия
- Аритмия или новая травма проводящей системы (включая необходимость установки электрокардиостимулятора)
- Кровотечение или кровоизлияние (в результате которых возможно потребуется переливание или дополнительные процедуры)
- Остановка сердца
- Сердечная недостаточность / низкий сердечный выброс
- Острое нарушение мозгового кровообращения, инсульт, транзиторная ишемическая атака или инфаркт мозга, включая бессимптомные нейровизуальные данные
- Коронарная обструкция
- Летальный исход
- Смещение, миграция или эмболизация изделия
- Эмболы (пузырьки воздуха, кусочки ткани, тромб или частички материала изделия)
- Эндокардит
- Лихорадка или воспаление
- Сердечная недостаточность
- Нестабильность гемодинамики или шок
- Гипертония/гипотония
- Инфекция (местная и (или) общая)
- Недостаточность митрального клапана
- Инфаркт миокарда
- Повреждение миокарда или клапана (включая перфорацию или разрыв)
- Повреждение нерва или неврологические расстройства (включая энцефалопатию)
- Боль
- Перикардальный выпот или тампонада
- Периферическая ишемия или инфаркт

- Стойкая нетрудоспособность
- Плевральный выпот
- Отек легких
- Почечная недостаточность или отказ почек
- Дыхательная недостаточность или отказ почек
- Рестеноз (включая образование паннуса)
- Дисфункция, повреждение или недостаточность клапана
- Тромбоз клапана или изделия
- Клапанный стеноз или регургитация (центральная или приклапанная)
- Повреждение сосуда (спазм, травма, рассечение, перфорация, разрыв, псевдоаневризма или артериовенозный свищ)

В результате этих нежелательных явлений пациенту может потребоваться медицинское, чрескожное или хирургическое вмешательство, включая повторную операцию и замену клапана. Эти явления могут привести к фатальным результатам.

8.0 ИНФОРМАЦИЯ О БЕЗОПАСНОСТИ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ (МРТ)



Совместимо с МРТ

Внеклинические испытания показали, что клапан Lotus Edge является МРТ-совместимым (не представляет известных опасностей при определенных условиях). Пациента с этим изделием можно без риска сканировать в МРТ-системе, соблюдая следующие условия:

- Статическое магнитное поле 1,5 Тесла и 3,0 Тесла.
- Максимальный пространственный градиент магнитного поля составляет 9900 Гаусс/см (99 Т/м) или менее (статическое поле).
- Теоретически оцененный при использовании МРТ-системы максимальный усредненный для всего тела удельный коэффициент поглощения не более 2 Вт/кг (нормальный рабочий режим).

В условиях сканирования, определенных выше, ожидается, что клапан Lotus Edge будет производить максимальное повышение температуры менее чем:

1,5 °C (1,5 Тесла) — повышение температуры, связанное с РЧ, с повышением фоновой температуры примерно на 1,1 °C (1,5 Тесла) после 15 минут непрерывного сканирования.

1,0 °C (3 Тесла) — повышение температуры, связанное с РЧ, с повышением фоновой температуры примерно на 0,7 °C (3 Тесла) после 15 минут непрерывного сканирования.

Проверка условий сканирования проводилась в условиях статической жидкости, не имитирующих пульсирующий кровоток.

В доклинических испытаниях крупнейшее искажение изображения, вызванное изделием, примыкает на 10,4 мм к каркасу клапана Lotus Edge при сканировании с последовательностью импульсов градиент-эхо и МР-системой мощностью 3 Тесла. Тестирование искажений проводилось с использованием последовательностей МРТ, рекомендованных в ASTM F2119-07.

9.0 ФОРМА ПОСТАВКИ

Клапан аортальный транскатетерный Lotus Edge Valve System, предустановленный на систему доставки, поставляется стерильной и предназначена только для одноразового использования. Клапан аортальный транскатетерный Lotus Edge Valve System, предустановленный на систему доставки, стерилизуется путем облучения. Биологический клапан изделия стерилизуется и фиксируется с помощью химического раствора.

Индикатор температуры находится на лицевой стороне коробки с изделием и должно загораться **ЗЕЛЕНЫМ** в окне **АКТИВНОГО** индикатора каждые 4 секунды. В противном случае не используйте изделие, так как оно может повлиять на гемодинамические

показатели клапана. Индикатор температуры утилизируется в соответствии с местными/региональными требованиями к электронному оборудованию.
Запрещается использовать, если индикатор температуры не загорается **ЗЕЛЕНЫМ** каждые 4 секунды в окне **АКТИВНОГО** индикатора.
Запрещается использовать, если упаковка вскрыта или повреждена.
Запрещается использовать, если маркировка неполная или неразборчивая.

9.1 Обращение и хранение

Хранить при температуре 25 °C (77 °F); допустимый диапазон температур от 15 до 30 °C (59–86 °F). Условия транспортировки изделия: от 2 до 40 °C (35,6–104 °F). Используйте изделия до даты истечения срока годности, указанной на этикетке упаковки.

10.0 ИНСТРУКЦИИ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

10.1 Выбор изделия

Выбор клапана основывается на инструкции по определению размеров в **Таблице I** и **Таблице II**.

Таблица III. Необходимый материал (не входит в поставку клапана аортального транскатетерного Lotus Edge Valve System, предустановленного на систему доставки)

Изделие	Количество
Изделия и принадлежности, необходимые для вальвулопластики (баллоны, проводник, интродьюсер, устройство для раздувания)	По 1 шт.
Интродьюсер Для трансфemorального доступа: Набор интродьюсера Lotus — Большой Для трансаортального доступа: Интродьюсер минимум 22 F (≥ 7,33 мм)	1
Проводник Проводник Safari ² или проводник высокой прочности 0,035 дюйма (0,89 мм) длиной минимум 275 см	1
Промывная чаша объемом 1,0 л или более	2
Чаша 500 мл	2
Контейнер для химических отходов объемом 2,0 л или более	1
1,0 л 0,9% стерильного физиологического раствора	3
Шприц 30 мл	2
Мешок для отходов	1
Таймер	1

10.2 Извлечение из упаковки

1. Индикатор температуры находится на лицевой стороне коробки с изделием и должно загораться **ЗЕЛЕНЫМ** в окне **АКТИВНОГО** индикатора каждые 4 секунды.

Примечание: использовать изделие, только если **ЗЕЛЕНЫЙ** индикатор в **АКТИВНОМ** окне на индикаторе температуры загорается каждые 4 секунды. Запрещается использовать при отсутствии зеленого света или если на панелях **HI** или **LO** загорается красный свет. Заменить изделие.

2. Извлечь изделие из коробки. Проверить пакет на предмет повреждения или признаков течи.

Примечание: не использовать изделие при наличии признаков повреждения или утечки. Заменить изделие.

3. Открыть пакет (с шевронным швом (^) на конце) и перенести лоток с изделием на стерильное поле. Проверить на предмет повреждения или течи.

Примечание: не использовать изделие при наличии признаков повреждения или утечки. Заменить изделие.

4. Для снятия крышки лотка с основания лотка удерживать основание в местах, помеченных как «ДЕРЖАТЬ», и отделить крышку лотка, поднимая ее с мест, помеченных как «ПОДНЯТЬ».
5. Снять стилет и установить его на вторую промывочную чашу.

10.3 Подготовка изделия

Примечание: подготовка изделия осуществляется только лицами, прошедшими соответствующее обучение работе с клапаном аортальным транскатетерным Lotus Edge Valve System, предустановленным на систему доставки.

1. Слить глутаральдегид из стерилизационной емкости в контейнер для отходов.
2. Присоединить стерильный шприц, заполненный как минимум 15 мл стерильного физиологического раствора к порту проводника и смыть глутаральдегид из системы. Повторить то же с проксимальным портом для промывания.
3. Снять со стерилизационной емкости белый колпачок, удерживая белый колпачок и вращая емкость по часовой стрелке. Снять клапан с емкости. Открутить маленький колпачок и протолкнуть его и мелкие компоненты обратно по катетеру. Увлажнить внутреннюю часть белого колпачка физиологическим раствором для облегчения скольжения компонентов.
4. Проверить клапан и систему доставки на наличие повреждений. Обеспечить увлажнение створок. Не использовать при обнаружении повреждения. Заменить изделие.
5. Повернуть ручку управления против часовой стрелки и убедиться в том, что клапан закрыт. Закрытие осуществляется до появления или ощущения звука «щелчка». Продолжать вращение до упора.
6. Открыть клапан, повернув ручку управления по часовой стрелке. Открытие осуществляется появления или ощущения звука «щелчка». Продолжать вращение до тех пор, пока дистальный порт для промывания не начнет движение.
7. Погрузить клапан в промывочную чашу, заполненную как минимум 500 мл стерильного физиологического раствора. Удерживать дистальный конец катетера и перемешивать клапан в чаше для промывания стерильным физиологическим раствором в течение не менее шестидесяти (60) секунд. Оставить клапан погруженным.
8. Повторить промывание стерильным физиологическим раствором. Оставить клапан погруженным в стерильный физиологический раствор.
9. После второй промывки аккуратно вставить защитный стилет через просвет в переднем конусе и повторно погрузить клапан.
10. Промыть погруженный клапан без погружения катетера как минимум 15 мл стерильного физиологического раствора через дистальный и проксимальный порты для промывания.
11. Промыть погруженные клапан и кончик катетера как минимум 15 мл стерильного физиологического раствора через дистальный и проксимальный порты для промывания. Осторожно встряхнуть клапан в стерильном физиологическом растворе, пока пузырьки на створках не исчезнут.
12. Заключить клапан в погруженном состоянии в интродьюсер, повернув ручку управления по часовой стрелке, одновременно обжимая клапан в соответствии с инструкцией по подготовке изделия, чтобы обеспечить плавный переход в катетер.

ПРИМЕЧАНИЕ: не заключать клапан в интродьюсер рядом с адаптивным швом, пока проводник не пройдет через кольцо.

13. Установить передний конус соответствующим образом. Осторожно удалить стилет и промыть просвет проводника минимум 30 мл стерильного физиологического раствора, пока не исчезнут пузырьки воздуха. Осторожно снять оба колпачка стерилизационной емкости с катетера.

10.4 Имплантация

Внимание: имплантация изделия осуществляется только врачами, прошедшими

соответствующее обучение работе с клапаном аортальным транскатетерным Lotus Edge Valve System, предустановленным на систему доставки.

1. Ввести интродьюсер в канал доступа согласно инструкциям по эксплуатации изделия.

2. Если врач, осуществляющий имплантацию, решает выполнить БАВ, его следует выполнить на собственном аортальном клапане согласно стандартным техникам, используя баллон соответствующего размера для обеспечения полного расширения искусственного клапана.

ПРИМЕЧАНИЕ: перед выполнением БАВ убедиться в том, что изделие подготовлено в соответствии с инструкциями по подготовке изделия.

3. Загрузить катетер системы доставки в проводник повышенной жесткости 0,035 дюйма (0,89 мм), сохраняя правильное положение проводника, через собственный клапан, а также в желудочек.

ПРИМЕЧАНИЕ: проводник следует контролировать в ходе всей процедуры, чтобы предотвратить повреждение сосудов или желудочков.

4. Ввести систему доставки по проводнику. Перед продолжением убедиться, что передний конус установлен.

5. Ввести систему доставки через интродьюсер. Во время введения активизировать гидрофильное покрытие на наружном катетере с помощью стерильного физиологического раствора.

6. С помощью рентгеноскопии ввести систему в нисходящую аорту и вокруг дуги аорты. Во время введения убедиться в том, что центральный маркер направлен к большой кривизне. Для обеспечения лучшей визуализации использовать ортогональный вид. Осторожно проводить через кольцо аортального клапана.

ПРИМЕЧАНИЕ: риск травмы сосудов в ходе отслеживания может быть уменьшен путем сохранения положения маркера в направлении большей кривизны при прохождении через дугу аорты.

ПРИМЕЧАНИЕ: если в ходе отслеживания катетер загибается, клапан и систему доставки необходимо снять и заменить.

7. Открыть клапан, повернув ручку управления против часовой стрелки. Установить клапан в заданное место.

ПРИМЕЧАНИЕ: как правило, готовый имплантат имеет оплетку приблизительно на расстоянии 4 мм ниже уровня кольца.

8. Приостановить процедуру и убедиться под рентгеноскопическим наблюдением в том, что клапан закрыт (т. е. нет зазора между зажимом и маркерами на всех трех запорных механизмах). Продолжить поворот ручки управления против часовой стрелки до упора, пока не будет слышен звук щелчка.

ПРИМЕЧАНИЕ: необходимо оценить вращательное выравнивание верхней части штифта и зажима до блокировки, а также равномерное закрытие зазора во время блокировки. Невыполнение надлежащей оценки может привести к процедурным осложнениям.

ПРИМЕЧАНИЕ: для подтверждения блокировки необходим ортогональный вид. Невыполнение надлежащей оценки может привести к разворачиванию незаблокированного клапана.

ПРИМЕЧАНИЕ: если щелчок слышен до визуального подтверждения блокировки клапана, необходимо поворачивать ручку управления по часовой стрелке, пока не будет слышен другой щелчок. Затем попытаться медленно заблокировать его снова.

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ: если клапан нельзя заблокировать или разблокировать, необходимо попытаться повторно ввести его в интродьюсер, поворачивая синюю ручку управления по часовой стрелке для снятия клапана и системы доставки. Если клапан не может быть повторно введен в интродьюсер, необходимо рассмотреть возможность

хирургического вмешательства.

9. Оценить коронарный кровоток, расположение, функцию и размер клапана. Если необходимо репозиционирование, повернуть ручку управления по часовой стрелке для разблокировки, а затем поворачивать до тех пор, пока клапан не будет частично или полностью покрыт интродьюсером, чтобы можно было осуществить репозиционирование. После репозиционирования полностью переместить клапан, поворачивая ручку управления против часовой стрелки до блокировки, щелчка и до упора.

ПРИМЕЧАНИЕ: при необходимости смещения выше выполнить частичное повторное введение в интродьюсер. При необходимости смещения ниже может потребоваться полное повторное введение в интродьюсер (рядом с маркерами).

ПРИМЕЧАНИЕ: частичное повторное введение в интродьюсер (и последующее выведение из интродьюсера) может выполняться неограниченное количество раз на любом этапе процедуры до выпуска клапана. Клапан можно полностью повторно ввести в интродьюсер (после нанесения маркеров) один раз на любом этапе процедуры до выпуска клапана. Заменить изделие при необходимости второго полного введения в интродьюсер.

ПРИМЕЧАНИЕ: если существует обеспокоенность по поводу недостаточного размера клапана, можно выполнить испытание на усилие для оценки фиксации.

ПРИМЕЧАНИЕ: в случаях сильного пережима необходимо оценить гемодинамику клапана, рассмотреть возможность репозиционирования или уменьшения размера.

