

ISCHEMIA 研究方案

藥物治療與侵入性治療療效對比的國際性研究

**International Study of Comparative Health Effectiveness
With Medical and Invasive Approaches**

申辦者： 美國國立心肺血液研究所（NHLBI）

研究主席： Judith S. Hochman，MD

研究聯合主席： David J. Maron，MD

ISCHEMIA CKD 子研究 Sripal Bangalore，MD

主要研究者

臨床協調中心： 紐約大學醫學部心血管臨床研究中心

統計和資料協調中心： 杜克臨床研究院

研究方案版本日期： 2014 年 1 月 6 日

研究方案版本及修訂記錄

版本號/修訂	批准日期
1.0	2012 年 1 月 18 日
2.0	2014 年 1 月 6 日

研究方案簽字頁

下列簽字表示同意本研究方案以及附件的內容，並確保本項臨床試驗的實施將遵循研究方案的各項規定，包括涉及保密的所有聲明；並遵循地方法規和監管部門的要求、適用的法規以及 ICH 指南的要求。

版本日期：2014 年 1 月 6 日

主要研究者簽名

日期

主要研究者正楷

所屬單位

單位位址（城市，國家）

臨床試驗概要

全稱	藥物治療與侵入性治療療效對比的國際性研究
研究目的	<p><u>主要目的</u> 是評價在缺血檢查提示至少為中度缺血的穩定型缺血性心臟病（SIHD）患者當中，初始即進行心導管檢查，並在可行的情況下予以最佳再血管化治療，並輔以最佳藥物治療（OMT）的侵入性治療（INV）策略，與單用 OMT 僅當 OMT 失敗時再接受心導管檢查和再血管化治療的保守治療（CON）策略相比，能否降低心血管性死亡或非致死性心肌梗死的複合終點的發生率。</p> <p><u>次要目的</u> 是為了確定 INV 策略在改善心絞痛控制情況和疾病相關生活品質方面是否比 CON 策略更有效。其中心絞痛控制情況使用西雅圖心絞痛問卷（SAQ）中的心絞痛發作頻率量表進行評估，疾病相關生活品質使用 SAQ 中的生活品質量表進行評估。其他次要目的包括比較兩個隨機治療策略組的心血管性死亡、非致死性心肌梗死、心臟驟停後復蘇、因不穩定性心絞痛或心衰住院的複合終點的發生率；複合終點中各獨立事件的作用；全因死亡；卒中；及比較醫療衛生資源利用，費用和費用效益比。</p>
研究設計	ISCHEMIA 是一項國際多中心的療效對比研究。研究物件根據臨床指征接受缺血檢查之後，將按照 1:1 的方式隨機分配到 INV 策略組或 CON 策略組。
研究物件人數	大約 8000 例隨機受試者
協作單位分佈	國際多中心：世界範圍內大約有 500 個協作單位
入選標準	<ul style="list-style-type: none"> ● 一項缺血檢查提示至少為中度缺血（標準見附件 A） ● 受試者願意遵守研究方案各方面的要求，包括堅持被分配的治療策略，藥物治療和後續隨訪 ● 受試者願意簽署知情同意書 ● 年齡 ≥ 21 歲
排除標準	<ul style="list-style-type: none"> ● 左室射血分數（LVEF） < 35% ● 既往冠狀動脈電腦斷層掃描血管造影（CCTA）或心導管檢查（如有）提示無保護左主幹狹窄 ≥ 50% ● 近 12 個月內的 CCTA 或心導管檢查結果顯示「無阻塞性冠狀動脈疾病」（所有主要的心外膜血管狹窄 < 50%） ● 冠狀動脈解剖結構不適合實施 PCI 或 CABG

	<ul style="list-style-type: none"> ● 給予最強效藥物治療仍無法耐受的心絞痛 ● 對心絞痛的藥物治療非常不滿意 ● 既往藥物治療依從性差 ● 近 2 個月內發生急性冠脈綜合征 ● 近 12 個月內曾實施 PCI ● 近 6 個月內發生卒中或任何時間曾發生自發顱內出血 ● 曾發生需要治療終止的室性心動過速，或不因一過性可逆性原因引起的，伴有症狀的持續性室性心動過速 ● 篩檢時伴有 NYHA 心功能分級為 III-IV 級的心力衰竭或近 6 個月內因慢性心力衰竭加重而入院 ● 非缺血性擴張型或肥厚型心肌病 ● 接受透析的終末期腎臟疾病或腎小球濾過率估算值（eGFR）$< 30\text{mL/min}$（並非 CKD 子研究的排除標準，見 CKD 子研究，18 節） ● 嚴重瓣膜疾病或可能需要手術或介入瓣膜置換治療的瓣膜疾病 ● 對放射造影劑過敏，且不能透過提前給藥充分預防，或曾經對放射造影劑發生過任何過敏反應 ● 因計畫內的大型手術需要終止雙重抗血小板治療（注意患者可能在該計畫內手術後符合研究入選條件） ● 預期壽命因伴隨的非心血管疾病而短於研究持續時間 ● 妊娠（已知懷孕；如果可能，應在 CCTA 前和/或隨機前確認） ● 根據其主管醫生的判斷，可能有明顯的無保護左主幹狹窄患者（行 CCTA 的患者將由 CCTA 中心實驗室判讀左主幹冠狀動脈） ● 正在參加一項涉及未上市心臟藥物或設備的臨床試驗 ● 不能遵守研究方案 ● 超過協作單位 CCTA 或心導管檢查的體重或體型限制 ● 近期發作的加拿大心血管協會 III 級心絞痛，或者急性進展或惡化的任何級別的心絞痛 ● 加拿大心血管協會 IV 級心絞痛，包括非激發的靜息心絞痛 ● 為雙聯抗血小板治療禁忌的出血高風險 ● 心臟移植受體 ● 既往 CABG，除非 CABG 為不止 12 個月之前，並且冠狀動脈
--	---

	解剖結構被證實適合行 PCI 或再次 CABG 以完成缺血區的完全再血管化（須由 CCC 認可）
主要終點	首次發生心血管性死亡或非致死性心肌梗死的時間
次要終點	<ul style="list-style-type: none"> ● 根據 SAQ 心絞痛頻率量表，評估心絞痛控制情況 ● 根據 SAQ 生活品質量表，評估疾病特異性生活品質 ● 心血管性死亡、非致死性心肌梗死及卒中的複合終點 ● 心血管性死亡、非致死性心肌梗死、心臟驟停後復蘇及因不穩定性心絞痛或心力衰竭住院的複合終點 ● 全因死亡 ● 心血管性死亡 ● 非致死性心肌梗死 ● 心臟驟停後復蘇 ● 因不穩定性心絞痛住院 ● 因心力衰竭住院 ● 卒中 ● 心血管性死亡、非致死性心肌梗死、卒中、心臟驟停後復蘇、因不穩定性心絞痛或心力衰竭住院的複合終點 ● 醫療衛生資源的利用、費用和費用效益比
評估計畫	臨床合格性篩檢、CCTA 篩檢、隨機、1.5 個月、3 個月、6 個月、12 個月以及其後每 6 個月的隨訪
研究期限	入選期大約 4 年，預期至少隨訪 18-24 個月，平均隨訪 4 年左右。
臨床事件評審委員會	下列事件將在保持盲性的狀態下，由臨床事件評審委員會進行評審：死亡、心肌梗死、心臟驟停後復蘇、因不穩定性心絞痛住院、因心力衰竭住院和卒中。
資料及安全性監察委員會	一個獨立的資料及安全性監察委員會將在安全問題和研究整體進程上為 NHLBI 和主要研究者提供建議。
統計學考慮	假設納入約 8000 例受試者，隨機分組後，與 CON 策略組相比，INV 策略組主要複合終點累積發生率降低 15%，則兩組間比較的統計學把握度將超過 90%。
子研究(可選)	1. ISCHEMIA-CKD 子研究 額外入選約 1000 名嚴重 CKD（估算腎小球濾過率[eGFR] < 30 或接受透析治療），中到重度心肌缺血，並滿足所有其他

	<p>ISCHEMIA 研究入選條件，無排除條件（除 eGFR 外的）將被納入 ISCHEMIA-CKD 子研究。該研究主要目的是確定侵入性治療（INV）策略，與單用最佳藥物治療，僅在頑固性心絞痛，急性冠脈綜合症，急性缺血性心衰或心臟驟停復蘇時接受心導管檢查和再血管治療的保守治療（CON）策略相比，是否可減少全因死亡或非致死性心梗的複合終點的發生率。研究設計旨在可與主研究無縫的共同運行，協作醫院可以選擇不參加該部分研究。詳見第 18 章。</p> <p>2. CIAO-ISCHEMIA（ISCHEMIA 研究中因 CCTA 提示無阻塞性冠狀動脈病變而篩檢失敗患者 1 年缺血和心絞痛改變）入選 300 名因負荷超聲或 CMR 入選但因 CCTA 未發現阻塞性 CAD 而篩檢失敗由主研究排除患者。受試者在 1 年時進行症狀評估和再次負荷試驗。</p>
--	--

目錄

1. 縮略語和定義列表	10
2. 背景和原理	13
3. 研究目的	18
4. 研究設計	20
4.1 研究流程	20
4.3 入選/排除標準	24
4.3.1 獲取知情同意前的入選/排除標準	24
4.3.2 參加研究（並獲取知情同意）後、隨機前的入選/排除標準	27
5. 研究操作規程	28
5.1 缺血檢查的合格性確認	28
5.2 知情同意過程	28
5.3 互動式語音應答系統（IVRS）和互動式網路應答系統（IXRS）	29
5.4 中心實驗室對缺血情況的核查	30
5.5 冠狀動脈電腦斷層掃描血管造影（CCTA）	30
6. 管理策略	33
6.1 保守治療（CON）策略	33
6.2 侵入性治療（INV）策略	33
6.3 最佳藥物治療（OMT）	33
6.3.1 CON 組受試者的心絞痛治療	34
6.3.2 INV 組受試者心絞痛治療	34
6.4 最佳再血管化治療（ORT）	35
6.4.1 選擇 PCI 或 CABG 的標準	35
6.4.2 最佳經皮冠狀動脈介入治療指南	36
6.4.3 最佳外科再血管化指南	36
6.5 最大程度地堅持 CON 策略	37
6.6 隨機到 CON 組受試者的心導管檢查	38
7. 輔助的篩檢記錄表和調查	40
7.1 篩檢記錄表	40
7.2 篩選調查	40
8. 研究評估	43
8.1 肌酐及妊娠試驗	43
8.2 常規血液檢測	43
8.3 終點事件評估	43
8.4 血液生物標誌物和基因組學生物資源庫	44
8.5 服藥依從性	45
8.6 生活方式評估	45
8.7 生活品質評估	45
8.8 經濟學評估	46
9. 評估計畫	47
10. 臨床事件的評審	60
11. 統計學考慮和分析計畫	61
11.1 樣本量估計和統計學把握度	61

11.1.1	考慮因素和假設	61
11.1.2	檢驗把握度和檢驗精度概要	62
11.2	統計分析方案	64
11.2.1	主要終點事件分析	64
11.2.2	次要終點事件分析	65
11.2.3	主要終點事件數量不足的應急計畫	65
11.2.4	生活品質 (QOL) 分析	67
11.2.5	衛生經濟學分析	68
11.2.6	期中分析	68
12.	資料處理和記錄保存	72
12.1	電子化資料獲取 (EDC) 系統	72
12.2	資料管理和品質	72
12.3	資料的保密和安全	72
12.4	培訓	73
12.5	記錄的保存	73
12.6	經濟狀況和生活品質 (EQOL) 資料的管理	73
13.	安全性監察計畫	75
13.1	資料及安全性監察委員會	75
13.2	風險與獲益	75
13.3	安全性監察的目標和原理	78
13.4	研究者報告不良事件	78
13.5	需要監察的事件	78
14.	倫理學問題	81
14.1	法規和倫理依從性	81
14.2	知情同意過程	81
14.3	研究者和 IRB/IEC/REB 的職責	81
14.4	研究方案的修訂	82
14.5	提前終止研究	83
15.	研究組織結構	84
16.	資料訪問和共用	85
17.	出版物政策：概述	86
18.	ISCHEMIA-CKD 子研究	87
19.	參考文獻	95
20.	附件 A	100
21.	附件 B CIAO-ISCHEMIA 子研究	102