10. Перед выпуском необходимо подтвердить положение и функционирование клапана.

11. Для выпуска клапана открыть защитный кожух. Медленно вращать кольцо отсоединения до тех пор, пока первые черточки (знак паузы) на контроллере не будут совмещены с кольцом для отсоединения. Необходимо приостановиться и подтвердить, что клапан заблокирован и функционирует правильно.

ПРИМЕЧАНИЕ: это последний шаг, на котором можно снять клапан.

12. По завершении конечной оценки клапана необходимо продолжать вращение кольца отсоединения в том же направлении (по часовой стрелке) и обратить внимание на 3 штыря, отсоединяющихся от клапана.

13. Продолжать вращение до упора, обеспечив выравнивание второго ряда черточек на контроллере с кольцом отсоединения (т. е. муфты сняты с каркаса клапана). Слегка потянуть катетер для отсоединения защитных средств от клапана.

ПРИМЕЧАНИЕ: если повторное введение в интродьюсер осуществляется до отсоединения защитных средств, может произойти эмболизация клапана.

14. Для повторного введения системы доставки в интродьюсер необходимо вращать ручку управления по часовой стрелке. Вывести систему доставки в восходящий отдел аорты. Продолжать вращение ручки управления по часовой стрелке, чтобы установить передний конус в кончик катетера, а затем осторожно извлечь систему доставки из тела через интродьюсер.

ПРИМЕЧАНИЕ: установить передний конус правильно для обеспечения плавного извлечения.

11.0 КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

11.1 Рандомизированные контролируемые исследования (РКИ) REPRISE III

Основная цель:

Основная цель РКИ REPRISE III состояла в том, чтобы оценить безопасность и эффективность системы клапана Lotus для транскатетерного протезирования аортального клапана (ТПАК) у симптоматических пациентов с кальцинированным тяжелым врожденным аортальным стенозом, для которых характерен крайне высокий или высокий риск замены клапана хирургическим путем.

Проект:

Клиническое исследование REPRISE III представляет собой проспективное многоцентровое рандомизированное (2:1) контролируемое исследование, предназначенное для оценки безопасности и эффективности системы клапана Lotus для транскатетерного протезирования аортального клапана у пациентов с симптомами кальцинированного тяжелого врожденного аортального стеноза. Пациенты с доказанным обывествленным тяжелым врожденным аортальным стенозом с исходной площадью аортального клапана (ПАК) $\leq 1,0$ см² (или индексом ПАК $\leq 0,6$ см²/м²) и средним градиентом давления ≥ 40 мм рт. ст. или скоростью струи ≥ 4 м/с, принадлежали функциональному классу $> II$ по NYHA и были определены группой кардиологов как имеющие высокий или крайне высокий риск при хирургическом вмешательстве (прогнозируемая послеоперационная летальность или серьезный, необратимый риск осложнений $\geq 15\%$ или $\geq 50\%$, соответственно). Основываясь на диагностической визуализации перед процедурой, подтвержденный размер аортального кольца у пациентов составлял ≥ 20 мм и ≤ 27 мм.

Пациенты были рандомизированы в соотношении 2:1 к системе клапана Lotus (размеры клапанов 23 мм, 25 мм и 27 мм) или к коммерчески доступному клапану CoreValve (размеры клапанов 26 мм, 29 мм и 31 мм). Исследовательскому центру было разрешено использовать систему клапана CoreValve Evolut R с вышеупомянутой матрицей размеров в случае недоступности клапана CoreValve.

Основной конечной точкой безопасности была совокупность смертности, инсульта, опасных для жизни и серьезных кровотечений, 2-й или 3-й стадии острого почечного повреждения или серьезных сосудистых осложнений по любым причинам через 30 дней. Основной конечной точкой эффективности была совокупность смертности, инвалидизирующего инсульта и умеренной или более сильной приклапанной регургитации (ПКР, основанной на независимой основной лабораторной оценке) по любым причинам через 1 год. Вторичной конечной точкой была определенная основной лабораторией частота возникновения умеренной или более сильной ПКР через 1 год.

В общей сложности 912 пациентов (607 — Lotus, 305 — CoreValve) были рандомизированы и включены в исследование в 55 местах в Австралии, Канаде, Европе и Соединенных Штатах.

Наблюдение включает клинические оценки при выписке или через 7 дней после процедуры (в зависимости от того, что наступит раньше), через 30 дней, 6 месяцев, 1 год, а затем ежегодно в течение 5 лет после процедуры. Включенные в исследование пациенты, не получившие исследуемый клапан (Lotus или CoreValve) наблюдались в течение 1 года. В отношении основной конечной точки исследование считается завершенным.

Следующие данные обобщают результаты исследования РКИ REPRISE III.

11.1.1 Демографические характеристики

В Таблице IV представлены демографические и исходные клинические характеристики для проведения анализа по назначенному лечению (ПНЛ). Две когорты были симметричны. В целом, средний возраст составлял около 83 лет, при этом около половины пациентов были женщины. Доля пациентов с чрезвычайно высоким операционным риском в двух группах была одинаковой.

Таблица IV. Демографические и исходные клинические характеристики

Переменные	Lotus (N = 607)	CoreValve (N = 305)
Возраст на момент согласия (лет)	82,8 ± 7,1 (607)	82,9 ± 7,6 (305)
Женщины	50,1% (304/607)	52,1% (159/305)
Оценка общего риска		
Крайне высокий риск	23,1% (140/607)	21,6% (66/305)
Высокий риск	76,9% (467/607)	78,4% (239/305)
Европейская классификации риска операций	6,4 ± 5,5 (605)	6,4 ± 5,5 (304)

Переменные	Lotus (N = 607)	CoreValve (N = 305)
на сердце EuroScore 2011 (%)		
Показатель по шкале Общества торакальных хирургов (STS) (%)	6,7 ± 4,0 (607)	6,9 ± 4,1 (305)
Показатель по шкале Общества торакальных хирургов (STS) ≥ 8	31,0% (188/607)	29,5% (90/305)
Показатель по шкале Общества торакальных хирургов (STS) < 8	69,0% (419/607)	70,5% (215/305)
Фарфоровая аорта	4,5% (19/419)	3,3% (7/215)
Тяжелая легочная гипертензия	8,1% (34/419)	8,4% (18/215)
Ортопедические заболевания	18,6% (78/419)	12,6% (27/215)
Нервно-мышечные заболевания	1,4% (6/419)	2,3% (5/215)
Проведенная ранее лучевая терапия грудной клетки	4,1% (17/419)	3,7% (8/215)
Враждебная грудная клетка	4,1% (17/419)	4,7% (10/215)
Тяжелые легочные заболевания	15,3% (64/419)	14,0% (30/215)
АКШ с повышенным риском повторной операции	16,0% (67/419)	20,0% (43/215)
Детские заболевания печени класса А или В	1,7% (7/419)	1,9% (4/215)
Уязвимость	72,6% (304/419)	70,7% (152/215)
Возраст ≥ 90 лет	10,0% (42/419)	12,6% (27/215)
Иное	4,1% (17/419)	7,0% (15/215)
Общий медицинский анамнез		
Сахарный диабет (поддающийся лечению)	30,9% (187/606)	32,6% (99/304)
Гиперлипидемия в анамнезе (поддающаяся лечению)	74,6% (453/607)	75,7% (230/304)
Гипертония в анамнезе	91,8% (557/607)	93,8% (286/305)
Заболевание периферических кровеносных сосудов в анамнезе	31,1% (187/602)	25,7% (78/304)
Почечная недостаточность, требующая диализа, в анамнезе	0,2% (1/603)	1,3% (4/305)
ХОБЛ, требующая дополнительного кислорода	6,5% (39/599)	6,3% (19/303)
Сердечные заболевания в анамнезе		
Коронарная недостаточность в анамнезе	71,5% (433/606)	73,4% (224/305)
Инфаркт миокарда в анамнезе	18,3% (109/597)	19,0% (58/305)
Застойная сердечная недостаточность в анамнезе	77,0% (463/601)	79,8% (241/302)
Чрескожное коронарное вмешательство в анамнезе	33,1% (201/607)	32,5% (99/305)
Аортокоронарное шунтирование в анамнезе	23,6% (143/606)	23,3% (71/305)
Фибрилляция предсердий в анамнезе	35,1% (213/606)	31,6% (96/304)
Трепетание предсердий в анамнезе	4,9% (29/594)	6,7% (20/300)
Ранее проведенная имплантация электрокардиостимулятора	17,8% (108/607)	19,0% (58/305)
Функциональный класс по NYHA		
Класс I	0,0% (0/607)	0,0% (0/305)
Класс II	28,7% (174/607)	32,1% (98/305)
Класс III	63,6% (386/607)	61,0% (186/305)
Класс IV	7,7% (47/607)	6,9% (21/305)
Неврологический анамнез		
Транзиторная ишемическая атака в анамнезе	8,3% (50/601)	7,9% (24/303)
Острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе	11,3% (68/603)	14,5% (44/304)
Оценка когнитивных способностей и повседневной жизни		

Переменные	Lotus (N = 607)	CoreValve (N = 305)
Краткая оценка когнитивных способностей по шкале деменции	3,6 ± 1,4 (599)	3,7 ± 1,4 (304)
Шкала активности в повседневной жизни по индексу Катца	5,6 ± 0,9 (605)	5,6 ± 1,0 (305)
Оценка силы и равновесия		
Использование инвалидного кресла	5,8% (35/606)	4,9% (15/305)
Средняя скорость при прохождении 5 метров (секунды)	8,7 ± 5,2 (565)	8,7 ± 4,2 (285)
Падения в течение последних 6 месяцев	0,4 ± 1,1 (604)	0,5 ± 1,8 (304)
Максимальная сила захвата в среднем (кг)	21,1 ± 10,1 (605)	20,4 ± 9,7 (303)
Результаты эхокардиографических исследований		
Площадь аортального клапана (см ²)	0,69 ± 0,19 (541)	0,70 ± 0,19 (280)
Средний градиент давления на аортальном клапане (мм рт. ст.)	44,64 ± 13,35 (575)	43,85 ± 12,31 (294)
Индекс доплеровской скорости	0,22 ± 0,05 (553)	0,23 ± 0,05 (292)
Значения представлены в виде среднего ± стандартного отклонения (n) или % (число/размер выборки).		
Сокращения:		
АКШ — Аортокоронарное шунтирование;		
ХОБЛ — Хроническая обструктивная болезнь легких;		
NYHA — Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация;		
STS — Общество торакальных хирургов.		

11.1.2 Процедурные характеристики

Процедурные характеристики показаны в Таблице V.

Таблица V. Процедурные характеристики

Параметр	Lotus (N = 607)	CoreValve (N = 305)
Время от рандомизации до процедуры (дни)	13,0 ± 17,7 (596)	13,0 ± 12,6 (301)
Общая продолжительность процедуры (мин)	86,8 ± 41,8 (596)	76,7 ± 40,6 (299)
Общая продолжительность процедуры с использованием исследуемого интродьюсера (мин)	50,4 ± 24,1 (595)	44,9 ± 36,9 (297)
Общая продолжительность процедуры с использованием исследуемой системы доставки клапана (мин)	23,8 ± 17,6 (595)	15,0 ± 17,0 (298)
Общая продолжительность рентгеноскопии (мин)	27,1 ± 10,8 (595)	22,2 ± 12,2 (299)
Общее количество контрастного вещества, используемого для процедуры (см ³)	110,6 ± 62,3 (593)	120,9 ± 64,6 (299)
Последующая дилатация	1,5% (9/596)	31,2% (94/301)
ТЭКГ, используемая во время процедуры имплантации	59,2% (353/596)	55,7% (167/300)
Удачный сосудистый доступ, доставка и развертывание исследуемой клапанной системы и успешное извлечение системы доставки	97,8% (583/596)	99,0% (297/300)
Переход к операции на открытом сердце	0,7% (4/596)	0,7% (2/300)
Незапланированное использование аппарата искусственного кровообращения	0,7% (4/596)	1,0% (3/300)
Значения представлены в виде среднего ± стандартного отклонения (n) или % (число/размер выборки).		
Сокращения:		
ТЭКГ — транспищеводная эхокардиография.		

11.1.3 Результаты исследования

11.1.3(i) Основные конечные точки безопасности и эффективности

Основные конечные точки безопасности

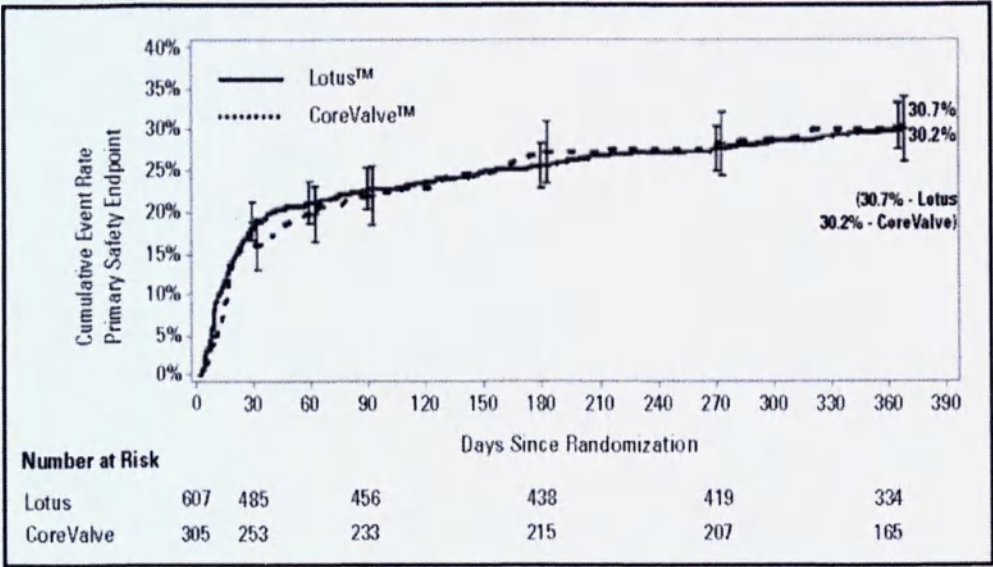
Основной конечной точкой безопасности была совокупность смертности, инсульта, опасных для жизни и серьезных кровотечений, 2-й или 3-й стадии острого почечного повреждения или серьезных сосудистых осложнений по любым причинам через 30 дней. Первичная анализируемая выборка для основной конечной точки безопасности — это имплантированная выборка, включающая всех пациентов, которые подписали форму информированного согласия, были включены в исследование и прошли процедуру имплантации заданного рандомизированного исследуемого устройства.

Гипотеза отсутствия меньшей эффективности для основной конечной точки безопасности была соблюдена, потому что в имплантированной выборке показатель для группы Lotus (20,3%) был не ниже, чем для группы CoreValve (17,2%). Отсутствие меньшей эффективности было соблюдено, потому что одновыборочный верхний доверительный предел 97,5%, связанный с разницей между терапевтическими группами, был меньше, чем предел не меньшей эффективности 10,5% со значением $P < 0,025$ ($P = 0,0027$). Результаты были аналогичны выборке для анализа ПНЛ.