1. 縮略語和定義列表

ACC	美國心臟病學會
ACE-I	血管緊張素轉換酶抑制劑
ACS	急性冠脈綜合征
AHA	美國心臟協會
AST	穀草轉氨酶
ALT	穀丙轉氨酶
BARI 2D	2 型糖尿病患者旁路血管成形術血運重建研究
CABG	冠狀動脈旁路移植術
CAD	冠心病
Cath	心臟導管檢查術
CCC	臨床協調中心
CCS	加拿大心血管學會
CCTA	冠狀動脈電腦斷層掃描血管造影
CEC	臨床事件評審委員會
CI	可信區間
CKD	慢性腎臟疾病(定義為估算腎小球濾過率[eGFR] < 30 或接受透析治療)
CK-MB	肌酸激酶-MB
CL	中心實驗室
CMR	心臟磁共振成像
CON	保守治療策略(初始單用最佳藥物治療[OMT]，僅當出現無法耐受的症狀或急性缺血事件時才行心導管檢查及再血管化治療)
COURAGE	血運重建和強化藥物治療臨床結果評價研究
CV	心血管
DASI	Duke 體力活動指數
DNA	去氧核糖核酸
DSMB	資料及安全性監察委員會

ECG	心電圖
Echo	超聲心動圖
eCRF	電子病例報告表
EDC	電子資料獲取
EDTA	乙二胺四乙酸
ERES	電子簽名
eGFR	估算的腎小球濾過率
EQ-5D	歐洲五維健康量表
EQOL	經濟與生活品質
EQOLCC	EQOL 協調中心
ESC	歐洲心臟學會
ETT	運動耐量試驗
EU Directive	歐盟資料保護指令
FFR	血流儲備分數
HbA1c	糖化血紅蛋白
HDL	高密度脂蛋白
HF	心力衰竭
HIPAA	健康保險便利和責任法案
HR	風險比
ICC	缺血影像學協調中心
ICH	國際協調會議
IEC	機構倫理委員會
INV	侵入性治療策略(行心導管檢查以實施最佳血運重建治療並輔以最佳藥物治療)
IRB	科學研究與倫理審查委員會
ISCHEMIA	國際藥物治療與侵入性治療療效對比研究
IVRS	互動式語音應答系統
IVUS	血管內超聲
IXRS	互動式網路應答系統

LM CAD	冠狀動脈左主幹病變
LOT-R	生活取向測驗-修訂版
LVEF	左室射血分數
MI	心肌梗死
MOE	誤差範圍
MOO	操作手冊
MPI	心肌灌注顯像
NHLBI	國家心肺血液研究院
NIH	國立衛生研究院
NINDS	(美國) 國家神經紊亂和卒中研究院
NYHA	紐約心臟協會
OMT	最佳藥物治療
ORT	最佳再血管化治療
PACE	以患者為中心的運動、營養評估與諮詢
PCI	經皮冠脈介入治療
PET	正電子發射斷層掃描
PHI	受保護的健康資訊
PHQ-8	患者健康問卷-8
PI	主要研究者
PIPEDA	個人資訊保護與電子檔法案
PSS	感知壓力量表
REB	研究倫理委員會
RNA	核糖核酸
SAC	統計分析中心
SAQ	西雅圖心絞痛問卷
SDCC	統計與資料協調中心
SIHD	穩定性缺血性心臟病
SPECT	單光子發射電腦斷層顯像
WHF	世界心臟聯盟

2. 背景和原理

冠心病（CAD）是全球致死和致殘的首要原因，1760 萬美國人受其影響，每年約導致美國 45 萬人死於冠心病¹。全球每年有 720 萬人因冠心病致死²。目前侵入性治療策略在冠心病的評估和治療方面應用普遍，然而該策略對穩定性缺血性心臟病（SIHD）患者長期臨床預後產生有利影響的證據已過於陳舊。在 19 世紀 70 年代進行的隨機臨床試驗顯示，與藥物治療相比，外科血管重建術（冠狀動脈旁路移植術[CABG]）可提高 SIHD 患者的生存率³⁻⁶。且高危解剖結構的亞組獲益最大。很多原因致使這些研究結果與當今 SIHD 患者之間的相關性不明確。其中最重要的原因是，近些年經臨床試驗證實可有效減少臨床事件的藥物，在當時很少應用。這些治療包括阿司匹林、 β 受體阻滯劑、他汀類藥物、血管緊張素轉換酶（ACE）抑制劑，以及生活方式干預⁷⁻¹⁷。特別是高劑量他汀，是可以治療疾病和改善預後的重要因素。而且，這些藥物聯合治療的累積效應預期可使臨床事件的相對風險下降約 50%^{9,18-20}。因此，早期進行的對比 CABG 與藥物治療的臨床試驗結果與當今臨床實踐的延續相關性如何，只能是推測性的。

當前，藥物治療基礎上的再血管化治療對比單純藥物治療的研究已在幾類患者人群中開展。外科治療缺血性心衰（STICH）研究只比較了具有高死亡風險的心衰佇列（具有嚴重心衰，射血分數 \leq 35%的冠心病患者）行 CABG 與單純藥物治療的全因死亡率。ISCHEMIA 研究將排除這類患者。STICH 研究報告，兩個治療組間全因死亡率（主要終點）無顯著差異（ $P=0.12$ ）；CABG 組心血管死亡和住院的複合終點發生率下降²¹。在 STICH 的一個亞組研究中，CABG 組與單純藥物治療組相比，心肌存活率方面未見顯著差異²²。

再血管化和強化藥物治療臨床結果評價 (COURAGE)²³ 研究和 2 型糖尿病患者旁路血管成形術血運重建調查 (BARI 2D)²⁴ 研究證明, SIHD 患者 (排除了嚴重左室功能不全者), 應用再血管化治療輔以最佳藥物治療 (OMT) 的策略, 與單純 OMT 相比, 並不能降低死亡或心肌梗死的發生風險。重要的是, 這兩項研究都是在患者接受心導管檢查 (cath) 後才進行隨機。心導管檢查是一種侵入性的診斷方法, 通常會觸發包括再血管化在內的一系列治療²⁵。這種現象部分歸因於患者和醫生的普遍態度, 即認為見到的狹窄性病變都需要「處理」, 再血管化手術將延長患者生命, 並/或預防 MI, 而不僅僅是緩解心絞痛症狀²⁶⁻²⁸。因此, 進一步行再血管化治療的決定更多的是基於解剖學上的可行性, 而非再血管化在臨床獲益的證據^{26,28}。採用這種治療方法的固有假設是, 對血流受限的狹窄性病變實施再血管化治療可預防或減少臨床事件的發生。然而基於目前隨機臨床試驗的結果, 該假設未被證實。

FAME 2 研究是一項在至少有 1 處狹窄且 $FFR \leq 0.80$ 的 SIHD 患者中進行的研究, 旨在比較藥物治療基礎上給予 FFR 介導下的 PCI 治療與單純藥物治療的差異。近期 ACS 和已經穩定的 IV 級心絞痛患者也納入了研究。由於在平均隨訪僅 7 個月時, 首要終點 (死亡、心梗、緊急再血管化) 在 PCI 組中出現有統計學意義的顯著下降, FAME 2 研究僅完成了 54% 的人選計畫即提前終止²⁹。首要終點的差異主要是由於緊急再血管化的下降, 兩組間死亡或心梗並無明顯差異²⁹。FAME 2 具有與之前研究相似的局限: 在心導管後隨機所有患者, 即當醫生和患者均知曉解剖和生理學發現之後, 這會影響行緊急再血管化治療的決策。如果 COURAGE 和 BARI 2D 也納入再血管化作為首要終點, 它們將會有類似的發現。

中度到重度缺血被認為是心血管事件風險增加的一個標誌³⁰。更嚴重的缺血是否會由於缺血本身所帶來的不良影響以及嚴重狹窄病變的閉塞而導致風險增加，亦或更嚴重的缺血僅僅是更廣泛的動脈粥樣硬化和易損斑塊的一個標誌，目前仍不清楚。易損斑塊，可能本身並未導致血流受限，但與嚴重狹窄性病變相比，卻是斑塊破裂、血栓形成更常見的部位以及心肌梗死的更常見原因³¹⁻³⁴。然而，狹窄程度嚴重部位的斑塊較狹窄程度相對輕的斑塊更易引起阻塞³⁵。值得注意的是，最近更多的研究關注了缺血的存在即範圍與臨床結果之間的關係。COURAGE 基線核醫學亞組研究發現臨床風險與缺血的程度無關³⁶。在外科治療缺血性心衰（STICH）研究中，觀察射血分數 35% 或更低且冠狀動脈疾患適合行 CABG 人群，並未發現缺血或無缺血組死亡和心血管住院率之間的差別³⁷。此外，在既往有再血管化病史且心肌灌注顯像（MPI）提示可誘導缺血的無症狀的患者中，缺血不是死亡的預測因數³⁸。

診斷-治療級聯效應的推動力對 COURAGE 和 BARI 2D 研究結果推廣於臨床實踐形成挑戰。在這兩項研究中，所有患者均在看到冠脈解剖結構後再隨機入組引發了擔憂：很多具有嚴重病變且可治療的患者，在進行心導管檢查時即接受了再血管化治療，故而未能入選，由此導致了嚴謹的前瞻性研究未能納入這一重要的高危組群。儘管研究結果顯示對穩定患者進行即刻再血管化治療並不能預防死亡或心肌梗死，提示對這類患者進行心導管檢查可能是不必要的，但由於方案設計的問題，這兩項具有里程碑意義的臨床試驗的結論並不確鑿。

觀察性資料顯示，對於 MPI 顯示至少中度缺血的患者早期實施再血管化治療，與較低的死亡和 MI 發生率相關³⁹⁻⁴¹。但這一結論從未在前瞻性、隨機臨床試驗

中進行過全面驗證。在 COURAGE 的一項小規模 (n=314) 核素亞組研究中，患者分別在基線及 6-18 個月的隨訪中進行負荷灌注掃描，在同一個中心實驗室進行 MPI 檢查顯示有 105 名患者在基線時至少為中度缺血。隨訪期 MPI 結果顯示，這 105 名患者中，PCI+OMT 組與單純 OMT 組相比，缺血的改善更為顯著⁴²。在 PCI+OMT 組，隨訪期 MPI 結果顯示缺血有改善的患者 3.6 年後死亡或 MI 的發生率為 16%，而缺血無顯著改善者為 34%。但是，在一項新的，針對 468 名協作單位確認基線中度或重度缺血的 COURAGE 研究患者的臨床結果的分析中，未發現 PCI+OMT 組與單純 OMT 組組間死亡或心梗的差異 (P=0.53)³⁶。同樣顯示 PCI 缺乏獲益的結果在一項新的尚未發表的針對 189 例基線時中心實驗室 MPI 結果顯示為至少中度缺血的患者不同治療策略的臨床結果分析中被證實，在這些患者中，未發現死亡/MI 風險的降低 (PCI+OMT 組與單純 OMT 組分別為 24% 和 21%，HR 為 1.19，95%CI 為 0.65-2.18)。一項觀察性研究中，無症狀心肌缺血的患者在初始再血管化後平均隨訪 5 年，是否再次再血管化並不與更低的死亡率相關³⁸。

來自於 9 個報告共包含 5833 例患者的資料提示，僅 35-65% 經 MPI 證實的中度或重度缺血的患者進行了心導管檢查，這反映了社會平均水準⁴³⁻⁵¹。心導管檢查和再血管化治療的使用率是否可用於評價對患者的最佳管理，目前仍不清楚。COURAGE 和 BARI 2D 研究的結果對於內科醫生管理 SIHD 患者極具價值。然而，在 COURAGE 和 BARI 2D 這兩項研究結果公佈之前，不可能開展一項臨床試驗來確定相對高危的 SIHD 患者的最佳治療措施。中度或重度缺血是死亡風險增加的標誌，但目前針對中重度缺血，無論是否在隨機前已確定冠狀動脈解剖的