Таблица VI. Исследование отсутствия меньшей эффективности для основной конечной точки безопасности

Анализируемая выборка	Lotus	CoreValve	Разница [95% ДИ]	Одновыборочный ВДП 97,5% ^а	Предел не меньшей эффективности	Одновыборочное значение <i>P</i> ^б
Количество пациентов, которым провели имплантацию (N = 874)	(N = 577)	(N = 297)	3,1% [−2,3%, 8,5%]	8,32%	10,5%	0,0027
	20,3% (117/576)	17,2% (51/297)				
Совокупность всех рандомизированных пациентов согласно назначенному лечению (N = 912)	(N = 607)	(N = 305)	2,8% [−2,4%, 8,0%]	7,75%	10,5%	0,0011
	19,0% (114/601)	16,2% (49/303)				
Показатели представлены в виде % (число/размер выборки).						
^а Верхний доверительный предел Фаррингтона-Маннинга.						
^б Значение <i>P</i> взято из теста Фаррингтона-Маннинга и основано на стандартном нормальном распределении.						
Сокращения:						
ДИ — доверительный интервал;						
ВДП —верхний доверительный предел.						

На Рисунке II показано, что безопасная совокупность смертности от любых причин, инсульта, опасных для жизни и серьезных кровотечений, 2-й или 3-й стадии острого повреждения почек и основных сосудистых осложнений не отличалась между двумя терапевтическими группами до 1 года.



Cumulative Event Rate Primary Safety Endpoint

Days Since Randomization
Number at Risk

Основная конечная точка безопасности
кумулятивной частоты событий
Дней с момента рандомизации
Количество пациентов в группе риска

Рисунок II. Основная совокупность безопасности до 1 года, статистический анализ всех рандомизированных пациентов

Таблица VII показывает, что компоненты 30-дневной основной конечной точки безопасности были идентичны между двумя терапевтическими группами.

Таблица VII. Компоненты 30-дневной основной конечной точки безопасности, выборка для анализа ПНЛ

Результат	Lotus (N = 607)	CoreValve (N = 305)
Общая смертность	2,5% (15/601)	2,3% (7/303)
Инсульт	4,8% (29/601)	4,3% (13/303)
Инвалидизирующий	2,0% (12/601)	3,3% (10/303)
Опасное для жизни или инвалидизирующее кровотечение	8,0% (48/601)	5,0% (15/303)
Обширное кровоизлияние	4,8% (29/601)	5,9% (18/303)
Серьезные сосудистые осложнения	7,0% (42/601)	5,3% (16/303)
Острое почечное повреждение	2,5% (15/601)	3,6% (11/303)

Показатели представлены в виде % (число/размер выборки).

Основная конечная точка эффективности

Основной конечной точкой эффективности является совокупность смертности, инвалидизирующего инсульта и умеренной или более сильной ПКР (основанной на независимой основной лабораторной оценке) по любым причинам через 1 год. Первичная гипотеза об основной конечной точке эффективности заключалась в том, что клапан Lotus не уступает клапану CoreValve при испытании с использованием имплантированной выборки.

Гипотеза отсутствия меньшей эффективности по основной конечной точке эффективности была соблюдена, потому что в имплантированной выборке показатель для группы Lotus (15,4%) был не ниже, чем для группы CoreValve (25,5%). Отсутствие меньшей эффективности было соблюдено, потому что одновыборочный верхний доверительный предел 97,5%, связанный с разницей между терапевтическими группами (Lotus минус

CoreValve; -4,41%), был меньше, чем предел не меньшей эффективности 9,5% со значением $P < 0,025$ ($P < 0,0001$).

Согласно заранее определенному плану статистического анализа испытание на превосходство Lotus по сравнению с CoreValve по основной конечной точке эффективности должно было выполняться, если скорость Lotus была ниже скорости CoreValve; было продемонстрировано отсутствие меньшей эффективности по основной конечной точке безопасности и эффективности, а превосходство было отмечено по вторичной конечной точке. Первичная выборка для испытания на превосходство основной конечной точки эффективности была выборкой для анализа ПНЛ. Было установлено, что Lotus обладает не меньшей эффективностью и даже превосходит CoreValve по основной конечной точке эффективности.

Таблица VIII показывает результаты испытания не меньшей эффективности и превосходства по основной конечной точке эффективности. Было установлено, что Lotus обладает не меньшей эффективностью и даже превосходит CoreValve по основной конечной точке эффективности.

Таблица VIII. Испытание не меньшей эффективности и превосходства по основной конечной точке эффективности

Анализируемая выборка	Lotus	CoreValve	Разница [95 % ДИ]	Одновыборочный ВДИ 97,5% ^a	Предел не меньшей эффективности	Значение P^b	
						Отсутствие меньшей эффективности	Превосходство
ПНЛ (N = 912)	(N = 607)	(N = 305)	-10,2%	-4,54%	9,5%	< 0,0001	0,0006
	15,8% (82/520)	26,0% (68/262)	[-16,3%, -4,0%]				
Количество пациентов, которым провели имплантацию (N = 874)	(N = 577)	(N = 297)	-10,1%	-4,41%	9,5%	< 0,0001	0,0007
	15,4% (78/506)	25,5% (66/259)	[-16,2%, -3,9%]				

Показатели представлены в виде % (число/размер выборки).
^a Верхний доверительный предел Фаррингтона-Маннинга.
^b Значение P взято из теста Фаррингтона-Маннинга и основано на стандартном нормальном распределении для испытания не меньшей эффективности и из теста хи-квадрат на превосходство.

11.1.3 (ii) Вторичная конечная точка

Вторичной конечной точкой была определенная основной лабораторией частота возникновения умеренной или более сильной ПКР через 1 год. Первичная выборка для испытания на превосходство вторичной конечной точки эффективности была выборкой для анализа ПНЛ.

Вторичная конечная точка была достигнута, так как в анализируемой выборке ПНЛ частота ПКР, определенная в головной лаборатории как умеренная или высокая для группы Lotus (0,9%), была выше, чем для группы CoreValve (6,9%, $P < 0,0001$).

Таблица IX. Испытание на превосходство по вторичной конечной точке

Анализируемая выборка	Lotus	CoreValve	Разница [95 % ДИ]	Значение P ^a
По намеченному лечению (N = 912)	(N = 607)	(N = 305)	-6,1% [-9,6%, -2,6%]	< 0,0001
	0,9% (4/452)	6,9% (15/216)		
Количество пациентов, которым провели имплантацию (N = 874)	(N = 577)	(N = 297)	-6,0% [-9,5%, -2,5%]	< 0,0001
	0,9% (4/443)	6,9% (15/216)		

Показатели представлены в виде % (число/размер выборки).

^a Значение P взято из теста хи-квадрата на превосходство.

11.1.3 (iii) Дополнительные данные по безопасности

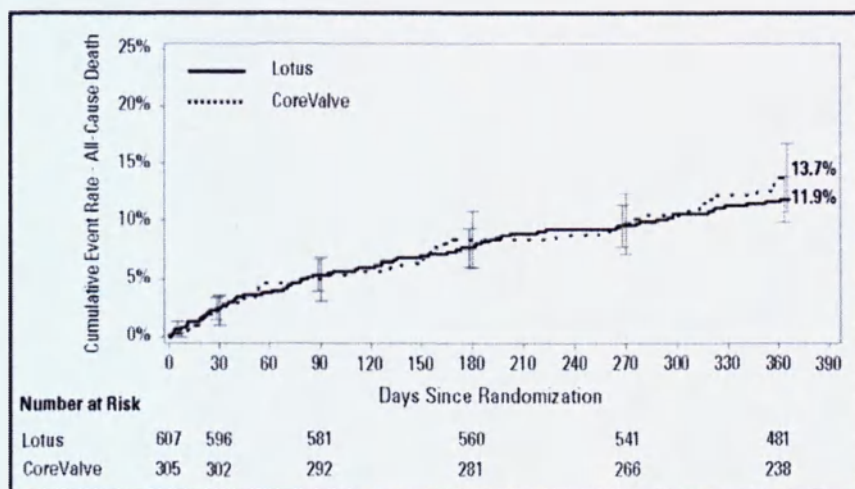
В Таблице X показаны бинарные показатели, подтвержденные ККИ, события, определенные Консорциумом научных исследований сердечного клапана, происходившие с момента рандомизации до 30 дней и 1 года в анализируемой выборке ПНЛ.

Таблица X. События, определенные КНИСК, от 30 дней до 1 года; выборка ПНЛ, бинарные показатели

Результат	30 дней		1 год	
	Lotus (N = 607)	CoreValve (N = 305)	Lotus (N = 607)	CoreValve (N = 305)
Общая смертность	2,5% (15/601)	2,3% (7/303)	11,9% (70/587)	13,5% (40/297)
Сердечно-сосудистое явление	2,3% (14/601)	2,3% (7/303)	7,7% (45/587)	9,8% (29/297)
Не сердечно-сосудистое явление	0,2% (1/601)	0,0% (0/303)	4,3% (25/587)	3,7% (11/297)
Инсульт	4,8% (29/601)	4,3% (13/303)	7,0% (41/587)	9,4% (28/297)
Инвалидизирующий	2,0% (12/601)	3,3% (10/303)	3,6% (21/587)	7,1% (21/297)
Ишемия	1,8% (11/601)	3,3% (10/303)	2,9% (17/587)	6,4% (19/297)
Кровоизлияние	0,2% (1/601)	0,0% (0/303)	0,7% (4/587)	0,3% (1/297)
Не определено	0,0% (0/601)	0,0% (0/303)	0,2% (1/587)	0,3% (1/297)
Не инвалидизирующий	2,8% (17/601)	1,0% (3/303)	3,6% (21/587)	2,4% (7/297)
Ишемия	2,3% (14/601)	1,0% (3/303)	3,1% (18/587)	2,4% (7/297)
Кровоизлияние	0,2% (1/601)	0,0% (0/303)	0,2% (1/587)	0,0% (0/297)
Не определено	0,3% (2/601)	0,0% (0/303)	0,3% (2/587)	0,0% (0/297)
Общая смертность или инвалидизирующий инсульт	4,0% (24/601)	5,3% (16/303)	13,3% (78/587)	17,8% (53/297)
Остановка сердца или инвалидизирующий инсульт	3,8% (23/601)	5,3% (16/303)	9,5% (56/587)	14,8% (44/297)
Серьезные сосудистые осложнения	7,0% (42/601)	5,3% (16/303)	7,7% (45/587)	6,1% (18/297)
В месте доступа	4,7% (28/601)	3,3% (10/303)	5,1% (30/587)	3,7% (11/297)
Не в месте доступа	2,5% (15/601)	2,0% (6/303)	2,7% (16/587)	2,4% (7/297)
Импантирован новый постоянный кардиостимулятор	29,1% (175/601)	15,8% (48/303)	34,2% (201/587)	18,5% (55/297)
Ранее без постоянного кардиостимулятора	35,5% (175/493)	19,6% (48/245)	41,4% (201/485)	23,0% (55/239)
Кровотечение	12,8% (77/601)	10,9% (33/303)	18,1% (106/587)	17,8% (53/297)
Опасное для жизни или инвалидизирующее	8,0% (48/601)	5,0% (15/303)	9,9% (58/587)	9,8% (29/297)
Значительное	4,8% (29/601)	5,9% (18/303)	8,3% (49/587)	8,4% (25/297)
Инфаркт миокарда	0,7% (4/601)	1,3% (4/303)	3,2% (19/587)	4,4% (13/297)
Перипроцедурный ИМ	0,5% (3/601)	1,0% (3/303)	0,5% (3/587)	1,3% (4/297)
Спонтанный ИМ	0,2% (1/601)	0,3% (1/303)	2,7% (16/587)	3,4% (10/297)
Острое почечное	2,5% (15/601)	3,6% (11/303)	2,6% (15/587)	3,7% (11/297)

Результат	30 дней		1 год	
	Lotus (N = 607)	CoreValve (N = 305)	Lotus (N = 607)	CoreValve (N = 305)
повреждение				
Степень 2	1,0% (6/601)	1,3% (4/303)	1,0% (6/587)	1,3% (4/297)
Степень 3	1,5% (9/601)	2,3% (7/303)	1,5% (9/587)	2,4% (7/297)
Повторная процедура в связи с дисфункцией клапана	0,0% (0/601)	1,0% (3/303)	0,2% (1/587)	2,0% (6/297)
ТПАК	0,0% (0/601)	0,7% (2/303)	0,0% (0/587)	1,7% (5/297)
Вальвулопластика	0,0% (0/601)	0,0% (0/303)	0,0% (0/587)	0,0% (0/297)
ХИАК	0,0% (0/601)	0,0% (0/303)	0,2% (1/587)	0,0% (0/297)
Иное	0,0% (0/601)	0,3% (1/303)	0,0% (0/587)	0,3% (1/297)
Госпитализация	1,7% (10/601)	3,0% (9/303)	11,2% (66/587)	13,8% (41/297)
Новое проявление фибрилляции/трепетания предсердий	5,8% (35/601)	4,3% (13/303)	6,6% (39/587)	4,7% (14/297)
Фибрилляция предсердий	5,8% (35/601)	4,3% (13/303)	6,6% (39/587)	4,7% (14/297)
Трепетание предсердий	0,0% (0/601)	0,0% (0/303)	0,0% (0/587)	0,0% (0/297)
Коронарная обструкция	0,2% (1/601)	0,3% (1/303)	0,2% (1/587)	0,7% (2/297)
Тампонада сердца	2,5% (15/601)	1,0% (3/303)	2,6% (15/587)	1,3% (4/297)
Неправильное расположение искусственного аортального клапана	0,0% (0/601)	2,6% (8/303)	0,0% (0/587)	2,7% (8/297)
Миграция клапана	0,0% (0/601)	0,7% (2/303)	0,0% (0/587)	0,7% (2/297)
Эмболизация клапана	0,0% (0/601)	2,0% (6/303)	0,0% (0/587)	2,0% (6/297)
Развертывание эктопического клапана	0,0% (0/601)	0,3% (1/303)	0,0% (0/587)	0,3% (1/297)
Развертывание ТАК-в-ТАК	0,0% (0/601)	3,0% (9/303)	0,0% (0/587)	3,7% (11/297)
Тромбоз искусственного аортального клапана	0,0% (0/601)	0,0% (0/303)	1,5% (9/587)	0,0% (0/297)
Эндокардит искусственного аортального клапана	0,2% (1/601)	0,0% (0/303)	0,7% (4/587)	0,0% (0/297)
Показатели представлены в виде % (число/размер выборки). Сокращения: ККИ — Комитет по клиническим исследованиям; КНИСК — Консорциум научных исследований сердечного клапана; ИМ — инфаркт миокарда; ПКС — постоянный кардиостимулятор; ХИАК — хирургическая имплантация аортального клапана; ТАК — транскатетерный аортальный клапан; ТПАК — транскатетерное протезирование аортального клапана.				