患者還沒有一項設計良好的臨床試驗以評價儘快再血管化的侵入性治療是否可改善臨床結果和生活品質。一方面再血管化治療具有潛在的臨床獲益，而另一方面是侵入性治療的醫療費用昂貴，該如何做出抉擇是亟待解決的重要問題。ISCHEMIA 研究的結果將為指南、衛生政策的制定以及臨床實踐提供重要的依據。

3. 研究目的

主要目的

ISCHEMIA 研究的主要目的在於評價至少中度缺血的 SIHD 患者，在最佳藥物治療（OMT）基礎上，採用心導管檢查，並在可行的情況下實施最佳再血管化治療的初始侵入性治療（INV）策略，與初始僅 OMT 治療，僅在 OMT 治療失敗時才行心導管術的保守治療（CON）策略相比，在平均隨訪約 4 年後，是否可降低心血管死亡或非致死性心肌梗死的主要複合終點的發生率。

次要目的

次要目的是比較隨機分配到 INV 策略組或 CON 策略組的受試者下述臨床和經濟學結果的差異：

- 心絞痛控制，採用西雅圖心絞痛問卷（SAQ）的心絞痛發作頻率量表進行評估
- 疾病特異性生活品質，用 SAQ 生活品質量表進行評估
- 心血管死亡、非致死性心肌梗死或卒中的複合終點
- 心血管死亡、非致死性心肌梗死、心臟驟停復蘇、住院治療的不穩定心絞痛或心力衰竭的複合終點
- 全因死亡
- 心血管死亡

- 非致死性心肌梗死
- 心臟驟停復蘇
- 住院治療的不穩定心絞痛
- 住院治療的心力衰竭
- 卒中
- 心血管死亡、非致死性心肌梗死、卒中、心臟驟停復蘇、住院治療的心絞痛或心力衰竭的複合終點
- 醫療衛生資源利用，費用及費用-效益比

ISCHEMIA-CKD 子研究的首要及次要目的請參見 18 章。

4. 研究設計

ISCHEMIA 研究是一項隨機、療效對比的國際性研究。

本研究將在全球約 500 個協作單位入選約 8000 例經缺血檢查證實為至少中度缺血的 SIHD 受試者，在主研究中按照 1：1 的比例隨機分配到 INV 策略組或 CON 策略組。此外，大約 1000 例重度 CKD（定義為 eGFR < 30 或接受透析治療）且經缺血檢查證實至少為中度缺血的受試者，在可選擇的 CKD 子研究中按照 1：1 的比例隨機分配到 INV 策略組或 CON 策略組（見第 18 章）。此外，還將開展其他可選擇的子研究（見第 19 章）

4.1 研究流程

詳見圖 1。選擇至少中度缺血（見章節 1.1）的患者，按照臨床入選/排除標準進行篩檢（見章節 4.3）。懷疑可能入選研究的患者也可以被預篩檢，比如在臨床接受治療的 SIHD 患者在接受臨床確定缺血檢查之前。符合臨床及缺血（根據協作單位解讀的結果）的合格標準並願意參加本項研究的患者將簽署知情同意書，然後透過互動式語音應答系統（IVRS）或互動式網路應答系統（IXRS）獲取研究編號（見章節 5.3）。入選受試者的缺血檢查資料（比如：影像，ECG，臨床報告）將以電子化方式上傳至相應的中心實驗室（見圖 1）。

CCTA 流程：eGFR \geq 60ml/min 的受試者將在盲態下行 CCTA 檢查，除非存在 12 個月內的 CCTA 或侵入性血管造影的冠狀動脈可視影像且在其後的病情穩定，或存在基於研究 MOO 指明的例外情況由協作單位認為臨床上 CCTA 不必要，

且獲得 CCC 認可。這樣的情況可能包括當地實驗室計算 eGFR 的策略不同，或當地與研究方案對於行 CCTA 的標準不同。CCTA 的影像也將以電子化方式上傳至 CCTA 中心實驗室。冠脈 CCTA 不在協作單位閱片，除非：1) 受試者因為 CCTA 發現被排除，包括偶然發現。如果有任何排除性發現，受試者將不再適合繼續參加研究，而且這些結果將與協作單位溝通；2) 受試者因其他原因被排除，不能隨機；3) 受試者接受方案指派或者非方案指派的心導管術，為計畫心導管術需要審閱 CCTA 結果。協作單位可在當地為評價任何非冠脈偶然發現判讀非冠脈 CT 影像；如果中心實驗室確定了一個不影響患者參加研究的 CCTA 偶然發現，鼓勵這樣的判讀，比如，小的肺結節。可在 MOO 中查到 CCTA 中心實驗室常規篩檢的偶然發現列表。

所有符合 CCTA 合格標準的受試者應當透過 IVRS/IXRS 系統被隨機分配到 INV 策略組或 CON 策略組。

已知或無保護左主幹狹窄 $\geq 50\%$ 的高可能性的受試者將在隨機之前被排除。確定這些受試者的首要方法是 CCTA。eGFR $< 60\text{ml/min}$ 的受試者由於發生造影劑性腎病的風險增加，不進行 CCTA 檢查，除非協作單位研究和受試者的主管醫生認為獲益大於風險。一些 eGFR ≥ 60 的受試者可不進行 CCTA 檢查（見 5.5 章和 MOO）。各地關於 eGFR 的計算和做 CCTA 的 eGFR 界值的臨床實踐不同。不進行 CCTA 檢查的受試者，如其主管醫生認為不太可能有嚴重的無保護左主幹狹窄，可直接進入隨機。

完成無影像的運動耐量試驗（ETT）（如，活動平板和自行車測力計測試）而

合格的患者需要在隨機前進行 CCTA 檢查，除非他們符合一項特殊的免除標準，例如近 12 個月內曾進行 CCTA 或侵入性血管造影檢查（參見 MOO 其它免除標準）。

隨機時間：確認符合隨機入選條件的受試者應在簽署知情同意書後 15 天內被隨機，而且隨機分配到 INV 策略組的受試者應在隨機後 30 天內行心導管檢查，並按需儘快行最佳再血管化治療（ORT）。受試者參加研究的時間約 4 年餘。隨機後受試者預計平均隨訪約 4 年。隨機後受試者最短隨訪期為最後一位受試者隨機後約 18-24 個月。隨訪評估計畫見第 9 章。

4.2 研究人群

至少中度缺血的 SIHD 患者。SIHD 是指穩定性冠狀動脈疾病，即臨床狀態穩定（未處於急性冠脈綜合征等不穩定階段）的冠狀動脈性心臟病患者。為確保研究人群的代表性，各亞組包括協作單位或區域性的入選可能被限制。

4.3 入選/排除標準

入選/排除標準篩檢將包括在協作單位根據臨床及缺血標準進行的評估，提供知情同意書的能力和意願，及是否需要進行 CCTA。中心實驗室將與協作單位共同確保隨機入選的是至少中度缺血的受試者。

4.3.1 獲取知情同意前的入選/排除標準

患者將按照下述入選/排除標準進行篩檢：

入選標準（獲取知情同意前）

1. 經合格的缺血檢查證實至少中等程度的缺血（見 [方案附件 A](#)）
2. 受試者願意簽署知情同意書
3. 年齡 ≥ 21 歲

排除標準（獲取知情同意前）

1. 左室射血分數（LVEF） $< 35\%$

2. 既往冠狀動脈電腦斷層掃描血管造影 (CCTA) 或心導管檢查 (如有) 提示無保護左主幹狹窄 $\geq 50\%$
3. 近 12 個月內行 CCTA 或心導管檢查顯示「無阻塞性冠狀動脈疾病」(所有主要心外膜下血管狹窄 $< 50\%$)
4. 冠脈解剖結構不適合實施 PCI 或 CABG
5. 給予最強效藥物治療仍無法耐受的心絞痛
6. 對心絞痛的藥物治療非常不滿意
7. 既往藥物治療依從性差
8. 近兩個月內發生急性冠脈綜合征
9. 近 12 個月曾實施 PCI
10. 近 6 個月內發生卒中或任何時間曾發生原發性顱內出血
11. 曾發生需要治療終止的室性心動過速或非一過性可逆原因導致的症狀持續性室性心動過速
12. 篩檢時伴有 NYHA 心功能分級為 III-IV 級的心力衰竭或近 6 個月內因慢性心力衰竭加重而住院治療
13. 非缺血性擴張型或肥厚型心肌病
14. 透析治療的終末期腎臟疾病或腎小球濾過率估算值 (eGFR) $< 30\text{ml/min}$ (並非 CKD 子研究的排除標準, 見 CKD 子研究, 第 18 章)
15. 嚴重瓣膜疾病或在研究期間可能需要手術或經皮瓣膜置換治療的瓣膜病

16. 對放射造影劑過敏，且不能透過提前給藥充分預防，或曾經對放射造影劑發生過任何過敏反應
17. 因計畫內的大型手術需要終止雙重抗血小板治療（注意患者可能在計畫手術之後符合入選條件）
18. 預期壽命因伴隨的非心血管疾病而短於研究持續年限
19. 妊娠（已知懷孕；如果可能，應在 CCTA 前和/或隨機前確認）
20. 根據其主管醫生的判斷，可能有明顯的左主幹狹窄的患者（行 CCTA 的患者將由 CCTA 中心實驗室判讀左主幹冠狀動脈）
21. 正在參加一項涉及未上市心臟藥物或設備的臨床試驗
22. 不能遵守研究方案
23. 超過協作單位 CCTA 或心導管檢查的體重或體型限制
24. 近期發作的加拿大心血管協會 III 級心絞痛，或者急性進展或惡化的任何級別的心絞痛
25. 加拿大心血管協會 IV 級心絞痛，包括非激發的靜息心絞痛
26. 為雙聯抗血小板治療禁忌的出血高風險
27. 心臟移植受體
28. 既往 CABG，除非 CABG 史超過 12 個月，並且冠狀動脈解剖結構被證實適合行 PCI 或再次 CABG 以完成缺血區的完全再血管化（須由 CCC 認可）

4.3.2 參加研究（並獲取知情同意）後、隨機前的人選/排除標準

已簽署知情同意書且符合臨床合格條件的受試者將透過 IVRS/IXRS 系統進行登記。然後考慮隨機入選，並將由相應中心實驗室將對缺血程度進行評估，此後患者將可能進行盲態下的 CCTA 檢查（如果 eGFR \geq 60ml/min 或按照 MOO）。符合下列排除標準的受試者將不能被隨機。

排除標準（簽署知情同意書後、隨機前）

1. 妊娠（絕經前女性行 CCTA 檢查前妊娠試驗應為陰性）
2. CCTA 結果顯示左主幹狹窄 \geq 50%（無保護）
3. CCTA 結果顯示所有主要的心外膜下血管「無阻塞性冠狀動脈病變」（狹窄 $<$ 50%）（因該原因而被排除不能隨機的受試者將考慮入選 CIAO-ISCHEMIA 子研究；見附件 B）
4. CCTA 結果顯示重要的臨床發現（如，懷疑為惡性腫瘤的肺部腫塊；詳見操作手冊[MOO]）
5. 發生臨床事件（比如一個主要或次要終點事件），或者發生或發現符合排除標準的情況

5. 研究操作規程

5.1 缺血檢查的合格性確認

不同檢查模式中至少中度缺血的標準和選擇它們的基理在附件 A 中描述。缺血檢查可以在 SIHD 患者開始和調整藥物治療之前或之後進行。同樣，已經開始藥物治療的 SIHD 患者，在進行缺血檢查的當天，按臨床實踐慣例可以繼續服藥，也可以停藥^{40,41}。24 小時開通的熱線電話將為協作單位確定受試者的合格性、受試者的人選以及研究方案的遵循提供幫助。在研究入選開始前，協作單位在當地 IRBs/ECs 或隱私委員會的准許下，可能需要發送匿名的缺血檢查（影像和/或 ECG）至中心實驗室確認其研究合格性。

5.2 知情同意過程

研究者或他/她所指定的人員將為可能的研究受試者介紹這項研究。這個討論為知情同意流程中的關鍵部分，應給予可能的研究受試者足夠的時間，並閱讀書面的知情同意書。本研究比較了兩種標準的臨床治療策略，臨床醫生應當納入對於這兩種臨床治療策略存在臨床均勢性的患者。地區內和地區間佔優勢地位的醫療實際模式的差異廣泛存在；這次與可能的研究受試者的討論應當告知這些這些情況。研究者或他/她所指定人員應回答受試者提出的研究相關的問題，包括研究操作規程，風險和供選方案。受試者將按照地方法規的要求在知情同意書上簽署姓名及日期。

此外，還將向這些可能的研究受試者徵求關於保留生物樣本，以及允許這些

樣本用於生物標記物和/或遺傳學分析（DNA）的知情同意意向，本項僅在參加了這一非強制性的研究部分的協作單位中存在。應告知受試者拒絕參加生物標誌物或遺傳學分析部分的研究不影響他們參加主研究。簽署的知情同意書的副本將由受試者保存，原件將與每個受試者的研究記錄一起安全保存。

在進行任何研究方案規定的需要獲取知情同意的操作（包括 CCTA）前，需先獲取指定的知情同意書。此知情同意將允許受保護健康資訊（PHI）被轉移到臨床協調中心（CCC）和/或作為國家/地區協調中心的區域研究機構，除非法規禁止。這將使得，當一個協作單位因任何原因關閉或不能繼續隨訪時，其受試者由該國內的另一個協作單位或 CCC 進行隨訪成為可能，以獲得其生存狀態。需要遵守所有參與研究的國家的有關隱私的法規（例如，美國的健康保險便利和責任法案[HIPAA]；加拿大的個人資訊保護和電子檔法[PIPEDA]；歐洲聯盟資料保護指令[EU Directive]）。針對北美受試者，PHI 還將被發送到 EQOLCC。

5.3 互動式語音應答系統（IVRS）和互動式網路應答系統（IXRS）

透過 IVRS 或 IXRS 系統完成受試者的人選及隨機。當一個受試者符合當地協作單位的臨床和缺血檢查標準，並簽署了知情同意書，協作單位的研究協調人或研究者將透過打電話到 IVRS 系統或登錄到 IXRS 系統獲得受試者的研究編號（ID）。此時受試者入選到此研究。

針對國際協作單位，IVRS/ IXRS 系統將提供幾種語言選擇。為了消除任何手工抄寫錯誤，IVRS/ IXRS 系統將以電子方式傳輸受試者的資料和研究編號，在

電子資料獲取 (EDC) 系統內建立受試者的個人檔。

為使受試者隨機進入研究，研究協調人或研究者將第二次透過 IVRS 或 IXRS 系統對滿足所有臨床要求、協作單位和中心實驗室納入/排除標準的受試者進行隨機入選，無論分配在 INV 組或是 CON 組，此時病人已進入隨機。這個資訊將傳輸至 EDC 系統內的受試者的電子檔。

有關受試者入選及隨機的詳細資訊見 MOO 及具體的 IVRS/IXRS 說明。

5.4 中心實驗室對缺血情況的核查

入選研究的受試者的缺血檢查資料 (如，影像、ECG、臨床報告) 將透過電子系統上傳到適當的中心實驗室。中心實驗室將審核並解讀缺血的程度。協作單位需在 CCTA 之前 (或者對於不準備行 CCTA 的患者，則為隨機前) 等待缺血核查結果，除非 CCC 准許的例外情況。

5.5 冠狀動脈電腦斷層掃描血管造影 (CCTA)

一般來說， $eGFR \geq 60 \text{ml/min}$ 的受試者將檢測 CCTA，以確定及排除顯著左主幹狹窄的受試者 (定義為無保護的狹窄 $\geq 50\%$) 及無阻塞性冠脈狹窄 (所有心外膜下血管狹窄 $< 50\%$) 的患者。由於有造影劑腎病的風險， $eGFR < 60 \text{ml/min}$ 的受試者一般情況下將不進行 CCTA 檢查，研究合格性將基於醫生對於顯著左主幹狹窄可能性的判斷。如果主管醫生基於負荷試驗，包括可能適用的影像部分的結果並不懷疑存在明顯的無保護左主幹狹窄，這類受試者可以被隨機進入研究。然

而，如果懷疑有明顯的左主幹狹窄，這些患者不能被入選進研究。對於由 eGFR 來決定是否行 CCTA 有一些例外情況（見 4.1 章和 MOO）。如果當地 eGFR 的計算與 IXRS 生成的 eGFR 不同，協作單位研究者必須遵循當地行 CCTA 的標準（如，協作單位可適用當地 eGFR 計算標準來決定受試者是否能行 CCTA）。透過非影像運動負荷試驗（ETT）來檢驗研究合格性受試者需要在隨機前行 CCTA，除非符合一種規定的例外情況，如，患者在 12 個月內已行 CCTA 或傾入性血管造影檢查（更多例外情況見 MOO）。

將使用降低輻射的技術。我們建議採取標準的個體化的圖像採集方案，使用低輻射劑量而高品質的 CCTA。降低輻射的方法包括 ECG 電流調節技術，基於體重調節管電壓，z 軸覆蓋範圍最小化，限制視場和自動曝光控制。重要的是，所有這些降低輻射劑量的技術都可以被單獨程式設計為一個默認的方案，適用於所有 ≥ 64 排的多排 CT 掃描器。研究組已評估聯合使用輻射劑量降低技術的效果，發現生物輻射劑量減少 $> 90\%$ （1-2mSv）不會導致影像品質下降或診斷的準確性降低⁴⁸⁻⁵²。本研究將為每個協作單位提供有關如何在低輻射劑量下獲得高品質 CCTA 圖像的簡潔易懂的操作手冊和指導視頻。對於新型掃描器，我們將採用更先進的降低輻射劑量方法，包括前瞻性心電門控技術，最小化填充及反覆運算重建技術。

CCTA 中心實驗室將解讀 CCTA 圖像，並負責通知協作單位，該受試者是合格的，還是因顯著無保護左主幹狹窄，無阻塞性狹窄或偶然發現而不合格。進一步的解剖學結果不對受試者、主管醫生及協作單位公佈，除非發生 4.1 章規定的例外情況。如果受試者因 CCTA 發現（詳見 4.1 章和 MOO）被排除，主管醫生

將獲得受試者的 CT 報告（包括冠狀動脈解剖學的描述）。此外，CT 可能發現具有潛在臨床意義但受試者不被研究排除的情況，如肺結節。在這種情況下，主管醫生將有權獲知中心實驗室對這些研究規定了的偶然發現的判讀，並鼓勵該主管醫生要求當地審閱並報告偶然發現且保持冠狀動脈發現的盲性（見 MOO）。

如果同意參加研究的受試者在行 CCTA 檢查後，CCTA 中心實驗室已確認受試者適合進入研究，但患者未被隨機，將調查研究者是否對 CCTA 結果保持盲性。

滿足臨床、缺血和 CCTA 合格性（或對不行 CCTA 的受試者基於醫生的判斷認為合格）的受試者，將透過 IVRS / IXRS 系統被隨機分配到 INV 策略組或 CON 策略組。每位受試者從獲取知情同意到被隨機入選的時限要求是 15 天（見圖 1）。

6. 管理策略

表 1. CON 及 INV 組管理策略

CON (見 6.1)	INV (見 6.2)
<ul style="list-style-type: none">● 最佳藥物治療 (OMT；包括心絞痛治療) (見 6.3)● 臨時心導管檢查 (見 6.6)	<ul style="list-style-type: none">● 最佳藥物治療 (OMT；包括心絞痛治療) (見 6.3)● 心導管檢查● 最佳再血管化治療 (ORT) (見 6.4)

6.1 保守治療 (CON) 策略

對於被隨機到 CON 組的受試者，初始治療僅採用 **OMT** (見以下描述)。
CON 治療策略的基本原則是只對那些採用 OMT 治療失敗的受試者實施心導管檢查。這些受試者包括：急性冠脈綜合征、急性缺血性心力衰竭、心臟驟停復蘇或給予最強效藥物治療仍無法耐受的心絞痛患者。對於這類在隨訪期需行心導管檢查的患者，應採用下述最佳再血管化治療原則進行血運重建治療。

6.2 侵入性治療 (INV) 策略

被隨機分配到 INV 組的受試者，最初即接受心導管檢查，隨後根據冠狀動脈解剖及其他臨床情況考慮實施再血管化治療。最佳再血管化治療原則如下所述。
此外，所有 INV 組受試者也將接受 **OMT** 治療 (見下述)。

6.3 最佳藥物治療 (OMT)

OMT 治療是指強化、綜合性的二級預防，包括生活方式和藥物干預。這些干預應在協作單位的主要研究者、患者的主管醫生和/或心臟病專家的監督下，採用治療達標（*treat-to-target*）原則對兩個治療組採用同樣的個體化治療。研究組與受試者的主管醫生將根據指南推薦調整受試者的用藥。該研究組將從受試者的主管醫生處獲取反映二級預防達標情況的常規化驗結果，並將研究採集的所有化驗結果提供給受試者的主管醫生。行為干預將重點關注戒煙，營養，體力活動，體重控制及服藥依從性。藥物干預包括抗動脈粥樣硬化和抗心肌缺血藥物。OMT 的最低目標是符合國家/國際機構（如，美國國家膽固醇教育計畫，美國心臟病學會，美國心臟協會，歐洲心臟病學會及世界衛生組織）對 **SIHD** 患者的推薦。這一策略的詳情見 **MOO**，研究進行過程中將根據需要更新。

6.3.1 CON 組受試者的心絞痛治療

CON 組受試者的心絞痛藥物治療將根據 **ISCHEMIA** 所規定的心絞痛治療原則（見 **MOO**）進行強化管理。所有 CON 組受試者的治療目標是控制心絞痛，使受試者報告的心絞痛相關的生活品質保持良好。如果使用最強效的藥物治療，心絞痛水準仍無法承受，將推薦心導管檢查及可能的再血管化治療，同時給予良好的醫療護理。

6.3.2 INV 組受試者心絞痛治療

被隨機分配到 INV 組的受試者如接受再血管化治療後發生心絞痛，可根據

ISCHEMIA 所規定的心絞痛治療原則（見 MOO）進行藥物治療。所有 INV 組受試者的治療目標是控制心絞痛，使受試者報告的心絞痛相關的生活品質良好。與 CON 組心絞痛患者治療策略不同，INV 組受試者在沒有使用最強效藥物治療的前提下，可以再次進行心導管檢查及再血管化治療。

6.4 最佳再血管化治療（ORT）

最佳再血管化治療的實施將基於診斷性心導管檢查結果及相關臨床資訊。治療團隊應根據當地標準和專業知識選擇 PCI 或 CABG（或僅在冠狀動脈正常、彌漫性小血管疾病等情況下進行藥物治療）進行治療，並遵循以下普遍原則：

- 所選擇的再血管化方式應最有可能安全、有效地改善至少中等範圍存活心肌的顯著缺血。
- 基於常規的臨床實踐決定是否檢測存活心肌，並選擇再血管化方式。
- 再血管化治療的目的是改善所有區域的顯著缺血，即非侵入性成像系統或 FFR 檢測到的缺血。
- 在選擇再血管化治療方式之前，應首先根據非侵入性檢查、血管造影的結果識別缺血區域，有些患者還需進行 FFR 測定（詳見 MOO）。

有關 ORT 的詳細說明見 MOO，在研究進行過程中此說明將根據需要更新。

6.4.1 選擇 PCI 或 CABG 的標準

一般而言，應根據當地醫院標準及臨床實踐決定受試者應採用 PCI 還是 CABG。決策過程也要參考來自專業機構的指南及適用的標準。最理想的情況是在受試者進行血管造影後，研究心臟病專家團隊（心臟病介入專家和心臟外科醫生）共同討論每一個病例，對再血管化治療的最佳方案達成共識。

然而，在某些非複雜冠狀動脈疾病的情況下，造影後立即進行 PCI（「ad hoc」PCI）可能是受試者與醫生的首選，這是被公認的。只要有可能，心臟病專家團隊應記錄對每個受試者達成共識的有關血運重建治療最佳模式的意見。如果無法達成共識，記錄分歧意見。