Кривые до наступления события (анализ Каплана-Мейера) до 1 года для показателей смертности по любой причине, смертности по любой причине или инвалидизирующего инсульта и инвалидизирующего инсульта показаны ниже для выборки ПНЛ. Расчетная частота наступления события для смертности по любой причине до 1 года была идентична в двух когортах (11,9% для Lotus и 13,7% для CoreValve). Совокупный летальный исход по любой причине или инвалидизирующий инсульт до 1 года составил 13,2% для Lotus по сравнению с 17,9% для CoreValve. Расчетная частота наступления инвалидизирующего инсульта до 1 года составила 3,6% для Lotus и 7,3% для CoreValve.



Cumulative Event Rate All-Cause Death

Days Since Randomization

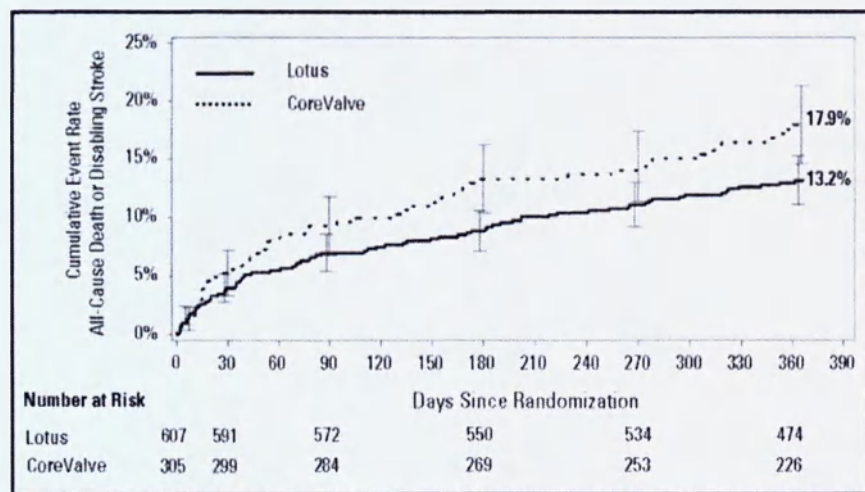
Number at Risk

Кумулятивная частота событий: смерть по любой причине

Дней с момента рандомизации

Количество пациентов в группе риска

Рисунок III. Кривая событий Каплан-Мейера для показателей смертности по любой причине до 1 года после рандомизации, выборка ПНЛ



Cumulative Event Rate All-Cause Death or Disabling Stroke

Days Since Randomization

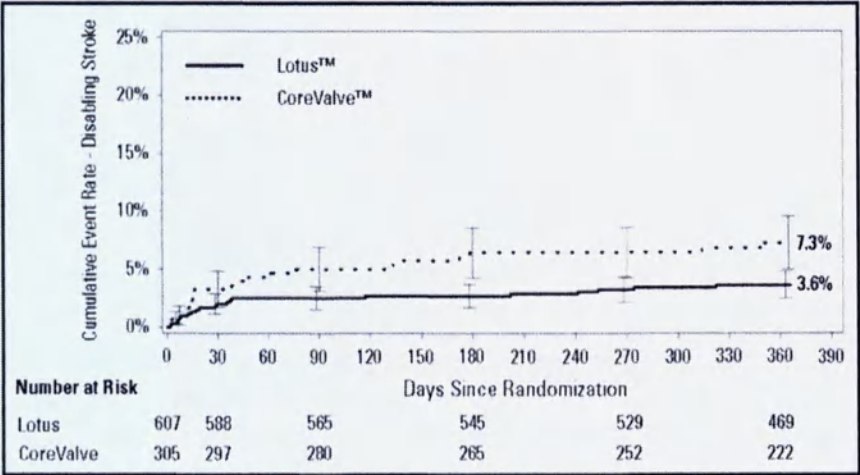
Number at Risk

Кумулятивная частота событий: смерть по любой причине или инвалидизирующий инсульт

Дней с момента рандомизации

Количество пациентов в группе риска

Рисунок IV. Кривая событий Каплан-Мейера для показателей смертности по любой причине или инвалидизирующего инсульта до 1 года после рандомизации, выборка ПНЛ



Cumulative Event Rate - Disabling Stroke
Кумулятивная частота событий: инвалидизирующий инсульт

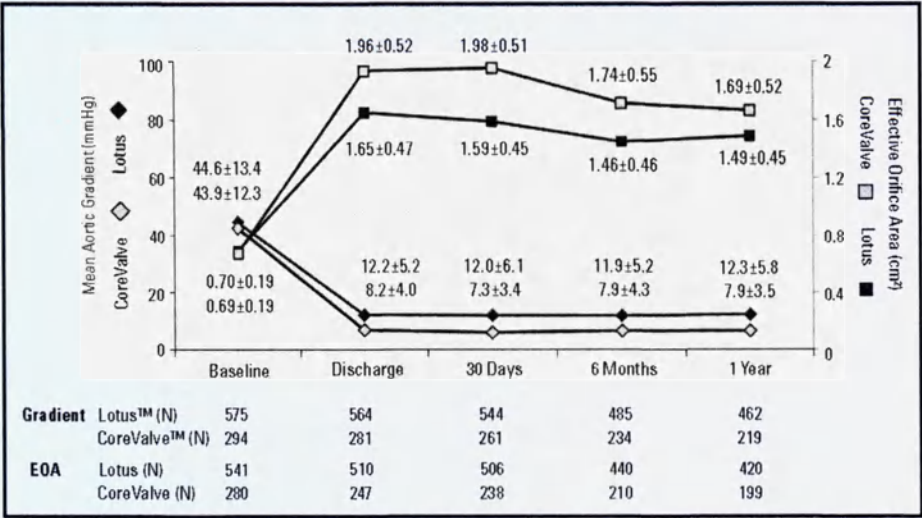
Days Since Randomization
Дней с момента рандомизации

Number at Risk
Количество пациентов в группе риска

Рисунок V. Кривая событий Каплан-Мейера для показателей инвалидизирующего инсульта до 1 года после рандомизации, выборка ПНЛ

11.1.3 (iv) Дополнительные данные по эффективности

На Рисунке VI показано, что средний градиент давления на аортальном клапане улучшился в обеих когортах с исходного уровня до выписки и оставался низким в течение 1 года. Средняя эффективная площадь отверстия (ЭПО) улучшилась в обеих когортах с исходного уровня до выписки и оставалась высокой в течение 1 года.



Mean Aortic Gradient (mmHg)
Средний градиент давления на аортальном клапане (мм рт. ст.)

Effective Orifice Area (cm²)
Эффективная площадь отверстия (см²)

Baseline
Исходный уровень

Discharge
Выписка

30 Days
30 дней

6 Months
6 месяцев

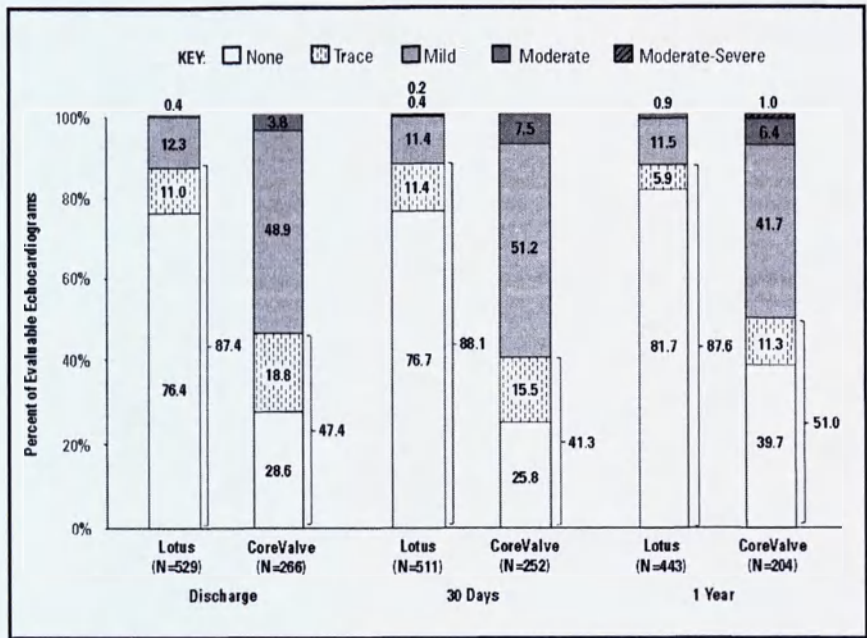
1 Year
1 год

Gradient
Градиент

EOA
ЭПО

Рисунок VI. Средний градиент давления на аортальном клапане и эффективная площадь отверстия до 1 года, выборка ПНЛ

Приклапанная аортальная регургитация со временем показана на **Рисунке VII**. При выписке у 87,4% оцениваемых пациентов в когорте Lotus не было или не наблюдалось ПКР по сравнению с 47,4% в когорте CoreValve. Через 30 дней у 88,1% оцениваемых пациентов в группе Lotus не было или не наблюдалось ПКР по сравнению с 41,3% в группе CoreValve. Через 1 год у 87,6% оцениваемых пациентов в когорте Lotus не было или не наблюдалось ПКР по сравнению с 51,0% в когорте CoreValve. В обеих когортах тяжелая ПКР не наблюдалась.



Percent of Evaluable Echocardiograms

KEY

None

Trace

Mild

Moderate

Moderate-Severe

Discharge

30 Days

1 Year

Процент оцениваемых ЭКГ

ОБОЗНАЧЕНИЯ

Отсутствуют

Очень малое количество

Легкая

Умеренная

Умеренно-тяжелая

Выпуска

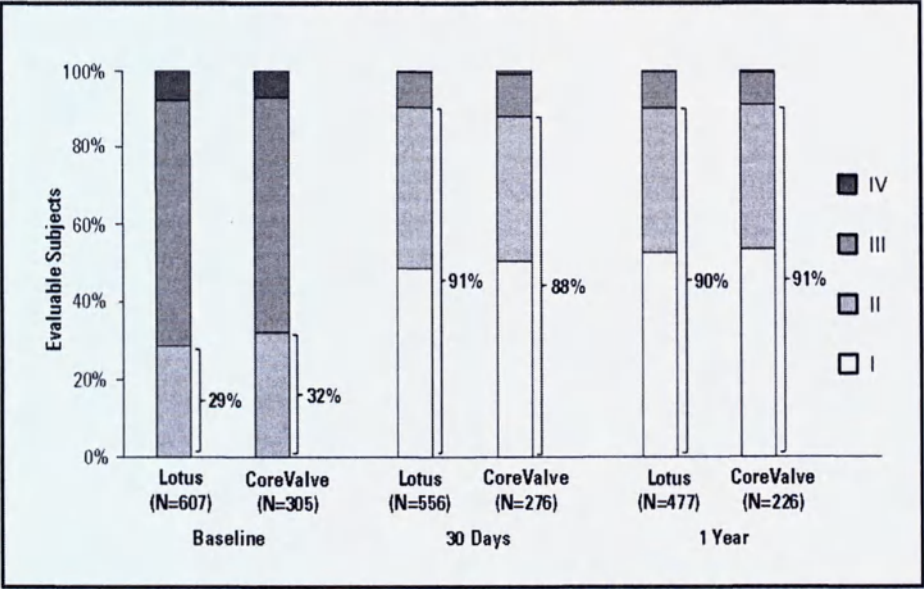
30 дней

1 год

Рисунок VII. Приклапанная регургитация со временем, выборка ПНЛ

На **Рисунке VII** показаны результаты оцениваемых ЭКГ, которые подверглись сравнению.

Функциональный статус по NYHA у пациентов с исходного уровня до 1 года показан на **Рисунке VIII**. В то время как все пациенты были классифицированы как Класс II, III или IV по NYHA на исходном уровне, большинство пациентов в обеих когортах были Класса I или II через 30 дней и 1 год.



Evaluable Subjects
Baseline
30 Days
1 Year

Пациенты, проходящие оценку
Исходный уровень
30 дней
1 год

Рисунок VIII. Функциональный статус по NYHA с течением времени, выборка ПНЛ

11.1.3 (v) Качество жизни

Состояние здоровья оценивалось с использованием опросника о качестве жизни SF-12 и опросника кардиомиопатии Канзас-Сити (KCCQ).

SF-12

Среди исследованных пациентов в когорте Lotus средний суммарный физический показатель SF-12 увеличился с $31,9 \pm 9,0$ на исходном уровне до $37,0 \pm 9,8$ через 30 дней и оставался высоким в течение 1 года ($36,9 \pm 10,6$). Суммарный показатель умственного здоровья увеличился с $49,6 \pm 11,6$ до $52,9 \pm 10,9$ через 30 дней и составил $53,6 \pm 9,7$ через 1 год. Идентичные результаты были получены в когорте CoreValve™.

KCCQ

Среди исследованных пациентов в когорте Lotus общий суммарный показатель увеличился с $51,9 \pm 23,5$ на исходном уровне до $73,0 \pm 21,3$ через 30 дней и оставался высоким в течение 1 года ($74,9 \pm 21,0$). Общий клинический показатель увеличился с $55,2 \pm 23,3$ до $73,1 \pm 21,4$ через 30 дней и составил $73,1 \pm 21,3$ через 1 год. Идентичные результаты были получены в когорте CoreValve.

11.1.3 (vi) Гендерный анализ

В общей сложности 449 пациентов мужского пола (49,2%) были включены в выборку ПНЛ; 303 были рандомизированы в Lotus и 146 были рандомизированы в CoreValve. В выборке ПНЛ было 463 пациентки (50,8%); 304 были в группе Lotus и 159 были в группе CoreValve. В Таблице XI показан уровень смертности и частота инсультов у мужчин и женщин через 1 год.

Таблица XI. Смертность и инсульты до 1 года по половому признаку; выборка ПНЛ

Результат	Пациенты мужского пола		Пациенты женского пола	
	Lotus (N = 303)	CoreValve (N = 146)	Lotus (N = 304)	CoreValve (N = 159)
Общая смертность	11,5% (34/295)	14,8% (21/142)	12,3% (36/292)	12,3% (19/155)

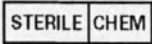
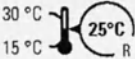
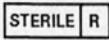
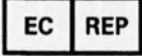
Сердечно-сосудистое явление	8,1% (24/295)	12,0% (17/142)	7,2% (21/292)	7,7% (12/155)
Не сердечно-сосудистое явление	3,4% (10/295)	2,8% (4/142)	5,1% (15/292)	4,5% (7/155)
Инсульт	6,1% (18/295)	9,2% (13/142)	7,9% (23/292)	9,7% (15/155)
Инвалидизирующий	2,7% (8/295)	7,7% (11/142)	4,5% (13/292)	6,5% (10/155)
Не инвалидизирующий	3,4% (10/295)	1,4% (2/142)	3,8% (11/292)	3,2% (5/155)
Общая смертность или инвалидизирующий инсульт	12,9% (38/295)	18,3% (26/142)	13,7% (40/292)	17,4% (27/155)
Значения в % (число/размер выборки).				

11.2 Клинические исследования с использованием технологии Depth Guard и системы клапана Lotus Edge

Постоянный имплантат клапана Lotus Edge, по сути, тот же, что исследовался в основном исследовании REPRISE III. Система доставки Lotus Edge включает технологию Depth Guard, разработанную для минимизации риска травмирования проводящей системы. Технология Depth Guard изначально применялась в системе Lotus , где она была изучена в исследовании RESPOND Extension среди 50 пациентов. Впоследствии она применялась в Lotus Edge, где была изучена у 21 пациента в группе C исследования REPRISE NG DS, у 15 пациентов в исследовании REPRISE Edge и у 50 пациентов в реестровом исследовании REPRISE III Edge Nested. Клапан Lotus был имплантирован всем 136 пациентам с обоснованной возможностью имплантации с помощью модифицированной системы доставки. Частота кардиостимуляции при выписке у этих пациентов составляет 17,6% (24/136). Клапан аортальный транскатетерный Lotus Edge Valve System, предустановленный на систему доставки, будет подвергнут постоянному клиническому мониторингу.

12.0 ГАРАНТИЯ

Компания «Бостон Сайентифик Корпорейшн» («БСК») (Boston Scientific Corporation (BSC)) гарантирует, что при проектировании и производстве данного инструмента были приняты должные меры предосторожности. Настоящая гарантия заменяет и исключает все иные гарантии, не указанные прямо в настоящем документе и выражаемые или подразумеваемые в силу действия закона или по иной причине, включая, помимо прочего, любые выданные гарантии годности изделия для продажи или гарантии его годности для другой конкретной цели. Обращение, хранение, очистка и стерилизация данного инструмента, а также другие факторы, связанные с пациентом, диагнозом, лечением, хирургическими процедурами и иными обстоятельствами, не зависящими от компании «БСК», оказывают непосредственное влияние на инструмент и результаты, полученные при его использовании. Обязательства компании «БСК» по данной гарантии ограничиваются ремонтом или заменой данного инструмента. Компания «БСК» не несет ответственности за любые побочные или косвенные убытки, ущерб или расходы, прямо или косвенно связанные с использованием данного инструмента. Компания «БСК» не берет на себя и не уполномочивает какое бы то ни было лицо брать на себя от ее имени любые другие или дополнительные обязательства или ответственность в связи с данным инструментом. Компания «БСК» не несет никакой ответственности за повторно использованные, повторно обработанные или повторно стерилизованные инструменты и не предоставляет в отношении таких инструментов никаких явных или подразумеваемых гарантий, включая, помимо прочего, гарантии товарного состояния и пригодности для конкретной цели. «CoreValve» является товарным знаком компании «Медтроник Си-Ви Люксембург С.а.р.л.» (Medtronic CV Luxembourg S.a.r.l.). «Evolut» является товарным знаком компании «Медтроник, Инк.» (Medtronic, Inc.).

Символ	Расшифровка символа
	Содержимое
	Рекомендованный проводник
	Стилет входит в набор
	Клапан стерилизован химическим раствором
	Хранить при температуре 25 °C (77 °F); допустимый диапазон температур: 15–30 °C (59–86 °F)
	Беречь от воздействия прямых солнечных лучей
	Обратитесь к инструкции по применению
	Апирогенно
GTIN	Уникальный номер
	Номер партии
	Номер по каталогу
	Использовать до
	Совместимо с МРТ
	Стерилизовано излучением
	Знак соответствия стандартам ЕС
	Не использовать повторно
	Не стерилизовать повторно
	Не использовать при повреждении упаковки
	Уполномоченный представитель в ЕС
	Изготовитель

Назначение

Система транскатетерного протезирования аортального клапана Lotus Edge Valve System предназначена для улучшения функционирования аортального клапана у пациентов с симптоматическим тяжелым кальцинированным аортальным стенозом (при площади аортального клапана [ПАК] $< 1,0 \text{ см}^2$ или индексе ПАК $< 0,6 \text{ см}^2/\text{м}^2$), если стандартное хирургическое протезирование клапана сопряжено с высоким риском

Информация о наличии лекарственных средств

В состав клапана аортального транскатетерного Lotus Edge Valve System, предустановленного на систему доставки, не входят вещества, которые, в случае их отдельного применения, могли бы рассматриваться в качестве лекарственного средства в соответствии с определением, приведенным для данного термина в статье 1 Директивы 2001/83/ЕС

Срок годности

Клапан аортальный транскатетерный Lotus Edge Valve System, предустановленный на систему доставки, имеет срок годности 9 месяцев после стерилизации радиацией. Гарантийный срок хранения равен сроку годности.

Маркировка клапана аортального транскатетерного Lotus Edge Valve System, предустановленного на систему доставки, соответствует Приложению I.13 Директивы Совета 93/42 / ЕЕС и стандартам, указанным в разделе «Обязательные требования и применимые стандарты».

Основываясь на корпоративной политике, символ «Использовать до» или «Дата изготовления» может применяться к стерильным продуктам. В случае применения «Использовать до» указывается дата, в которую продукт может быть использован (дата истечения срока действия), после этой даты невозможно использовать продукт. В этом случае для определения даты производства необходимо принять общий срок хранения продукта, заявленного изготовителем (9 месяцев), из даты «Использовать до».

Требования к техническому обслуживанию и ремонту медицинского изделия

Неприменимо. Клапан аортальный транскатетерный Lotus Edge Valve System, предустановленный на систему доставки, предназначен только для одноразового использования.

Методы и средства дезинфекции и очистки

Неприменимо к клапану аортальному транскатетерному Lotus Edge Valve System, предустановленному на систему доставки, так как он поставляется в стерильном состоянии и предназначается только для одноразового использования. Не использовать повторно. Не подлежат повторной стерилизации. Не подлежат повторной переработке. Повторная переработка может нарушить стерильность, биосовместимость и функциональную целостность устройства.

Условия эксплуатации

Температура окружающей среды: не более 25 °С

Диапазон температур при использовании – температура тела от 32 до 42°С

Относительная влажность: 100 % (контакт с кровью)

Атмосферное давление: 86-106 кПа

Утилизация

После использования утилизировать изделие и его упаковку в соответствии с больничными, административными и (или) местными регламентами.

Согласно классификации медицинских отходов система доставки относится к классу Б.

Утилизируйте загрязненные изделия в соответствии с местными или государственными правилами утилизации биологически опасных отходов.

При утилизации загрязненных частей одевайте перчатки.

Незагрязненная упаковка утилизируется как бытовой отход.

Перечень применяемых производителем (изготовителем) медицинского изделия национальных стандартов

Компания «Бостон Сайентифик Корпорейшн» заявляет, что «Клапан аортальный транскатетерный Lotus Edge Valve System, предусмотренный на систему доставки» отвечает требованиям ISO 5840, полный список международных требований предоставляется по запросу.

Юридическая информация

Официальный производитель:

Boston Scientific Corporation / Бостон Сайентифик Корпорейшн
300 Boston Scientific Way, Marlborough, MA 01752, USA/ 300 Бостон Сайентифик Уэй,
Мальборо, Массачусетс 01752, США
Tel: +1 888-272-1001
Email: Info-russia@bsci.com

Московское представительство компании Бостон Сайентифик:

125315, Россия, г.Москва, ул.Ленинградский проспект 72 к 2
Email: Info-russia@bsci.com

Уполномоченный представитель официального производителя на территории РФ:

ООО «Результат-Аудит»,
127572, г.Москва, ул.Абрамцевская, д.14А
Тел: 8 (495) 455-11-16
Email:4551116@gmail.com

[Перевод с английского языка на русский язык]

[На бланке компании «Бостон Сайентифик Корпорейшн»]

«Бостон Сайентифик Корпорейшн»
(Boston Scientific Corporation)
300 Бостон Сайентифик Уэй
Мальборо, Массачусетс 01752
(300 Boston Scientific Way
Marlborough, MA 01752)
Тел.: 508-683-4000
www.bostonscientific.com

Для предъявления по месту требования:

Для предоставления в компетентные органы здравоохранения Российской Федерации

Настоящим я подтверждаю, что содержание Инструкции по применению в отношении медицинского изделия «Клапан аортальный транскатетерный Lotus Edge Valve System, предустановленный на систему доставки» является действительным и верным.

Компания «Бостон Сайентифик Корпорейшн», адрес: 300 Бостон Сайентифик Уэй, Мальборо, Массачусетс 01752, США, является официальным производителем изделия, указанного в Инструкции по применению.

/подпись/
Подпись

Эрик Эллиотт
Менеджер II, отдел нормативно-правового регулирования
«Бостон Сайентифик Корпорейшн»

[Печать компании «Бостон Сайентифик»]

ШТАТ МИННЕСОТА)
) ТОЧНОЕ МЕСТО
ОКРУГ ХЕННЕПИН)

Подписано под присягой в моем присутствии сегодня, 19 марта 2020 г.

/подпись/
Дорис Э. Нойес, нотариус

[Штамп:
Дорис Э. Нойес
Нотариус
Штат Миннесота
Моя лицензия действительна до 31 января 2025 г.]

Перевела Козлова Дарья Владимировна

Российская Федерация
Город Москва

Третьего апреля две тысячи двадцатого года

Я, Иванова Раиса Ивановна, временно исполняющая обязанности нотариуса города Москвы Король Виктории Алексеевны, свидетельствую подлинность подписи переводчика Козловой Дарьи Владимировны.

Подпись сделана в моем присутствии.

Личность подписавшего документ установлена.

Зарегистрировано в реестре: №08/82-н/77-2020-2-980

Взыскано государственной пошлины (по тарифу): 100 руб. 00 коп.

Уплачено за оказание услуг правового и технического характера: 300 руб. 00 коп.



Р.И. Иванова

Пропиновано, пронумеровано и скреплено печатью 29 лист(-а,-ов)

Р.И. Иванова



To be submitted to the Competent Health Authorities in Russian Federation

Boston Scientific Corporation, 300 Boston Scientific Way, Marlborough, MA 01752, USA
is the Legal manufacturer of the device mentioned in the Instruction for use.



Subscribed and sworn to before me this 19th day of March 2020.

Doris E. Noyes
Doris E. Noyes, Notary Public



Boston Scientific

Анализ опасностей

**Клапан аортальный транскатетерный Lotus Edge Valve System,
предустановленный на систему доставки**

Уникальный идентификатор	Опасность	Опасная ситуация	Негативное воздействие	Степень тяжести вреда		Частота возникновения вреда		Индекс риска
2-0	Катетер – Травмирующая поверхность	Обесцвечивание / повреждение на поверхности внешней оболочки делает изделие непригодным для использования; пользователь требует, чтобы было подготовлено заменяющее изделие	Продолжительная процедура	Незначительная	1	Умеренная	3	0
2-1		Поверхность катетера царапает/раздражает стенки сосуда	Травматизация сосуда	Ограниченная	2	Маловероятная	1	0
3-0	Катетер — травматический кончик	Трудно/невозможно извлечь катетер через интродьюсер после сброса давления клапана; может потребоваться удаление катетера и интродьюсера вместе	Продолжительная процедура	Незначительная	1	Умеренная	3	0
3-1		Изделие царапает/раздражает стенки сосуда	Травматизация сосуда	Ограниченная	2	Маловероятная	1	0
3-2		Изделие/ клапан не могут быть использованы для лечения нативного клапана, требуется замена изделия	Продолжительная процедура	Ограниченная	2	Низкая	2	0
58-0	Покрытие – Частицы	Частичная/транзиторная окклюзия кровотока	Эмболия	Ограниченная	2	Низкая	2	0
11-0	Система доставки – Утечка	Кровопотеря в рукоятке (например, через порты люэра проводника, МЭТ, ОВ)	Кровоизлияние	Ограниченная	2	Низкая	2	0
11-1				Умеренная	3	Маловероятная	1	0
11-2				Тяжелая	4	Маловероятная	1	1
26-0	Изделие – трудно/невозможно подготовить к использованию	Пользователю требуется дополнительное время для подготовки и (или) требуется подготовить сменное изделие.	Продолжительная процедура	Незначительная	1	Очень высокая	5	0
13-0	Система доставки – Трудность/Невозможность загрузки по	Отсутствует возможность продвинуть изделие по проводнику; требуется замена изделия	Продолжительная процедура	Незначительная	1	Умеренная	3	0
14-0	Система доставки – затруднение/невозможность введения	Для успешного внедрения системы доставки через интродьюсер требуется более одной попытки; или дополнительное время, необходимое для подготовки нового изделия	Продолжительная процедура	Незначительная	1	Низкая	2	0
24-0	Изделие – Продвижение затруднено / невозможно (нормальное)	Задержка в достижении кольца из-за медленной/затрудненной визуализации через извилистую и (или) горизонтальную анатомию	Продолжительная процедура	Незначительная	1	Высокая	4	0
25-4	Изделие – Продвижение затруднено / невозможно	Пользователь требует, чтобы было подготовлено сменное изделие	Продолжительная процедура	Ограниченная	2	Очень высокая	5	1
25-0		В попытках продвижения вперед разрушает слои или перфорирует стенки сосуда	Травматизация сосуда	Тяжелая	4	Умеренная	3	2
25-1		В попытках пересечь дугу аорты, перфорирует аорту	Травматизация сосуда	Тяжелая	4	Умеренная	3	2