詳細資訊見 MOO。

6.4.2 最佳經皮冠狀動脈介入治療指南

PCI 應採取當代標準和指南認為最佳的方式進行。要求每個協作單位在以下方面採取最佳策略，包括手術策略，設備選擇，輔助藥物治療，術前準備，術後護理和支援性服務，臨床單位和操作者經驗。詳細資訊見 MOO，在研究進行過程中此說明將根據需要更新。

6.4.3 最佳外科再血管化指南

最佳 CABG 是指兼顧圍術期風險最小化，同時考慮到動脈粥樣硬化性心臟病自然病程進展的最佳近期及遠期預後的綜合性外科再血管化措施。這不僅限於外科再血管化的手術技術問題。

最佳 CABG 原則包括：

- 準確的評估和評價潛在的 CABG 受試者
- 完全再血管化（解剖和生理標準）
- 最佳術中管理，包括心肌保護
- 相關器官和系統損傷最小化
- 最大限度地保持橋血管長期通暢
- CABG 術後實施最佳動脈粥樣硬化性心臟病二級預防

詳細資訊見 MOO。

6.5 最大程度地堅持 CON 策略

堅持 CON 策略是指所有 CON 組受試者均接受 OMT 治療，且在隨機後不接受心導管檢查或再血管化治療，除非他們 1) 發生急性冠脈綜合征，心臟驟停復蘇，或急性缺血性心力衰竭，或 2) 使用最強效藥物治療仍無法耐受的頑固性心絞痛（頑固性心絞痛的定義及推薦的處理辦法見 MOO）。對於因任何其他原因而進行心導管檢查，包括主管醫生更換或受試者的選擇，均屬於未遵從 CON 策略，被視為違反研究方案。根據 MOO 提供的指南，所有違反方案的情況將被記錄，並且根據地方性法規的要求，可能需要通知當地倫理委員會。

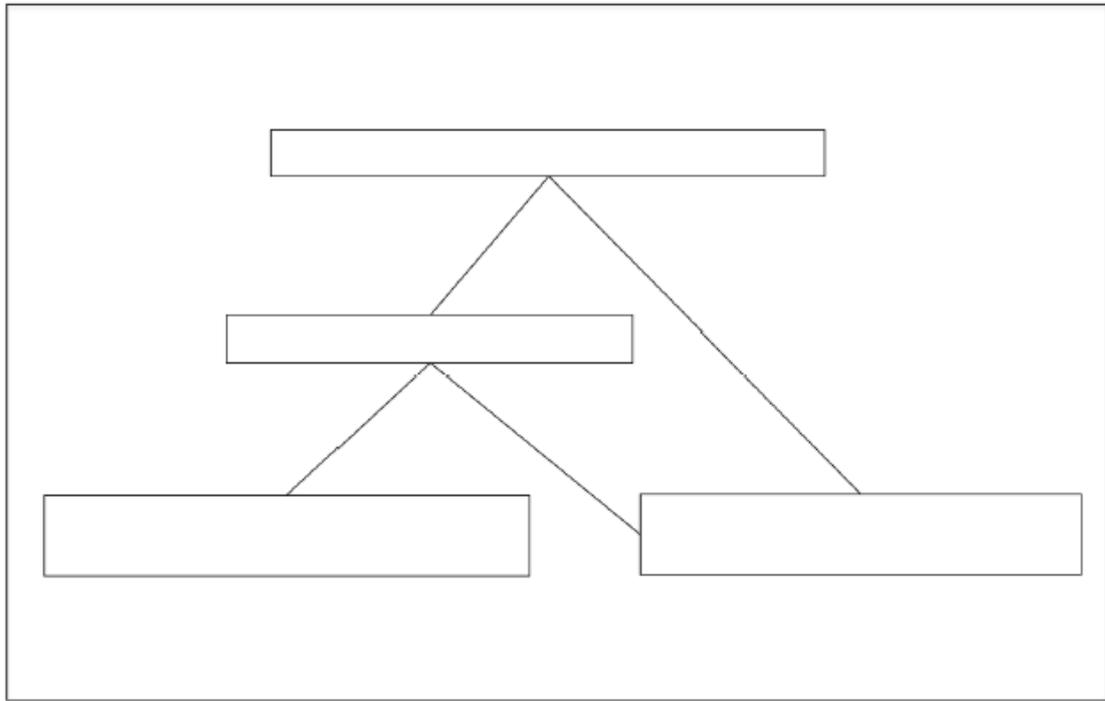
我們不鼓勵研究者用負荷試驗來監測臨床情況穩定的受試者。避免症狀加重

但非 ACS 與 ACS 的受試者混淆的指南可見 MOO。簡單地說，假如心絞痛加重，應加大藥物治療強度。如採用最強效藥物治療仍發生難以耐受的心絞痛，或症狀變得不穩定，應予心導管檢查。協作單位研究者必須提供證據，包括當前藥物治療的強度、心率、血壓及再次 SAQ 評估以證明受試者適合進行心導管檢查。當考慮選擇心導管檢查時，要求協作單位撥打 24 小時熱線電話，並且需填寫一個清單。

6.6 隨機到 CON 組受試者的心導管檢查

對發生急性冠脈綜合征，心臟驟停復蘇，或急性缺血性心力衰竭的受試者進行心導管檢查和/或再血管化治療是符合 CON 策略的。同樣，對有頑固性的症狀（根據研究的定義）的受試者進行心導管檢查也是符合 CON 策略的。圖 2 描述了隨機分配到 CON 組的受試者的心導管檢查策略及與之相關的遵守研究方案和不遵守研究方案的定義。一旦確認 CON 組的受試者進行心導管檢查符合 CON 策略，最佳再血管化治療將採用相同的原則（6.4）。

圖 2 隨機分配到 CON 組受試者的心導管檢查



7. 輔助的篩檢記錄表和調查

7.1 篩檢記錄表

在研究的人選階段，協作單位將保留一份去除受試者身份識別資訊的書面篩檢記錄表，記錄在協作單位指定的主要實驗室接受檢查後，協作單位確認為中度或重度缺血的受試者清單。此外，還將記錄受試者特徵（年齡[<90 歲需記錄實際年齡；>90 歲則記錄為 90 歲]，性別，如排除，需記錄排除的原因）和合格患者但未入選患者擬定的治療策略（如已知）。

篩檢記錄表將被定期發至 CCC，以便透過篩檢記錄表找出患者未入選的主要原因，進而使 CCC 的工作人員能夠針對未達到入選目標的協作單位，制定出矯正的行動計畫。根據協作單位開始一段時間後的人選率，CCC 可以決定哪些協作單位不再需要送交患者篩檢記錄表，但這些協作單位應繼續保留患者篩檢記錄表直至入選結束。如果入選情況不佳，可能會要求協作單位提供未行缺血檢查而做心導管檢查的患者資訊，以便進行對比。

7.2 篩選調查

在短暫的指定時期，對所有至少有中等程度缺血，參加了篩檢而未入選研究的患者，協作單位將收集去除了患者身份識別資訊的資料。其目的是為了描述所有被篩檢但未入選患者的特徵並記錄患者被排除的主要原因。篩選調查將涉及協作單位的主要實驗室及所有其他篩檢及轉診資料來源。篩檢資料將被錄入基於網

路的 EDC 系統，這些資料中將不包含受試者的身份識別資訊並且獨立於主研究的 EDC 系統。在分析時，將對比篩檢合格但未隨機的患者與隨機患者的基線特徵及治療方案。這些資訊將有助於深入瞭解研究入選可能存在的潛在偏倚。需收集的資料（如可獲得）包括：

- 年齡（除外 ≥ 90 歲的患者）
- 性別
- 種族/族裔
- 左室射血分數（LVEF）
- 缺血檢查結果（缺血的嚴重程度及部位，如可獲得）
- 缺血檢查報告中的基本病史（如可獲得）
- 既往 CCTA 或心導管檢查是否存在左主幹狹窄 $\geq 50\%$
- 近 2 個月內的 ACS 病史
- 近 12 個月內的 PCI 或 CABG 史
- 近 6 個月內的卒中病史或任何時候的顱內出血史
- 終末期腎病或 eGFR 15-29 mL/min
- NYHA 心功能分級為 III-IV 級的心力衰竭病史或近 6 個月內因心力衰竭入院
- 未來 12 個月內計畫行非心臟手術

- 心絞痛症狀的嚴重程度
- 目前的抗心絞痛藥物
- 是否願意服用藥物
- 治療計畫（如心導管，再血管化治療的方式，如可獲得）
- 實際接受的治療（如心導管，再血管化治療的方式，如可獲得）
- 未參加研究的原因

只記錄已除去受試者身份識別資訊的健康相關資訊。如果適用，將需獲取知情同意棄權聲明書，對這些篩檢患者將不再進行隨訪。

8. 研究評估

8.1 肌酐及妊娠試驗

在篩檢時，如果無法獲得受試者在篩檢前 90 天內的血清肌酐檢查結果，則必須進行該項檢查。此外，如果受試者是未絕經婦女，必須行妊娠試驗。

8.2 常規血液檢測

對於確診冠心病的受試者，作為常規處理的一部分，受試者的主管醫生通常會進行下列檢查：全血細胞計數，電解質，肌酐，血糖，轉氨酶，血脂，糖化血紅蛋白（HbA1c）。如果非糖尿病受試者有 HbA1c 結果，也需記錄。如果在隨機門診前後特定的時間窗（參見 MOO）內無法獲得這些檢查結果，則需進行相應檢查：全血細胞計數，血脂，和 HbA1c（僅糖尿病受試者）。僅在未能在開始他汀治療前獲得的時候檢查轉氨酶。研究人員應盡力協調，使研究隨訪門診的時間接近受試者進行常規血液檢查的常規門診隨診時間。在 6 月的研究隨訪門診時，如果沒有規定時間窗內的血脂檢查結果（年度隨訪時糖尿病受試者需有 HbA1c 檢查結果），則研究協調人將負責獲取這些檢查結果或者交由受試者的主管醫生來進行相應血液檢測。eGFR < 60 的患者在 3 個月隨訪和年度隨訪臨床上檢測的肌酐值也需要記錄。

8.3 終點事件評估

在隨機後的每一次隨訪，研究協調人將詢問受試者自上次隨訪以來是否有任

何症狀或是否有衛生保健部門出具的符合終點事件的報告。對於這些事件原始檔案的收集詳見 MOO。

8.4 血液生物標誌物和基因組學生物資源庫

除非當地法規不允許，否則所有隨機受試者都將被邀請參加生物資源庫研究。對於簽署研究知情同意書的受試者，會徵求他們的同意，將其血樣標本長期保存並用於兩個生物資源庫的研究，一個為生物標記物檢測，另一個為遺傳分析。拒絕參加這兩項生物資源庫研究或拒絕其中一項的受試者，仍有資格參加主研究。生物資源庫將作為未來分析的資源。雖然本研究方案中對於生物資源庫的分析沒有提出具體的科學建議，但我們期望有眾多的機會進行各種相關子課題研究，並與其他研究者分享這些資源。如果受試者同意使用其血液樣本用於生物標誌物資源庫和基因（DNA）生物資源庫研究，需要簽署單獨的知情同意書。即使協作單位無法處理血液樣本，仍可參與基因生物資源庫研究，這種情況下可收集受試者的唾液樣本。

隨機入組時需採集生物資源庫的血液樣本，並且可能在 3 個月隨訪時再次採集。在隨機時，最多採集 49 毫升全血，處理後以血清、血漿、RNA 及 DNA（如果允許）的形式保存。在 3 個月隨訪門診時，最多可能採集 49 毫升全血。（如果需要，用於遺傳分析的樣本採集可在研究中的任何時間點進行。）

受試者入選的協作單位需除去受試者身份識別資訊，以保證提供血樣標本的受試者的身份資訊不被洩露。生物資源庫管理樣本的工作人員及任何要求使用樣

本的研究人員，都無法獲悉受試者的姓名與數位編碼之間的關聯資訊。生物樣本的採集和儲存的各個環節都將嚴格遵守保密性和保管原則。生物樣本庫管理方案的詳細情況見 MOO。