Уникальный идентификатор	Опасность	Опасная ситуация	Негативное воздействие	Степень тяжести вреда	Частота возникновения вреда	Индекс риска		
25-2		Попытки достижения кольца и надлежащего позиционирования приводят к повреждению сердечного клапана	Травма миокарда	Тяжелая	4	Низкая	2	1
25-3		В попытках продвижения вперед разрушает слои или перфорирует стенки сосуда	Травматизация сосуда	Опасная для жизни	5	Низкая	2	2
10-0	Система доставки — Сложность при извлечении клапана из интродьюсера	Медленное/затрудненное снятие интродьюсера увеличивает время установки клапана	Продолжительная процедура	Незначительная	1	Низкая	2	0
22-0	Система доставки — Невозможность выведения клапана из интродьюсера	Изделие не может лечь нативный аортальный клапан, дополнительное время требуется для подготовки нового изделия / замены изделия	Продолжительная процедура	Ограниченная	2	Высокая	4	1
22-1		Частично обнаженный клапан требует вмешательства для извлечения	Необходимость в дополнительном вмешательстве	Умеренная	3	Маловероятная	1	0
22-2		Частично обнаженный клапан выводится через/в сосудистую сеть для удаления	Эмболия	Умеренная	3	Маловероятная	1	0
22-3			Травматизация сосуда	Умеренная	3	Маловероятная	1	0
22-5				Тяжелая	4	Маловероятная	1	1
22-4			Необходимость в дополнительном вмешательстве	Умеренная	3	Маловероятная	1	0
22-6				Тяжелая	4	Маловероятная	1	1
4-0	Система доставки – затруднения при блокировке клапана	Требуется дополнительное время и (или) более одной попытки, чтобы успешно зафиксировать все 3 стяжки и штырька	Продолжительная процедура	Незначительная	1	Высокая	4	0
15-0	Система доставки – невозможность блокировки клапана (нормально)	Клапан не может быть закреплён в кольце, поскольку пользователь не может завершить блокировку (т.е. закрыть зазор между стяжкой и штырьком в одном или нескольких положениях); требуется дополнительное время для подготовки нового изделия/замены изделия	Продолжительная процедура	Ограниченная	2	Высокая	4	1
16-0	Система доставки – невозможно заблокировать клапан	Пользователь принимает решение об извлечении: клапан успешно повторно помещен в интродьюсер и Пользователь принимает решение об извлечении: Клапан не был успешно повторно помещен в интродьюсер и выведен через сосудистую сеть	Продолжительная процедура	Ограниченная	2	Высокая	4	1
16-1			Травматизация сосуда	Умеренная	3	Низкая	2	1
16-4				Тяжелая	4	Низкая	2	1
16-6				Опасная для жизни	5	Низкая	2	2
16-2				Необходимость в дополнительном вмешательстве	Умеренная	3	Низкая	2
16-5			Тяжелая		4	Низкая	2	1
16-3		Пользователь принимает решение о высвобождении: Клапан освобождается и эмболизируется	Эмболия	Умеренная	3	Маловероятная	1	0
16-7			Эмболия	Умеренная	3	Маловероятная	1	0
16-8				Опасная для жизни	5	Маловероятная	1	1
16-9			Необходимость в дополнительном вмешательстве	Умеренная	3	Маловероятная	1	0

Уникальный идентификатор	Опасность	Опасная ситуация	Негативное воздействие	Степень тяжести вреда		Частота возникновения вреда		Индекс риска	
16-10		Пользователь принимает решение о высвобождении: Клапан освобождается и сохраняет положение в кольце (неоптимально)		Тяжелая	4	Маловероятная	1	1	
16-11			Клапанная недостаточность	Тяжелая	4	Маловероятная	1	1	
16-12			Необходимость в дополнительном вмешательстве	Умеренная	3	Умеренная	3	1	
9-0	Система доставки – затруднения при разблокировке клапана	Требуется дополнительное время и (или) более одной попытки, чтобы успешно разблокировать все 3 стижки и штырька	Продолжительная процедура	Незначительная	1	Высокая	4	0	
21-0	Система доставки – невозможно разблокировать клапан	Пользователь принимает решение об извлечении: клапан успешно повторно помещен в интродьюсер и	Продолжительная процедура	Ограниченная	2	Низкая	2	0	
21-1		Пользователь принимает решение об извлечении: Клапан не был успешно повторно помещен в интродьюсер и выведен через сосудистую сеть, для удаления	Травматизация сосуда	Умеренная	3	Низкая	2	1	
21-4				Тяжелая	4	Низкая	2	1	
21-6				Опасная для жизни	5	Низкая	2	2	
21-2				Необходимость в дополнительном вмешательстве	Умеренная	3	Низкая	2	1
21-5		Пользователь принимает решение о высвобождении: Клапан тоже высвобождается аортально	Ишемия миокарда	Тяжелая	4	Низкая	2	1	
21-3				Эмболия	Умеренная	3	Низкая	2	1
21-7				Умеренная	3	Низкая	2	1	
21-17				Закупорка сосудов	Опасная для жизни	5	Низкая	2	2
21-8		Пользователь принимает решение о высвобождении: Клапан тоже высвобождается вентрикулярно	Клапанная недостаточность	Аритмия	Опасная для жизни	5	Маловероятная	1	1
21-9				Ограниченная	2	Низкая	2	0	
21-10				Необходимость в дополнительном вмешательстве	Ограниченная	2	Низкая	2	0
21-11				Умеренная	3	Низкая	2	1	
21-12				Эмболия	Умеренная	3	Низкая	2	1
21-14				Тяжелая	4	Низкая	2	1	
21-13		Пользователь принимает решение о высвобождении: Клапан высвобождается в сосудистой системе (эктопически)	Травма проводящих путей	Тяжелая	4	Низкая	2	1	
21-15				Травма миокарда	Тяжелая	4	Низкая	2	1
21-11				Необходимость в дополнительном вмешательстве	Умеренная	3	Низкая	2	1
21-16	Тяжелая			4	Низкая	2	1		
5-2	Система доставки — Сложность при позиционировании/повторном позиционировании клапана	Повреждение тканей в результате длительного локализованного взаимодействия / переходного усилия между клапаном / изделием и ВТЛЖ/проводящей системой	Аритмия	Ограниченная	2	Умеренная	3	0	
5-0			Травма проводящих путей	Умеренная	3	Маловероятная	1	0	
5-1									
				Тяжелая	4	Маловероятная	1	1	

Уникальный идентификатор	Опасность	Опасная ситуация	Негативное воздействие	Степень тяжести вреда		Частота возникновения вреда		Индекс риска
17-0	Система доставки – невозможность позиционирования/повторного позиционирования клапана (нормально)	Имплантат не может лечь аортальный клапан, так как он обнажается со структурными/компонентными аномалиями (например, деформацией оплетки и т.д.); дополнительное время, необходимое для подготовки нового изделия	Продолжительная процедура	Ограниченная	2	Высокая	4	1

Уникальный идентификатор	Опасность	Опасная ситуация	Негативное воздействие	Степень тяжести вреда	Частота возникновения вреда	Индекс риска		
8-0	Система доставки — сложность при повторном введении клапана в интродьюсер	Требуется дополнительное время и (или) более одной попытки для повторного введения изделия в интродьюсер (например, повторная установка передних зажимов) для репозиции в анатомии	Продолжительная процедура	Незначительная	1	Высокая	4	0
8-1		Требуется дополнительное время и (или) более одной попытки для повторного помещения клапана в интродьюсер в достаточной степени для удаления из анатомии	Продолжительная процедура	Ограниченная	2	Умеренная	3	0
20-0	Система доставки – невозможно повторно ввести клапан в интродьюсер	Пользователь принимает решение об удалении: Клапан выводится в/через сосудистую сеть для удаления	Продолжительная процедура	Ограниченная	2	Низкая	2	0
20-1			Травматизация сосуда	Умеренная	3	Низкая	2	1
20-2			Необходимость в дополнительном вмешательстве	Умеренная	3	Низкая	2	1
20-5				Тяжелая	4	Низкая	2	1
20-3			Эмболия	Умеренная	3	Низкая	2	1
20-4			Травматизация сосуда	Тяжелая	4	Умеренная	3	2
20-6				Опасная для жизни	5	Низкая	2	2
20-7		Пользователь принимает решение о высвобождении: Клапан тоже высвобождается аортально	Ишемия миокарда	Умеренная	3	Маловероятная	1	0
20-8			Закупорка сосудов	Опасная для жизни	5	Маловероятная	1	1
20-17			Аритмия	Опасная для жизни	5	Маловероятная	1	1
20-9		Пользователь принимает решение о высвобождении: Клапан тоже высвобождается вентрикулярно	Клапанная недостаточность	Ограниченная	2	Маловероятная	1	0
20-10				Умеренная	3	Маловероятная	1	0
20-12			Эмболия	Умеренная	3	Маловероятная	1	0
20-14				Тяжелая	4	Маловероятная	1	1
20-13			Травма проводящих путей	Тяжелая	4	Маловероятная	1	1
20-15			Травма миокарда	Тяжелая	4	Маловероятная	1	1
20-11	Пользователь принимает решение о высвобождении: Клапан высвобождается в сосудистой системе (экстопически)	Необходимость в дополнительном вмешательстве	Умеренная	3	Маловероятная	1	0	
20-16			Тяжелая	4	Маловероятная	1	1	

Уникальный идентификатор	Опасность	Опасная ситуация	Негативное воздействие	Степень тяжести вреда		Частота возникновения вреда		Индекс риска
6-0	Система доставки — сложность при отсоединении клапана	Для отсоединения клапана требуется дополнительное время и (или) более одной попытки	Продолжительная процедура	Незначительная	1	Высокая	4	0

Уникальный идентификатор	Опасность	Опасная ситуация	Негативное воздействие	Степень тяжести вреда	Частота возникновения вреда	Индекс риска		
12-0	Система доставки – Преждевременное отсоединение клапана	Эмболизация клапана в аорте	Эмболия	Умеренная	3	Маловероятная	1	0
12-2			Необходимость в дополнительном	Умеренная	3	Маловероятная	1	0
12-1		Эмболизация клапана в миокарде	Эмболия	Тяжелая	4	Маловероятная	1	1
12-3			Необходимость в дополнительном	Тяжелая	4	Маловероятная	1	1
12-4		Клапан сохраняет позицию в кольце (неоптимально)	Клапанная недостаточность	Умеренная	3	Маловероятная	1	0
12-5			Необходимость в дополнительном	Умеренная	3	Маловероятная	1	0
12-6		Чрезмерное позиционирование/размещение клапана в аорте	Ишемия миокарда	Умеренная	3	Маловероятная	1	0
12-7			Закупорка сосудов	Опасная для жизни	5	Маловероятная	1	1
12-14			Аритмия	Опасная для жизни	5	Маловероятная	1	1
12-8		Чрезмерное позиционирование/размещение клапана в желудочке	Травма миокарда	Тяжелая	4	Маловероятная	1	1
12-9			Травма проводящих путей	Тяжелая	4	Маловероятная	1	1
12-10			Эмболия	Умеренная	3	Маловероятная	1	0
12-11		Клапан размещен в сосудистой сети (эктопически)		Тяжелая	4	Маловероятная	1	1
12-12			Необходимость в дополнительном вмешательстве	Тяжелая	4	Низкая	2	1
12-13			Умеренная	3	Умеренная	3	1	
18-0	Система доставки – невозможно отсоединить клапан	Клапан успешно повторно помещен в интродьюсер и извлечен/удален без проблем (неотложная операция)	Продолжительная процедура	Ограниченная	2	Умеренная	3	0
18-1		Клапан не был (успешно) повторно помещен в интродьюсер	Травматизация сосуда	Умеренная	3	Умеренная	3	1
18-4				Тяжелая	4	Умеренная	3	2
18-6				Опасная для жизни	5	Маловероятная	1	1
18-2			Необходимость в дополнительном вмешательстве	Умеренная	3	Умеренная	3	1
18-5		Тяжелая		4	Низкая	2	1	
18-3		Эмболия	Умеренная	3	Маловероятная	1	0	
7-0	Система доставки — сложность при повторном введении в интродьюсер после отсоединения клапана	Требуется дополнительное время и (или) более одной попытки повторного введения компонентов на дистальном конце катетера после отсоединения клапана	Продолжительная процедура	Незначительная	1	Умеренная	3	0

Уникальный идентификатор	Опасность	Опасная ситуация	Негативное воздействие	Степень тяжести вреда		Частота возникновения вреда		Индекс риска
19-0	Система доставки – Невозможность повторного введения в интродьюсер после отсоединения клапана	Затруднение при извлечении изделия, после отсоединения клапана	Продолжительная процедура	Незначительная	1	Маловероятная	1	0
19-3			Необходимость в дополнительном	Умеренная	3	Маловероятная	1	0
19-1		Открытые компоненты на дистальном конце взаимодействуют со стенкой сосуда	Травматизация сосуда	Ограниченная	2	Маловероятная	1	0
19-2				Умеренная	3	Маловероятная	1	0
19-7				Тяжелая	4	Маловероятная	1	1
19-4		Открытые компоненты на дистальном конце смещают эмболический материал (бляшки, ткани, тромбы и	Эмболия	Умеренная	3	Маловероятная	1	0
19-5		Открытые компоненты на дистальном конце повреждают/нарушают размещение/позиционирование	Эмболия	Умеренная	3	Умеренная	3	1
19-6		клапана во время извлечения	Клапанная недостаточность	Умеренная	3	Умеренная	3	1

Уникальный идентификатор	Опасность	Опасная ситуация	Негативное воздействие	Степень тяжести вреда		Частота возникновения вреда		Индекс риска
27-0	Изделие – Извлечение затруднено / невозможно	Несовместимость катетера/интродюсера	Продолжительная процедура	Незначительная	1	Умеренная	3	0
27-1		Катетер и интродюсер следует извлекать вместе	Продолжительная процедура	Незначительная	1	Умеренная	3	0
28-0	Изделие – Попадание воздуха	Попадание воздуха в кровотоки	Эмболия	Умеренная	3	Маловероятная	1	0
28-1			Необходимость в дополнительном вмешательстве	Умеренная	3	Маловероятная	1	0
29-0	Изделие – Чрезмерное остаточное содержание глутаральдегида	Пациент подвергается воздействию (изнутри) остаточных концентраций глутаральдегида	Токсичность	Тяжелая	4	Маловероятная	1	1
29-1		Пользователь подвергается воздействию (снаружи) остаточных концентраций глутаральдегида	Токсичность	Ограниченная	2	Низкая	2	0
30-0	Изделие – Блокировка проводника	Трудности при удалении изделия с проводника после операции/ катетер и интродюсер следует удалять вместе после операции	Продолжительная процедура	Незначительная	1	Умеренная	3	0
30-3		Трудности при извлечении/позиционировании проводника после операции	Продолжительная процедура	Незначительная	1	Умеренная	3	0
30-1		Удаление всей системы с потерей доступа	Необходимость в дополнительном вмешательстве	Ограниченная	2	Высокая	4	1
30-2		Проводник перемещается вперед вместе с изделием, повреждая желудочек	Травма миокарда	Опасная для жизни	5	Низкая	2	2
31-0	Изделие — аллерген никель (норма)	Системная токсичность - аллерген (из катетера) оказывает воздействие на пациента, вызывая аллергию	Аллергическая реакция	Тяжелая	4	Маловероятная	1	1
32-2	Изделие - Норма	Смещение твердого эмболического материала, такого как сгусток крови, эмболия от бляшки или другой ткани	Эмболия	Ограниченная	2	Умеренная	3	0
32-1				Умеренная	3	Высокая	4	2
32-0				Тяжелая	4	Высокая	4	2
32-3		Расщепление, разрушение, перфорация или раздражение стенок сосуда	Травматизация сосуда	Ограниченная	2	Умеренная	3	0
32-4				Умеренная	3	Умеренная	3	1
32-5				Тяжелая	4	Умеренная	3	2
32-6				Опасная для жизни	5	Очень высокая	5	3
32-8		Перфорация сердца/желудочка	Травма миокарда	Тяжелая	4	Высокая	4	2
32-7				Опасная для жизни	5	Умеренная	3	3
32-82				Перикардialный выпот	Тяжелая	4	Высокая	4
32-83		Тампонада сердца		Опасная для жизни	5	Умеренная	3	3
32-9				Травма миокарда	Умеренная	3	Умеренная	3
32-10		Повреждение клапана сердца (включает в себя митральный клапан и митральный аппарат)		Тяжелая	4	Низкая	2	1
32-11				Ограниченная	2	Умеренная	3	0
32-12		Окклюзия кровотока в головном мозге твердым эмболическим материалом	Острое нарушение мозгового кровообращения	Умеренная	3	Высокая	4	2
32-13				Тяжелая	4	Высокая	4	2
32-14				Опасная для жизни	5	Умеренная	3	3
32-15	Образование неокклюзивных сгустков крови на/вблизи створок клапана, не требующих какого-либо лечения			Тромбоз	Ограниченная	2	Умеренная	3
32-16	Образование сгустков крови на/вблизи створок клапана, что приводит к обратимому нарушению створки и	Тромбоз	Умеренная	3	Высокая	4	2	
32-17	Умеренный тромбоз клапанов. Для устранения/излечения требуется чрескожное вмешательство	Необходимость в дополнительном	Умеренная	3	Высокая	4	2	

Уникальный идентификатор	Опасность	Опасная ситуация	Негативное воздействие	Степень тяжести вреда		Частота возникновения вреда		Индекс риска
32-18		Значительное образование сгустков крови на/вблизи створок клапана, что приводит к необратимому	Тромбоз	Тяжелая	4	Низкая	2	1
32-19		Тяжелый тромбоз клапанов. Требуется хирургическое вмешательство (например, извлечение имплантата)	Необходимость в дополнительном	Тяжелая	4	Низкая	2	1
32-20		Хроническое образование сгустков крови на/вблизи створок клапана, что приводит к фатальному снижению	Тромбоз	Опасная для жизни	5	Маловероятная	1	1
32-21		Известное осложнение, связанное с транскатетерным протезированием аортального клапана (ТПАК) / операций: Кардиомиопатия / сердечная недостаточность / Низкий сердечный выброс / Хроническая клапанная недостаточность (с повторной госпитализацией), и т. д.	Хроническая сердечная недостаточность	Умеренная	3	Умеренная	3	1
32-90				Тяжелая	4	Умеренная	3	2
32-22		Известное осложнение, связанное с транскатетерным протезированием аортального клапана (ТПАК)/	Стенокардия	Тяжелая	4	Умеренная	3	2

Уникальный идентификатор	Опасность	Опасная ситуация	Негативное воздействие	Степень тяжести вреда	Частота возникновения вреда		Индекс риска
32-23	Изделие - Норма	Известное осложнение, связанное с транскатетерным протезированием аортального клапана (ТПАК)/	Инфаркт миокарда	Опасная для жизни	5	Умеренная	3
32-24		Известное осложнение, связанное с транскатетерным протезированием аортального клапана (ТПАК)/	Гематологическая дискразия	Ограниченная	2	Высокая	4
32-25		Известное осложнение, связанное с транскатетерным протезированием аортального клапана (ТПАК)/	Остановка сердца	Опасная для жизни	5	Низкая	2
32-89		Известное осложнение, связанное с транскатетерным протезированием аортального клапана (ТПАК)/	Эндокардит	Опасная для жизни	5	Умеренная	3
32-26		операций: Приобретенный протестический эндокардит аортального клапана	Эндокардит	Тяжелая	4	Низкая	2
32-27			Эндокардит	Умеренная	3	Умеренная	3
32-85			Острое нарушение мозгового	Умеренная	3	Низкая	2
32-28			Кровоизлияние	Опасная для жизни	5	Низкая	2
32-29		Известное осложнение, связанное с транскатетерным протезированием аортального клапана (ТПАК)/	Кровоизлияние	Умеренная	3	Умеренная	3
32-30		Известное осложнение, связанное с транскатетерным протезированием аортального клапана (ТПАК)/	Кровоизлияние	Ограниченная	2	Низкая	2
32-31		Известное осложнение, связанное с транскатетерным протезированием аортального клапана (ТПАК)/	Гипотония	Тяжелая	4	Умеренная	3
32-32		Известное осложнение, связанное с транскатетерным протезированием аортального клапана	Артериальная гипертензия	Тяжелая	4	Умеренная	3
32-33		Известное осложнение, связанное с транскатетерным протезированием аортального клапана	Инфекция	Тяжелая	4	Высокая	4
32-84		Известное осложнение, связанное с транскатетерным протезированием аортального клапана	Лихорадка	Ограниченная	2	Умеренная	3
32-34		Известное осложнение, связанное с транскатетерным протезированием аортального клапана	Неврологические	Тяжелая	4	Маловероятная	1
32-35		Известное осложнение, связанное с транскатетерным протезированием аортального клапана	Боли	Умеренная	3	Низкая	2
32-36		Известное осложнение, связанное с транскатетерным протезированием аортального клапана	Почечная недостаточность / отказ	Тяжелая	4	Низкая	2
32-37		Известное осложнение, связанное с транскатетерным протезированием аортального клапана	Почечная недостаточность / отказ	Умеренная	3	Умеренная	3
32-38		Известное осложнение, связанное с транскатетерным протезированием аортального клапана	Дыхательная	Умеренная	3	Низкая	2
32-80		Известное осложнение, связанное с транскатетерным протезированием аортального клапана	Плевральный выпот	Тяжелая	4	Умеренная	3
32-39		Известное осложнение, связанное с транскатетерным протезированием аортального клапана	Дыхательная недостаточность	Тяжелая	4	Умеренная	3
32-40		Известное осложнение, связанное с транскатетерным протезированием аортального клапана	Синкопальное состояние	Умеренная	3	Низкая	2
32-81		Известное осложнение, связанное с транскатетерным протезированием аортального клапана	Отек	Тяжелая	4	Умеренная	3
32-41		Известное осложнение, связанное с транскатетерным протезированием аортального клапана (ТПАК)/	Шок	Опасная для жизни	5	Низкая	2
32-42		Известное осложнение, связанное с транскатетерным протезированием аортального клапана	Летальный исход	Опасная для жизни	5	Умеренная	3
32-43		Известное осложнение, связанное с транскатетерным протезированием аортального клапана	Гематома	Ограниченная	2	Низкая	0
32-44		(ТПАК)/операций: Осложнение на месте доступа - Гематома	Гематома	Умеренная	3	Низкая	2
32-45		Известное осложнение, связанное с транскатетерным протезированием аортального клапана	Клапанная недостаточность	Тяжелая	4	Умеренная	3
32-46		(ТПАК)/операций: Структурная дегенерация клапана / ухудшение состояния с течением времени (например, хронический износ/разрыв створок, кальцификация/рестеноз и т.д.)	Необходимость в дополнительном вмешательстве	Тяжелая	4	Умеренная	3
32-87		Известное осложнение, связанное с транскатетерным протезированием аортального клапана (ТПАК)/операций: Неструктурная дисфункция клапанов с течением времени (например, врастание в ткань, и т.д.)	Клапанная недостаточность	Тяжелая	4	Низкая	2
32-88		Известное осложнение, связанное с транскатетерным протезированием аортального клапана (ТПАК)/операций: Ишемия нижних конечностей (ноги, пищеварительный тракт, и т.д.)	Необходимость в дополнительном вмешательстве	Тяжелая	4	Низкая	2
32-47			Ишемия	Умеренная	3	Низкая	2
32-48			Необходимость в дополнительном	Умеренная	3	Низкая	2
32-49			Свищ	Умеренная	3	Низкая	2
32-50		Известное осложнение, связанное с транскатетерным протезированием аортального клапана	Полиорганная недостаточность	Опасная для жизни	5	Низкая	2
32-51	Изделие - Норма	Клапан повреждается при повторном введении катетера в интродьюсер после отсоединения клапана,	Клапанная недостаточность	Тяжелая	4	Маловероятная	1
32-52		Диаметр нативного кольца слишком мал	Необходимость в дополнительном вмешательстве	Тяжелая	4	Маловероятная	1
32-53			Умеренная	3	Маловероятная	1	0
32-54			Ограниченная	2	Маловероятная	1	0
32-55			Рестеноз	Умеренная	3	Низкая	2
32-70		Чрезмерная имплантация клапана в желудочке	Травма миокарда	Тяжелая	4	Маловероятная	1
32-56			Травма миокарда	Тяжелая	4	Маловероятная	1
32-58			Клапанная недостаточность	Тяжелая	4	Маловероятная	1
32-59			Умеренная	3	Маловероятная	1	0
32-66			Эмболия	Умеренная	3	Маловероятная	1
32-67			Тяжелая	4	Маловероятная	1	1
32-68			Необходимость в дополнительном	Тяжелая	4	Маловероятная	1

Уникальный идентификатор	Опасность	Опасная ситуация	Негативное воздействие	Степень тяжести вреда	Частота возникновения вреда	Индекс риска		
32-60		Чрезмерная имплантация клапана в аорте	Закупорка сосудов	Опасная для жизни	5	Умеренная	3	
32-86			Аритмия	Опасная для жизни	5	Маловероятная	1	1
32-61			Ишемия миокарда	Умеренная	3	Низкая	2	1
32-62		Диаметр нативного кольца слишком велик	Эмболия	Умеренная	3	Низкая	2	1
32-64			Тяжелая	4	Низкая	2	1	
32-63			Необходимость в дополнительном вмешательстве	Умеренная	3	Низкая	2	1
32-65			Тяжелая	4	Низкая	2	1	
32-69		Повреждение тканей во время/ после операции имплантации (включая многократную блокировку и (или) попытки позиционирования для оптимального размещения)	Аритмия	Ограниченная	2	Очень высокая	5	1
32-71			Травма проводящих путей	Умеренная	3	Умеренная	3	1
32-57		Клапан повреждается в результате вмешательства АРКТП (компрессии грудной клетки)	Тяжелая	4	Очень высокая	5	3	
32-72			Клапанная недостаточность	Умеренная	3	Маловероятная	1	0
32-73			Травматизация сосуда	Умеренная	3	Маловероятная	1	0
32-74		Клапан повреждается при пересечении проводников/ диагностических катетеров и т.д.	Эмболия	Умеренная	3	Маловероятная	1	0
32-75			Клапанная недостаточность	Тяжелая	4	Маловероятная	1	1
32-76			Необходимость в дополнительном	Тяжелая	4	Низкая	2	1
32-77			Эмболия	Тяжелая	4	Маловероятная	1	1
32-78		Клапан нагревается при МРТ	Некроз	Опасная для жизни	5	Маловероятная	1	1
32-79		Реакция ткани-хозяина на клапан	Аллергическая реакция	Тяжелая	4	Маловероятная	1	1
33-0	Изделие - Бионесовместимое	Бионесовместимое подключаемое извне изделие (катетер) вступает в контакт с циркулирующей кровью в течение ограниченного периода времени (< 24 часов)	Токсичность	Умеренная	3	Маловероятная	1	0
33-1			Опасная для жизни	5	Маловероятная	1	1	
33-2			Повреждение ткани	Умеренная	3	Маловероятная	1	0
33-3			Аллергическая реакция	Умеренная	3	Маловероятная	1	0
33-4			Тяжелая	4	Маловероятная	1	1	
33-5			Отек	Умеренная	3	Маловероятная	1	0
33-6			Тяжелая	4	Маловероятная	1	1	
33-7			Сыпь	Ограниченная	2	Маловероятная	1	0
33-8			Воспаление	Умеренная	3	Маловероятная	1	0
33-9			Лихорадка	Ограниченная	2	Маловероятная	1	0
33-10			Гематологическая дискразия	Ограниченная	2	Маловероятная	1	0
33-11			Умеренная	3	Маловероятная	1	0	
33-12			Тромбоз	Ограниченная	2	Маловероятная	1	0
33-13				Умеренная	3	Маловероятная	1	0
33-14				Тяжелая	4	Маловероятная	1	1
33-15		Бионесовместимое имплантируемое изделие (клапан) находится в постоянном контакте с кровью (>30 дней)	Токсичность	Умеренная	3	Маловероятная	1	0
33-16			Тяжелая	4	Маловероятная	1	1	
33-17			Опасная для жизни	5	Маловероятная	1	1	
33-18			Повреждение ткани	Тяжелая	4	Маловероятная	1	1
33-19			Аллергическая реакция	Тяжелая	4	Маловероятная	1	1
33-20			Опасная для жизни	5	Маловероятная	1	1	
33-21			Отек	Тяжелая	4	Маловероятная	1	1
33-22			Опасная для жизни	5	Маловероятная	1	1	
33-23			Сыпь	Ограниченная	2	Маловероятная	1	0
33-24			Воспаление	Умеренная	3	Маловероятная	1	0
33-25			Тяжелая	4	Маловероятная	1	1	
33-26		Лихорадка	Ограниченная	2	Маловероятная	1	0	
33-27		Токсичность — Умеренная	Умеренная	3	Маловероятная	1	0	
33-28		Токсичность	Опасная для жизни	5	Маловероятная	1	1	
33-29		Закупорка сосудов	Тяжелая	4	Маловероятная	1	1	
33-30		Опасная для жизни	5	Маловероятная	1	1		
33-31		Обструкция	Тяжелая	4	Маловероятная	1	1	
33-32			Опасная для жизни	5	Маловероятная	1	1	
33-33			Мышечные спазмы	Тяжелая	4	Маловероятная	1	1
33-34			Острое нарушение мозгового кровообращения	Тяжелая	4	Маловероятная	1	1
33-35		Опасная для жизни	5	Маловероятная	1	1		

Уникальный идентификатор	Опасность	Опасная ситуация	Негативное воздействие	Степень тяжести вреда		Частота возникновения вреда		Индекс риска
33-36			Гематологическая дискразия	Умеренная	3	Маловероятная	1	0
33-37			Тромбоз	Тяжелая	4	Маловероятная	1	1
33-38				Опасная для жизни	5	Маловероятная	1	1
33-39			Электролитный дисбаланс	Тяжелая	4	Маловероятная	1	1