8.5 服藥依從性

為了評估服藥依從性，在隨機門診、6 個月隨訪門診及其後的所有隨訪門診時需完成包含 4 個問題的修訂的 Morisky 服藥依從性調查表（Likert 量表的 4 個問題）⁵³⁻⁵⁶。

8.6 生活方式評估

為了評估每個研究受試者對改變健康相關行為的意願，研究協調人將使用「以患者為中心的運動和營養評估及諮詢計畫（PACE 計畫）」編制的問卷。受試者對這些簡短調查問題的回答將用於制定個體化的諮詢，以使受試者改變生活方式。生活方式評價將在隨機、3 個月隨訪，12 個月隨訪，年度隨訪和末次隨訪時進行。

8.7 生活品質評估

將使用一套經過驗證的工具來全方位評估 ISCHEMIA 研究中受試者的生活品質結局。心絞痛相關的生活品質將透過西雅圖心絞痛問卷（SAQ）進行評估；呼吸困難症狀使用 ROSE 呼吸困難量表；機體功能使用特定疾病的 Duke 體力活動指數(DASI)和心絞痛特定的西雅圖心絞痛問卷體力活動受限子量表；Rand 一

般健康評估；心理健康及抑鬱症狀篩檢使用感知壓力量表（PSS）和患者健康問卷-8（PHQ-8）；對未來的樂觀程度使用修訂版的生活取向測量表（LOT-R）；總體及一般健康狀態、人口統計學資訊（例如：婚姻狀況、教育程度及感知收入）使用 EQ-5D。我們將使用這些資料來定期分析兩組研究受試者的健康狀況，以量化不同隨機治療策略給受試者帶來的健康狀態的恢復程度和恢復軌跡。

8.8 經濟學評估

經濟學評估作為評價醫療資源利用的一種方法，將收集包括住院，急診就診，擇期心臟手術及檢查的資源利用資料，這些資料由協作單位的協調人於每次 ISCHEMIA 研究隨訪或聯絡研究受試者時收集並錄入研究的主 EDC 資料庫。這些資料與醫療帳單資料（僅限美國受試者，由 EQOLCC 經濟學團隊收集，並錄入一個獨立於研究主 EDC 資料庫的單獨的資料庫）將用於從美國醫療系統的角度對兩個隨機治療策略組醫療費用的評估及比較。這些資料也將與臨床終點及生活質量數據一起用於計算侵入性治療策略相關的淨增量成本和生活品質調整後的存活壽命，並最終獲得研究中的增量成本效益比。詳細資訊見 MOO。

9. 評估計畫

隨訪概況

所有研究受試者將經過合格性篩檢，知情同意及隨機程式。受試者將根據 5.5 章和 MOO 中的標準接受 CCTA 檢查。

隨機後的研究受試者將在隨機後第一年中的 1.5 個月，3 個月，6 個月及 12 個月進行隨訪，此後每 6 個月隨訪一次，隨訪方式可以為門診隨訪，電話隨訪及下述其他方式（完整的評估計畫見表 2）。評估計畫表（表 2）標明了每次隨訪優先採用的方式。6 個月隨訪可透過電話或電子郵件進行，取決於受試者病情的穩定程度，危險因素的控制情況和受試者距離隨訪門診的距離（「地理」）（見表 2）。如果預約的隨訪門診無法進行，可透過其他方式以確保完成對受試者的隨訪，例如透過電話、電子郵件聯絡受試者；與受試者的私人醫生、其他相關醫療專業人員或家庭成員聯絡；或查閱電子醫療記錄或公共檔案。隨機 1 年後，受試者每 6 個月隨訪 1 次直至研究結束，在研究結束時將通知協作單位進行末次隨訪。

根據追加經費的情況，所有研究隨訪結束後可能將繼續進行每 6 個月一次的電話或電子郵件隨訪，或核實資料庫資訊查明研究受試者的存活狀態，除非當地法規不允許進行。在所有這些長期隨訪聯絡時，將收集研究受試者當時的健康狀況，藥物治療情況及入院情況的相關資訊。

根據追加經費的情況，可能會對所有參加篩檢，但最終因CCTA的結果顯示為非阻塞性冠狀動脈疾病或為左主幹病變而未能隨機的受試者進行電話隨訪、當面隨訪和/或電子郵件隨訪。在前18個月最多可能進行5次隨訪，在之後每年最多可能進行2次隨訪直至研究結束。包括由於CCTA或缺血檢查結果而被排除的所有的受試者都將被邀請簽署基於研究目的後續聯絡的知情同意書。

退出研究：在研究期間，完整正確的隨訪是極其重要的。但是，受試者可能隨時拒絕繼續遵循所分配的患者管理策略。這樣並不意味著受試者退出研究，仍需按評估計畫繼續對受試者進行隨訪。如果受試者在任何時候拒絕繼續研究隨訪，應盡一切努力保持聯絡。透過電話、書信、電子郵件聯絡，或聯絡其家人、朋友或其他醫療人員，或透過查閱記錄以明確是否有終點事件發生，除非患者明確拒絕這種隨訪。除非當地法規禁止，將使用記錄死亡的國家資料庫來確認受試者的存活狀態。對於所有退出研究的受試者或隨訪不完全的受試者都需要記錄退出原因（及退出程度）。在進行退出研究討論時，受試者應書面說明他/她能接受的隨訪方式（如果有）。

生活品質 (QOL) 和經濟狀況

收集經濟狀況和生活品質的資料，包括在隨機後 3 個月，12 個月，24 個月，36 個月隨訪及末次隨訪時，重複進行經過驗證的完整的生活品質評估問卷量表。北美的受試者評估是由 EQOL 協調中心的工作人員完成，北美以外地區的評估由各協作單位的協調人完成。如果受試者在隨訪期間死亡、病情嚴重、喪失行為能力或無法進行問卷評估，則透過受試者家屬、看護人或醫療記錄來獲取替代的生活品質問卷評估。最後，在隨機後 36 個月內的每次隨訪及其後每 6 個月直至 ISCHEMIA 研究末次隨訪，協作單位的協調人都要詢問受試者關於心絞痛、呼吸困難症狀對生活品質影響的幾個簡短問題(簡短/症狀/QOL)，並將結果錄入研究的 EDC 資料庫。對於 ISCHEMIA-CKD 子研究，僅需完成簡短/症狀/QOL 問卷，不需要收集完整 QOL 問卷。所有症狀和生活品質的資料都將由 EQOLCC 生活品質小組的工作人員進行處理和分析。住院評估為主研究 EDC 資料庫的一部分，針對每位隨機受試者，在研究過程中的每一次研究隨訪時都將採集相應資訊以評估醫療資源的利用。

此外，作為 ISCHEMIA 經濟學資料的一部分，對於在美國的協作單位入選的研究受試者，EQOLCC 的經濟學小組在研究的整個過程中還將從住院評估的資料中收集醫療帳單資訊，並進行提取，資料處理及分析（不適用於 ISCHEMIA-CKD 子研究）。

基於獲得的效能和研究運行需要，經濟狀況和生活品質的資料的收集可能在任何亞組或整體上限額。

表 2 研究評估及程式時間表（隨訪時間窗見研究操作手冊）

	篩檢門診	CCTA 門診	隨機門診（基線門診）	心導管術&PCI 或 CABG	隨訪									
					1.5 個月 ^A 隨訪 1	3 個月 ^A 隨訪 2	6 個月 ^B 隨訪 3	12 個月 ^A 隨訪 4	18 個月 ^B 隨訪 5	24 個月 隨訪 6	30 個月 ^B 隨訪 7	36 個月 ^C 隨訪 8	36 個月後隨訪 頻率	
合格性篩檢	X													
知情同意（包括生物資源庫知情同意如可獲得）	X													
肌酐和妊娠試驗 ^D	X													
病史/醫療狀況	X		X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	每 6 個月 1 次
心血管藥物	X		X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	每 6 個月 1 次
負荷檢查資料送交中心實驗室 ^E	X													
NYHA*和 CCS**分級	X		X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	每 6 個月 1 次
發佈簽署的醫療記錄			X				X		X			X		每 12 個月 1 次
冠脈電腦斷層掃描血管造影（CCTA）		X ^F												
安全性評估 ^G		X		X										
生命體征、體重、身高 ^H			X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	每 12 個月 1 次
一般實驗室檢查結果 ^I			X ^J		X	X	X	X	X	X	X	X	X	每 12 個月 1 次
生物資源庫血樣採集			X		X ^K									
心臟標誌物 ^L				X										
心電圖（ECG） ^M			X	X ^N			X		X					在末次隨訪
生活方式評估（PACE）***			X		X		X		X			X		每 12 個月 1 次
生活方式諮詢（PACE）***			X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	每 6 個月 1 次
修訂版的 Morisky 藥物依從性調查			X			X	X	X	X	X	X	X	X	每 6 個月 1 次
完整的生活品質（QOL）評估 ^O			X		X		X		X			X		在末次隨訪
簡短的症狀/生活品質（QOL）評估 ^P			X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	每 6 個月 1 次
初始最佳藥物治療（OMT）			X											
藥物治療評估和優化 ^Q					X	X	X	X	X	X	X	X	X	每 6 個月 1 次
INV 組安排心導管檢查 ^R			X											
住院情況評估					X	X	X	X	X	X	X	X	X	每 6 個月 1 次
終點事件評估				X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	每 6 個月 1 次

根據隨機日期（基線）安排隨訪門診日期。

*NYHA 紐約心臟病協會 **CCS 加拿大心臟病學會 ***PACE 以患者為中心的運動和營養 (PACE) 評估及諮詢

^A 1.5 個月、3 個月及 12 個月隨訪應為門診隨訪，取決於研究受試者病情的穩定程度，危險因素的控制情況和研究受試者參加隨訪的距離（「地理」）。

^B 6 個月、18 個月及 30 個月隨訪可以是電話、電子郵件或門診隨訪，取決於研究受試者病情的穩定程度，危險因素的控制情況和研究受試者參加隨訪的距離（「地理」）。

^C 36 個月隨訪之後，至少應每 12 個月進行一次門診隨訪。根據研究受試者病情的穩定程度，危險因素的控制情況和研究受試者參加隨訪的距離（「地理」），可透過電子郵件或電話方式代替門診隨訪。

^D 90 天內未檢測肌酐則需檢測，未絕經者需做妊娠試驗。

^E 將缺血檢查影像（在入選後、隨機前立即進行）、技術工作表及協作中心對結果的解讀/檢查報告單發給中心實驗室。

^F 如果 eGFR<60ml/min 則不做 CCTA（除非主管醫生要求），其他不做 CCTA 的情況見 4.1 和 5.5 章以及 MOO；盲態的 CCTA 影像及技術工作表將發給中心實驗室進行解讀。

^G 安全性評估（參見 13.4）。

^H 僅隨機時需要測量身高，只有以門診方式完成時需評估。

^I 所需實驗室檢查包括：在第 3 個月隨訪然後每半年的隨訪時血脂（推薦空腹檢查）、及糖化血紅蛋白（糖尿病受試者在第 4、6、8 次隨訪時需檢測，其後每年 1 次）。從受試者的主管醫生處獲取這些化驗結果，如未獲得，受試者的主管醫生或研究人員應安排相應的檢查並獲取結果。eGFR < 60 的受試者在第 3 個月隨訪和每年的隨訪時因臨床需要收集的肌酐值也要記錄。

^J 隨機時需要的額外的實驗室檢查包括：全血細胞計數。向受試者的主管醫生詢問這些檢查結果，因為預期最近 6 個月內應進行過常規的血液檢查。

^K 可能需要。

^L 行 PCI 的受試者：術前及術後 8-16±2 小時或出院時抽血檢測肌鈣蛋白和 CK-MB，以時間點在前的為採集時間。行 CABG 的受試者：術前及術後 18±6 小時抽血檢測肌鈣蛋白和 CK-MB。所有生物標記物檢查結果都應記錄在 eCRF 中。只要有可能，所有 PCI 和 CABG 的前後的生物標記物檢查結果均需獲得。