Уникальный идентификатор	Опасности	Опасная ситуация	Негативное воздействие	Степень тяжести вреда		Частота возникновения вреда		Индекс риска
34-0	Изделие — не стерильно	Инфекционные агенты попадают в кровоток	Инфекция	Умеренная	3	Маловероятная	1	0
34-1				Тяжелая	4	Маловероятная	1	1
34-4				Опасная для жизни	5	Маловероятная	1	1
34-2		Нативный/врожденный протестический эндокардит аортального клапана, требующий медикаментозного лечения	Эндокардит	Умеренная	3	Маловероятная	1	0
34-3		Нативный/врожденный протестический эндокардит аортального клапана, требующий извлечения имплантата	Эндокардит	Тяжелая	4	Маловероятная	1	1
35-0	Изделие – Механические включения	Инородный материал на клапане увеличивает время, необходимое для подготовки изделия к использованию, или делает его непригодным для использования, и пользователю приходится подготовить новое изделие на замену.	Продолжительная процедура	Незначительная	1	Высокая	4	0
35-1		Инородный материал нарушает кровоток	Эмболия	Ограниченная	2	Маловероятная	1	0
35-2				Умеренная	3	Маловероятная	1	0
36-0	Изделие – пироженные вещества	Пирогены попадают в кровоток	Воздействие биологически опасных материалов	Умеренная	3	Маловероятная	1	0
37-0	Изделие – отделение	Неизвлекаемый фрагмент/деталь изделия осталась в теле пациента	Неизвлеченные фрагменты изделия	Ограниченная	2	Умеренная	3	0
37-1		Неизвлекаемый фрагмент/деталь изделия содержится внутри изделия	Продолжительная процедура	Ограниченная	2	Низкая	2	0
37-2		Неизвлекаемый фрагмент/деталь изделия осталась в организме пациента	Неизвлеченные фрагменты изделия	Умеренная	3	Низкая	2	1
37-3				Тяжелая	4	Низкая	2	1

Уникальный идентификатор	Опасность	Опасная ситуация	Негативное воздействие	Степень тяжести вреда	Частота возникновения вреда	Индекс риска			
37-4			Закупорка сосудов	Тяжелая	4	Маловероятная	1	1	
38-0	Изделие – Трансмиссивные агенты	Трансмиссивные агенты попадают в кровоток	Воздействие биологически опасных материалов	Опасная для жизни	5	Низкая	2	2	
44-0	Маркерные полоски - Недостаточная рентгеноконтрастность	Трудности при доставке и (или) позиционировании клапана надлежащим образом	Продолжительная процедура	Незначительная	1	Маловероятная	1	0	
47-0	Кончик (передний конус) – Недостаточная рентгеноконтрастность	Трудности при доставке и (или) позиционировании клапана надлежащим образом	Продолжительная процедура	Незначительная	1	Маловероятная	1	0	
48-0	Клапан – Происходит разблокировка	Эмболизация клапана в аорте	Эмболия	Умеренная	3	Маловероятная	1	0	
48-1			Ишемия миокарда	Умеренная	3	Маловероятная	1	0	
48-2			Закупорка сосудов	Опасная для жизни	5	Маловероятная	1	1	
48-10			Аритмия	Опасная для жизни	5	Маловероятная	1	1	
48-5			Необходимость в дополнительном	Умеренная	3	Маловероятная	1	0	
48-3		Эмболизация клапана в миокарде	Эмболия	Тяжелая	4	Маловероятная	1	1	
48-4			Травма миокарда	Тяжелая	4	Маловероятная	1	1	
48-6			Необходимость в дополнительном	Тяжелая	4	Маловероятная	1	1	
48-7		Клапан сохраняет положение, испытывает приклапанную утечку и (или) аортальную регургитацию	Клапанная недостаточность	Ограниченная	2	Маловероятная	1	0	
48-8			Клапанная недостаточность	Умеренная	3	Маловероятная	1	0	
48-9			Клапанная недостаточность	Тяжелая	4	Маловероятная	1	1	
49-0		Клапан – Смещение	Имплантат не может лечить нативный клапан / не может быть закреплён в кольце	Продолжительная процедура	Ограниченная	2	Высокая	4	1
49-1			Эмболизация клапана в аорте	Эмболия	Умеренная	3	Маловероятная	1	0
49-3				Необходимость в дополнительном	Умеренная	3	Умеренная	3	1
49-2	Эмболизация клапана в миокарде		Эмболия	Тяжелая	4	Низкая	2	1	
49-4			Необходимость в дополнительном	Тяжелая	4	Низкая	2	1	
49-5	Эмболия клапана и невозможность излечения путем чрескожного доступа / хирургически		Эмболия	Опасная для жизни	5	Маловероятная	1	1	
49-6	Клапан мигрирует в сторону аорты со временем		Ишемия миокарда	Умеренная	3	Маловероятная	1	0	
49-7			Закупорка сосудов	Опасная для жизни	5	Маловероятная	1	1	
49-8			Аритмия	Опасная для жизни	5	Маловероятная	1	1	
49-9	Клапан мигрирует в сторону миокарда со временем		Клапанная недостаточность	Умеренная	3	Маловероятная	1	0	
49-10			Необходимость в дополнительном	Умеренная	3	Низкая	2	1	
49-11			Эмболия	Умеренная	3	Маловероятная	1	0	
49-12			Тяжелая	4	Маловероятная	1	1		
49-13			Травма проводящих путей	Тяжелая	4	Маловероятная	1	1	
49-14	Травма миокарда	Тяжелая	4	Маловероятная	1	1			
50-0	Клапан – Трещины*	Потеря структуры и (или) функции клапанного имплантата	Травма миокарда	Опасная для жизни	5	Низкая	2	2	
50-5			Клапанная недостаточность	Опасная для жизни	5	Низкая	2	2	
50-6			Хроническая сердечная	Опасная для жизни	5	Низкая	2	2	
50-1		Воспаление/раздражение сосуда	Рестеноз	Умеренная	3	Низкая	2	1	
50-2		Иная неуточненная травма, без потери структуры и (или) функции клапанного имплантата	Травма, БДУ (без дополнительных вмешательств)	Умеренная	3	Маловероятная	1	0	
50-3		Ухудшение структуры и (или) функции клапанного имплантата	Необходимость в дополнительном вмешательстве	Умеренная	3	Маловероятная	1	0	
50-4			Тяжелая	4	Маловероятная	1	1		
50-7			Клапанная недостаточность	Умеренная	3	Маловероятная	1	0	
50-8			Тяжелая	4	Маловероятная	1	1		
50-9		Хроническая сердечная	Тяжелая	4	Маловероятная	1	1		

Уникальный идентификатор	Опасность	Опасная ситуация	Негативное воздействие	Степень тяжести вреда	Частота возникновения вреда	Индекс риска		
51-0	Клапан – Трещина 1 типа*	Иная неуточненная травма, без потери структуры и (или) функции клапанного имплантата	Травма, БДУ (без дополнительных уточнений)	Умеренная	3	Маловероятная	1	0
51-1			Необходимость в дополнительном вмешательстве	Умеренная	3	Маловероятная	1	0
52-0	Клапан – Несовместимость с МРТ	Смещение в направлении аорты (эмболизация)	Эмболия	Умеренная	3	Маловероятная	1	0
52-1			Необходимость в дополнительном	Умеренная	3	Маловероятная	1	0
52-2		Смещение в направлении миокарда (эмболизация)	Эмболия	Тяжелая	4	Маловероятная	1	1
52-3			Необходимость в дополнительном	Тяжелая	4	Маловероятная	1	1
52-4		Смещение в направлении аорты (миграция со временем)	Ишемия миокарда	Умеренная	3	Маловероятная	1	0
52-5			Закупорка сосудов	Опасная для жизни	5	Маловероятная	1	1
52-8		Смещение в направлении миокарда (миграция со временем)	Аритмия	Опасная для жизни	5	Маловероятная	1	1
52-6			Травма проводящих путей	Тяжелая	4	Маловероятная	1	1
52-7		Травма миокарда	Тяжелая	4	Маловероятная	1	1	
53-0	Клапан – Недостаточная рентгеноконтрастность	Затруднения при надлежащем позиционировании клапана	Продолжительная процедура	Незначительная	1	Маловероятная	1	0
54-0	Клапан – Нарушение герметичности	Околоклапанная утечка/аортальная регургитация, перед отделением клапана	Продолжительная процедура	Ограниченная	2	Низкая	2	0
54-7			Клапанная недостаточность	Незначительная	1	Очень высокая	5	0
54-8		Околоклапанная утечка и (или) аортальная регургитация после отделения клапана	Клапанная недостаточность	Незначительная	1	Очень высокая	5	0
54-1			Ограниченная	2	Умеренная	3	0	
54-3			Умеренная	3	Умеренная	3	1	
54-5			Тяжелая	4	Умеренная	3	2	
54-2			Необходимость в дополнительном вмешательстве	Ограниченная	2	Умеренная	3	0
54-4				Умеренная	3	Умеренная	3	1
54-6		Тяжелая	4	Умеренная	3	2		
55-0	Клапан – Высота превышает заявленную	Чрезмерное разворачивание клапана в аорте	Ишемия миокарда	Умеренная	3	Маловероятная	1	0
55-1			Закупорка сосудов	Опасная для жизни	5	Маловероятная	1	1
55-8			Аритмия	Опасная для жизни	5	Маловероятная	1	1
55-2		Чрезмерное разворачивание клапана в желудочке	Эмболия	Умеренная	3	Маловероятная	1	0
55-3			Тяжелая	4	Маловероятная	1	1	
55-4			Травма проводящих путей	Тяжелая	4	Маловероятная	1	1
55-5			Клапанная недостаточность	Умеренная	3	Маловероятная	1	0
55-6			Травма миокарда	Тяжелая	4	Маловероятная	1	1
55-7			Необходимость в дополнительном	Тяжелая	4	Маловероятная	1	1
56-0			Клапан – Слишком большое радиальное усилие	Аортальный клапан / кольцевой разрыв (т.е. перфорация с рассечением)	Травма миокарда	Опасная для жизни	5	Маловероятная
56-1	Повреждение тканей, вызывающее компрессию проводящей системы – требуется постоянный кардиостимулятор.	Травма проводящих путей		Тяжелая	4	Маловероятная	1	1
57-0	Клапан – Стеноз (неподвижность створки)	Снижение кровотока через клапан вызывает повышенный градиент (т.е. высокую скорость кровотока)	Ишемия миокарда	Умеренная	3	Низкая	2	1
57-1			Необходимость в дополнительном	Умеренная	3	Высокая	4	2
57-2		Хроническое снижение кровотока, приводящее к обострению ишемии / сердечной недостаточности / дисфункции	Стенокардия	Тяжелая	4	Маловероятная	1	1
57-3			Необходимость в дополнительном	Тяжелая	4	Низкая	2	1
57-4		Гемолиз	Гематологическая дискразия	Ограниченная	2	Маловероятная	1	0
23-0	Изделие – Повреждение в упаковке или после извлечения из упаковки	Требуется дополнительное время для извлечения из упаковки и подготовки изделия, или для замены и подготовки нового изделия.	Продолжительная процедура	Незначительная	1	Умеренная	3	0
39-0	РПЗ - неразборчивое	Пользователь испытывает трудности или не может прочесть информацию в РПЗ.	Продолжительная процедура	Незначительная	1	Маловероятная	1	0

Уникальный идентификатор	Опасность	Опасная ситуация	Негативное воздействие	Степень тяжести вреда		Частота возникновения вреда		Индекс риска
40-0	РПЭ - Неправильное содержание	Ошибочная информация передается пользователю (через РПЭ)	Продолжительная процедура	Незначительная	1	Маловероятная	1	0
41-0	Этикетка - не приклеивается	Требуется замена изделия и подбирается новое изделие	Продолжительная процедура	Незначительная	1	Маловероятная	1	0
42-0	Этикетка – неразборчивая	Требуется замена изделия и подбирается новое изделие	Продолжительная процедура	Незначительная	1	Маловероятная	1	0
43-0	Этикетка – Неправильное содержание этикетки	Пользователь запутывается в противоречивой информации на нескольких этикетках и выбирает новое изделие	Продолжительная процедура	Незначительная	1	Маловероятная	1	0
45-0	Упаковка - Затруднение/невозможность от	Пользователю требуется дополнительное время, чтобы открыть упаковку и (или) заменить изделие на новое.	Продолжительная процедура	Незначительная	1	Маловероятная	1	0

Уникальный идентификатор	Опасность	Опасная ситуация	Негативное воздействие	Степень тяжести вреда		Частота возникновения вреда		Индекс риска
46-0	Упаковка – повреждение	Требуется замена изделия и подбирается новое изделие.	Продолжительная процедура	Незначительная	1	Умеренная	3	0

*Сноска:

Определение опасности 1: Клапан — трещина типа 1: единичное повреждение на выводной коронке; распространяется от деформации (изгиб коронки) при введении клапана в интродьюсер; функциональность имплантата сохраняется.

Определение опасности 2: Клапан — повреждение(а): все прочие повреждения клапана, отличные от типа 1.

[Перевод с английского языка на русский язык]

[На бланке компании «Бостон Сайентифик Корпорейшн»]

«Бостон Сайентифик Корпорейшн»
(Boston Scientific Corporation)
300 Бостон Сайентифик Уэй
Мальборо, Массачусетс 01752
(300 Boston Scientific Way
Marlborough, MA 01752)
Тел.: 508-683-4000
www.bostonscientific.com

Для предъявления по месту требования:

Для предоставления в компетентные органы здравоохранения Российской Федерации

Настоящим я подтверждаю, что содержание документа «Анализ опасностей» в отношении медицинского изделия «Клапан аортальный транскатетерный Lotus Edge Valve System, предустановленный на систему доставки» является действительным и верным.

Компания «Бостон Сайентифик Корпорейшн», адрес: 300 Бостон Сайентифик Уэй, Мальборо, Массачусетс 01752, США, является официальным производителем изделия, указанного в документе «Анализ опасностей».

/подпись/
Подпись

Эрик Эллиотт
Менеджер II, отдел нормативно-правового регулирования
«Бостон Сайентифик Корпорейшн»

[Печать компании «Бостон Сайентифик»]

ШТАТ МИННЕСОТА)
) ТОЧНОЕ МЕСТО
ОКРУГ ХЕННЕПИН)

Подписано под присягой в моем присутствии сегодня, 19 марта 2020 г.

/подпись/
Дорис Э. Нойес, нотариус

[Штамп:
Дорис Э. Нойес
Нотариус
Штат Миннесота
Моя лицензия действительна до 31 января 2025 г.]

Перевела Козлова Дарья Владимировна

Российская Федерация
Город Москва

Третьего апреля две тысячи двадцатого года

Я, Иванова Раиса Ивановна, временно исполняющая обязанности нотариуса города Москвы Король Виктории Алексеевны, свидетельствую подлинность подписи переводчика Козловой Дарьи Владимировны.

Подпись сделана в моем присутствии.

Личность подписавшего документ установлена.

Зарегистрировано в реестре: №08/82-н/77-2020- 2-982

Взыскано государственной пошлины (по тарифу): 100 руб. 00 коп.

Уплачено за оказание услуг правового и технического характера: 300 руб. 00 коп.



Р.И. Иванова

Прощуровано, пронумеровано и скреплено печатью 21 лист(-а,-ов)

Р.И. Иванова