^M 發送給 ECG 中心實驗室；所有心臟原因的住院和再血管化治療都需提供 ECG；1 年隨訪（不是必須，保存在協作單位）和末次隨訪 ECG。

^N 手術操作後做 ECG（PCI 術後 60±30 分鐘，CABG 術後 3 天）。

^O 西雅圖心絞痛問卷/Duke 活動狀態指數/一般健康狀況項目/ 感知壓力量表/患者健康問卷/修訂版的生活取向測試/EQ-5D/人口統計學特徵。ISCHEMIA-CKD 子研究不需要。

^P 節選的西雅圖心絞痛調查量表/ ROSE 呼吸困難量表/ EQ-5D。

^Q 每次隨訪時，在受試者主管醫生配合下，研究小組將評估藥物治療的效果，如有需要則根據指南推薦及研究要求優化藥物治療。

^R 只有隨機分配到 INV 組的受試者按計劃行心導管檢查和再血管化治療。隨機後行心導管和再血管化治療的時間窗見 MOO。心導管檢查和理想的再血管化治療應在隨機後 30 天內完成。在 CON 組，只有受試者出現頑固性心絞痛症狀或急性缺血事件時，才行心導管檢查和最佳再血管化治療。

篩檢門診

- 至少有中等程度缺血的患者（見方案附件 A）將被評估為潛在的研究候選人

- 按照入選/排除標準（見 4.3 章）覆核患者的一般疾病史和心臟病史

- 確認符合條件的受試者和其主管醫生對於參加整個研究的意願

- 所有篩檢的符合條件的受試者將被記錄在紙質的篩檢記錄表中

- 對協作單位按入選/排除標準判定為合格並願意參加研究的受試者，獲取參加研究的知情同意書

- 已簽署知情同意書受試者將透過 IVRS/IXRS 獲得研究編號。這些受試者即為「入選」狀態（非隨機）

- 90 天內未檢測肌酐的受試者需檢測肌酐

- 非絕經受試者行妊娠試驗

- 入選受試者的缺血檢查結果將以電子化的形式上傳至中心實驗室（見 5.4 章）

CCTA 門診

- $eGFR \geq 60\text{ml/min}$ 和挑選的較低 $eGFR$ 的受試者，將行盲態的 CCTA（例外情況見 4.1 章，5.5 章及 MOO）

- 盲態 CCTA 的影像將發送到 CCTA 中心實驗室進行解讀

- eGFR 處於 < 60ml/min 範圍內的受試者在隨機前不需行 CCTA（例外情況見 4.1 章，5.5 章及 MOO）

- 安全性評估（例如，CCTA 併發症）

- 在參加 CIAO-ISCHEMIA 子研究的協作單位，因 CCTA 未發現阻塞性 CAD 而被排除的受試者將考慮入選該子研究（見附件 B）。

隨機門診（基線門診）（在受試者簽署知情同意書後 15 日內進行）

- 確認缺血狀態及 CCTA 結果的合格性

- 記錄病史，包括心血管疾病藥物

- NYHA 和 CCS 分級（見 MOO）

- 簡要症狀/生活品質評估（在正式隨機前）

- 完整生活品質評估（在正式隨機前）（ISCHEMIA-CKD 研究不適用）

- 修訂版的 Morisky 服藥依從性調查（見 MOO）

- 檢測生命體征，身高及體重

- 行 12 導聯 ECG 並發送到 ECG 中心實驗室；負荷心電圖，症狀，血流動力學結果將發送到 ECG 中心實驗室

- 記錄 6 個月內常規隨診實驗室檢查結果，糖尿病患者還要包括糖化血紅蛋白。如果沒有這些結果則應在本次門診采血進行常規化驗檢查（見 MOO）

- 採集生物標記物/遺傳生物樣本庫的基線血樣本

- 合格受試者透過 IVRS/IXRS 系統隨機分配到 INV 治療策略組或 CON 治療策略組（這些受試者被認為已進入隨機）

- 隨機分配到 INV 治療策略組的受試者需在隨機後 30 天內接受心導管檢查，完成最佳再血管化治療

- 所有受試者將接受以患者為中心的運動和營養評估及諮詢（PACE）

- 根據指南推薦和研究要求，所有隨機的受試者開始接受最佳藥物治療（OMT）

隨機分配至 INV 策略組（按研究方案分配）的受試者行心導管檢查和再血管化治療；該流程同樣適用於這兩個治療策略組受試者的所有再血管化操作。

- 按研究方案分配的心導管檢查和再血管化治療（INV 治療策略組），在隨機後 30 天內完成

- 再血管化治療遵循最佳再血管化策略（ORT）（參見 MOO）

- 行 PCI 治療的受試者

- 在 PCI 後 60±30 分鐘行 12 導聯 ECG, 胸痛時隨時進行

- 在 PCI 前和後 8-16±2 小時或出院時,以時間點在前的為採集時間,只要有可能,抽血檢測 CK-MB 和檢測肌鈣蛋白

- PCI 治療前後檢測的所有生物標記物檢查結果都應記錄在 eCRF 中

- 行 CABG 治療的受試者

- CABG 術後 3 天或出院時行 12 導聯 ECG, 以時間點在前的為行 12

導聯 ECG 的時間；胸痛時隨時進行

- 只要有可能，在 CABG 術前，和術後 18±6 小時抽血檢測 CK-MB 和肌酐蛋白（如無法檢測 CKMB 則檢測肌鈣蛋白）
- CABG 手術前後所有生物標記物檢查結果都應記錄在 eCRF 中

1.5 個月（6 周）隨訪門診（隨訪 1）

- 醫療狀況評價
- NYHA 和 CCS 分級（見 MOO）
- 檢測生命體征及體重
- 依據 PACE 進行生活方式諮詢
- 簡要的症狀/生活品質評估
- 住院情況評估
- 終點事件評估
- 在受試者的主管醫生配合下，研究團隊將評估藥物治療的效果並按指南推薦及研究要求在需要時優化藥物治療。

3 個月隨訪門診（隨訪 2）

- 醫療狀況評價
- NYHA 和 CCS 分級（見 MOO）
- 檢測生命體征及體重

- 依據 PACE 進行生活方式評估和諮詢
- 簡要的症狀/生活品質評估
- 完整的生活品質評估（ISCHEMIA-CKD 子研究不適用）
- 住院情況評估
- 如獲得額外資助，抽取生物資源庫血樣本
- 終點事件評估
- 從受試者主管醫生處獲取血脂（最好為空腹檢測）。如無法獲取，受試者的主管醫生或研究人員應安排受試者做相應檢查並獲取結果。記錄 eGFR < 60 的受試者臨床獲得的肌酐值。
- 在受試者的主管醫生配合下，研究團隊將評估藥物治療的效果並按指南推薦及研究要求在需要時優化藥物治療。

6 個月，18 個月，30 個月隨訪門診（分別為隨訪 3、隨訪 5、隨訪 7）

- 醫療狀況評價
- NYHA 和 CCS 分級（見 MOO）
- 檢測生命體征及體重（僅隨訪門診時）
- 修訂版的 Morisky 藥物依從性調查（見 MOO）
- 依據 PACE 進行生活方式諮詢
- 簡要的症狀/生活品質評估

- 住院情況評估
- 終點事件評估
- 從受試者主管醫生處獲取血脂（最好為空腹檢測）。如無法獲取，受試者的主管醫生或研究人員應安排受試者做血脂檢查並獲取結果。
- 在受試者的主管醫生配合下，研究團隊將評估藥物治療的效果並按指南推薦及研究要求在需要時優化藥物治療。

12 個月，24 個月，36 個月隨訪門診（分別為隨訪 4、隨訪 6、隨訪 8）

- 醫療狀況評價
- NYHA 和 CCS 分級（見 MOO）
- 檢測生命體征及體重
- 僅 24 個月隨訪門診時行 12 導聯 ECG 並發送到中心實驗室，12 個月隨訪門診時的 ECG（非必須）保存在各協作單位
- 修訂版的 Morisky 藥物依從性調查（見 MOO）
- 依據 PACE 進行生活方式評估和諮詢
- 簡要的症狀/生活品質評估
- 完整的生活品質評估（直至 36 個月隨訪）（ISCHEMIA-CKD 子研究不適用）
- 住院情況評估
- 終點事件評估

- 從受試者主管醫生處獲取血脂（最好為空腹檢測）和 HbA1c（糖尿病受試者）的檢查結果。如無法獲取，受試者的主管醫生或研究人員應安排受試者做血脂檢查並獲取結果。記錄 eGFR < 60 的受試者臨床獲得的肌酐值。
- 在受試者的主管醫生配合下，研究團隊將評估藥物治療的效果並按指南推薦及研究要求在需要時優化藥物治療。

隨機 36 個月後的隨訪門診（每 6 個月一次直至研究結束）

- 醫療狀況評估
- NYHA 和 CCS 分級（見 MOO）
- 檢測生命體征及體重（僅每 12 個月一次隨訪門診時）
- 修訂版的 Morisky 藥物依從性調查
- 依據 PACE 進行生活方式評估（僅每 12 個月一次隨訪門診時）
- 依據 PACE 進行生活方式諮詢
- 簡要的症狀/生活品質評估
- 住院情況評估
- 終點事件評估
- 從受試者主管醫生處獲取血脂（最好為空腹檢測）、肝臟轉氨酶（如需要）、HbA1c（僅糖尿病受試者每 12 個月一次隨訪門診時）的檢查結果。如無法獲取，受試者的主管醫生或研究人員應安排受試者做相應血脂檢

查並獲取結果。

- 在受試者的主管醫生配合下，研究團隊將評估藥物治療的效果並按指南推薦及研究要求在需要時優化藥物治療。

末次隨訪門診（除常規的定期隨訪門診需要完成的所有評估外，還需下述操作）

- 行 12 導聯 ECG 並發送到 ECG 中心實驗室
- 完整的生活品質評估（ISCHEMIA-CKD 子研究不適用）● 從受試者主管醫生處獲取血脂（最好為空腹檢測）和 HbA1c（糖尿病受試者）的檢查結果。如無法獲取，受試者的主管醫生或研究人員應安排受試者做相應檢查並獲取結果。

10. 臨床事件的評審

研究的所有主要終點事件和選定的次要終點事件，將在研究界定的盲態方式下，由一個獨立的臨床事件評審委員會（CEC）進行審閱及評定。需要評審的終點事件包括：死亡（包括死亡原因），心肌梗死，心臟驟停復蘇，因不穩定心絞痛住院，心力衰竭住院和卒中。因本研究不是盲法研究，為減少事件的確認偏倚，將採取一些策略來識別（「發現」）所有受試者的所有可疑終點。具體包括精心構建的資料獲取工具以使協作單位重點關注關鍵的終點事件；篩檢中心實驗室的 ECG 資料；對協作單位研究者和協調人進行有關 CEC 流程的培訓；對醫生在審閱確定的終點事件的原始檔時所發現的新事件進行處理。將採取措施以使審閱者無法獲知任何可以識別受試者或受試者隨機治療分組的資訊。CEC 的成員無權獲知受試者的治療組別，以避免偏倚，這是本項非盲法研究的一個重要處理方法。

11. 統計學考慮和分析計畫

11.1 樣本量估計和統計學把握度

11.1.1 考慮因素和假設

研究的樣本量選定為約 8,000 例隨機受試者，是為了在合理估計主要複合終點事件發生率，CON 策略組與 INV 策略組之間的事件率差異，以及自然增長和中途退出情況的前提下，能夠在對研究主要結局指標的優效假設進行檢驗的過程中獲得較高的把握度。基於研究人群中預計的心血管疾病分佈情況（中心實驗室文檔中記錄有至少中度缺血，CCTA 文檔記錄為阻塞性冠心病），並且基於 COURAGE 研究及一些觀察性的負荷影像註冊研究中未發表的資料，CON 組的受試者在隨機後 4 年時間內發生主要複合終點的比例預計為 20%（範圍在 15%-25%）。除 CON 的事件率外，另一個決定樣本量的主要指標是對 INV 策略獲益程度的合理預計。這一決定因素受到多方面的影響，包括（i）相關研究中估計的效應大小；（ii）透過使用 CCTA 排除非阻塞性冠心病造成的預期的效應增大；（iii）CON 組受試者違背研究方案而接受導管術的潛在可能；（iv）研究人員評估的具有臨床意義的最小效應差異。在仔細考慮這些因素以及其他一些因素後，就可計算出如果 INV 組在 4 年間主要複合終點發生率較 CON 組相對降低 15%（即 4 年間從 20% 下降至 17%），需要多大的樣本量才能得到較高的檢驗把

握度（其他假設見表 3 註腳）。考慮到 ISCHEMIA 研究中事件率和效應差異可能在某些地方與這些假設不一樣，因此也用上述參數的一些不同的合理的組合來計算需要的樣本量大小。即使事實不像我們目前的假設這樣樂觀，最終選定的樣本量也應帶給研究足夠的把握度。因不遵循研究方案而導致的把握度降低，也在樣本量大小分析中有所反映，具體為用相對適度的治療效果假設（20% vs.17%）來計算把握度。在研究方案依從性極好的理想情況下，很可能獲得更大的治療效應。研究的目的是檢驗一個假設（即 INV 策略更優），而同時另一個重要的目的是不論其中哪一種治療策略更好，要在一個可接受的統計學精度範圍內評估二者結局差異的大小。因此，本研究對於效應參數估計（即窄的置信區間）和檢驗研究假設都具有較高的把握度。

11.1.2 檢驗把握度和檢驗精度概要

如下文表 3 和表 4 所示，如果按計劃納入約 8000 例隨機受試者，當 α 為 95%，將使估計的風險比與實際風險比的相對差異不超過 1.11。假設 CON 策略組 4 年的主要複合終點累積發生率是 20%，而在 INV 策略組降低 15%（即，自 20%降低至 17%），那麼在該樣本量下比較兩個隨機治療組間的主要複合終點的把握度將 $\geq 90\%$ 。如果仍然假設 CON 策略組的 4 年事件率是 20%，但 INV 策略組降低了 13%而不是 15%，那麼把握度將 $\geq 80\%$ 。因此，即使在較為保守的效應量推測下，我們仍然有很好的把握度。最後，如果主要複合終點的 4 年累積率在 CON 策略組是 15%而不是 20%，並且在 INV 策略組減少了 15%，把握度將為 $\geq 80\%$ 。因此，即使更為保守的估計主要終點的發生率，我們仍有很好的把握度。在其他情況下的把握度和精度見下表 3 和表 4。

表 3. CON 組預計 4 年累積事件率及 INV 組 4 年累積風險降低的把握度估值
(Δ)

CON 組預計的 4 年事件率	估計的把握度		
事件%	$\Delta=0.13$	$\Delta=0.15$	$\Delta=0.17$
10%	48%	60%	72%
15%	67%	80%	89%
20%	82%	92%	97%
25%	92%	97%	99%
30%	97%	99%	$\geq 9\%$.

注： Δ 表示 INV 組較 CON 組 4 年事件率的相對降低。假設：雙側 log-rank 檢驗的 $\alpha=0.05$ ；每組 4000 例受試者；平均隨訪 3.7 年；失訪率每年 0.85%；存活時間按指數分佈。

表 4. CON 組預計 4 年累積事件率及 INV 組 4 年累積風險降低的估計精度範圍（誤差幅度）（ Δ ）

CON 組預計的 4 年事件率	誤差幅度（MOE）		
事件%	$\Delta=0.13$	$\Delta=0.15$	$\Delta=0.17$
10%	1.16	1.16	1.16
15%	1.13	1.13	1.13
20%	1.11	1.11	1.11
25%	1.10	1.10	1.10

30%	1.09	1.09	1.09
-----	------	------	------

注：MOE 是預計對數風險比的 95% 置信區間一半寬度的反對數。假設：基於二分類治療指標的單因素 Cox 模型和 Wald-type 置信區間。其他假設見表 3。

11.2 統計分析方案

隨機分組間的所有主要治療對比將遵循「治療意向分析」原則進行，即受試者（和終點事件）將按隨機分組進行分析，而不考慮之後的侵入性檢查或治療。統計學比較將採用雙側顯著性檢驗。統計分析方案將在研究結束及資料分析前最終確定。

11.2.1 主要終點事件分析

2 個隨機組間關於主要複合終點的統計學比較將採用「生存」分析，因此將基於從隨機分組到首次發生主要複合終點中任一終點（心血管死亡或非致死性心肌梗死）的時間。Cox 比例風險模型將作為評估兩個隨機治療組間結局差異的主要分析工具。鑒於受試者的異質性，為確保研究的統計學把握度，整體的比較可以對一些與預後相關的重要基線變數進行調整，這些基線調整變數需在統計分析方案中預先謹慎的確定及指明。主要終點檢驗的顯著性水準將為 $\alpha = 0.05$ 。除 Cox 回歸外，根據每個治療組隨訪的時間採用 Kaplan-Meier 法估計無事件生存率，並標明點估計的 95% 置信區間。如果研究資料證實在不同治療策略組間結局存在總體差異，我們將進一步研究是否在所有的受試者中都存在類似的治療效果，或是按受試者的不同特徵而存在差異，這些都將在統計分析計畫中預先說明。

11.2.2 次要終點事件分析

評估的次要終點事件包括：（1）用西雅圖心絞痛問卷（SAQ）的心絞痛發作頻率量表和生活品質量表衡量生活品質；（2）心血管死亡，非致死性心肌梗死或卒中的複合終點；（3）心血管死亡，非致死性心肌梗死，心臟驟停復蘇，因不穩定型心絞痛或心力衰竭住院治療的複合終點；（4）全因死亡；（5）心血管死亡；（6）心肌梗死；（7）心臟驟停復蘇；（8）因不穩定型心絞痛住院；（9）因心力衰竭住院；（10）卒中；（11）心血管死亡，非致死性心梗，卒中，心臟驟停復蘇，或因不穩定心絞痛或心力衰竭住院的複合終點；（12）衛生資源的利用，費用和費用效益比。生活品質和經濟學終點分析方案見 11.2.4 及 11.2.5 節。對於其他次要終點，分析方法與主要終點類似，使用自隨機分組至首次發生特定的次要終點的時間為反應變數。

在臨床事件評審委員會的章程和進行非盲法分析前制定的統計分析方案中都將注明每個研究終點明確的操作性定義。對於心肌梗死，我們注明一個基本的定義（由 MI 的普遍定義⁵⁷修改而來，並用於主要和次要終點的初步分析）。其他定義（用於二次分析）將包括 MI 的普遍定義和判定大面積心肌梗死的標準。資料獲取工具和判定過程將允許構建備擇終點 MI 定義。

11.2.3 主要終點事件數量不足的應急計畫

CON 組受試者 4 年的主要複合終點事件發生率預計為 20%，這是基於多個

研究資料資源，其中包括 COURAGE 的核素亞組研究和數個負荷影像登記研究。雖然我們認為此預計率是合理保守的，但是只有在入選了大量的受試者並且進行大量研究隨訪後，才可以比較精確地估計主要終點事件的真實發生率。為確保研究主要分析的把握度和有效性，需要在對研究資料進行首次開盲審閱前，事先制定一個計畫，以允許延長研究隨訪和/或在累計事件率資料的基礎上改變主要終點。在研究過程中指定的時間，將進行分析來估計總累計主要終點事件發生率並預測最終觀察到的事件數。如果估計的 絕對 把握度（即基於合計事件發生率資料基礎上，而不是分組的發生率）小於原先預計的值 90%，則考慮下列一個或多個選擇：

1. 延長隨訪時間以獲得更多的事件
2. 將發生率更高的事件更改為主要終點
 - 目前的主要終點可以成為一個次要終點
 - 新提出的主要終點應該是包括心血管死亡、心肌梗死、心臟驟停復蘇、因不穩定型心絞痛或心力衰竭住院治療的複合終點
3. 遵循一個獨立顧問小組的建議

獨立於 DSMB 的一個單獨的顧問小組將被召集來審閱絕對把握度的估計並向 NHLBI 主任提出建議。獨立顧問小組的成員無法獲得不同治療組的開盲資料或其他一些可能導致他們的建議帶有偏倚的資料^{58,59}。更多細節將與 DSMB 共同

確定並記錄在進行首次開盲期中分析前制定的統計學分析方案中。

11.2.4 生活品質 (QOL) 分析

所有的生活品質比較將遵循治療意向分析原則。對研究中的每一項生活品質的評價，將分幾個階段進行資料分析。首先，我們將按治療意向進行簡單的描述性和比較性分析。這部分分析的統計學把握度是基於 COURAGE 研究的資料估計的，顯示我們應該有超過 99% 的把握度在我們的 3 個主要的生活品質評價措施中來發現四分之一個標準差的差異。其次，我們將檢測從基線開始隨著時間的推移而發生的變化並使用回歸分析確定產生這些變化的主要決定因素。由於目前針對每一個指標分別進行評估而產生的多重比較問題的最佳處理方法，在統計學方面的文獻中還沒有共識，因此，我們提出了兩種補充方法。

首先，我們將從西雅圖心絞痛問卷中預先界定出心絞痛發作頻率和生活品質的等級，以此作為對主要研究目的中冠心病的特定判斷標準並將所有其他的比較歸於次要（描述性）地位。第二，我們將採用混合模型方法學，將每一個研究評估點所有可獲得的生活質量數據用於製作時間表模型（固定效應）。使用擬合模型，我們可以估計生活品質的總體差異，此外也可驗證隨著時間的推移沒有差異這一總體假設。我們還可以評價兩個生活品質干預的曲線下面積的差異（驗證無差異的假設，按平均值）。此外，可以評估在研究結束時或在研究中某些時間點時生活品質的差異。最後，即使我們使用了在文化方面廣泛適用的工具，為了避免仍可能存在的不同國家間的差異，我們將檢驗主要生活品質結局與治療本身以及地理區域之間的相互影響。

11.2.5 衛生經濟學分析

ISCHEMIA 研究的衛生經濟學分析將包括兩大主要部分，分別為研究中按治療意向分析的費用對比和費用效益分析。兩個治療組之間研究中治療費用的主要統計學比較將採用治療意向分析原則。在初步費用的意向性治療分析中，將不納入美國以外其他地區入選的受試者。將使用 bootstrap 方法構造觀察的費用差異的置信限。

費用效益分析將評估，相對於 CON 治療策略組而言，INV 治療策略組每增加一個額外壽命年所需的邊際成本。在二次分析時，我們將結合效用權重來評估，相對於 CON 治療策略組而言，INV 治療策略組每獲得一個品質調整壽命年所需的增量費用。這些分析將從社會角度進行並且會使用壽命尺度，因而估計的增量費用效益比和費用效用比可以與社會基準相比。雖然由於不能解釋長期收益及費用，也沒有可比的基準，而使得研究內的費用效益比/費用效用比的價值非常有限，但我們仍會計算這些比率。將根據通脹調整費用，費用和期望壽命都將以每年降低 3% 的率計算。將繪製費用效益可接受度曲線圖，來顯示在一定願意支付的閾值範圍內進行干預，有多大可能是高成本效益比的。將進行廣泛的敏感度分析。

11.2.6 期中分析

出於倫理的原因，將在研究過程中定期進行臨床終點和關鍵安全性事件的期中審

查。由 NHLBI 指定的一個獨立的資料及安全性監察委員會將監察受試者的安全並審查研究的執行情況（見 131）。這些期中分析的主要目的是確保研究受試者的安全和評估不同治療組研究終點資料累積情況，檢驗可能存在的支持某種治療策略的差異。此外，期中監察將包括對受試者入選情況、研究方案依從性、資料收集狀況的審查；評估對照組事件率是否與用於計算樣本量的假設的事件率相一致以及反映研究整體進展及研究完整性的其他因素。

由於行期中分析時，一些事件的評定仍在進行中，所以期中分析將主要基於已評定的事件，其次才是基於所有最佳的可獲得的事件，即已由 CEC 評定的事件（如已完成），或者如果尚未被 CEC 評定，eCRF/研究者確認已發生的事件。DSMB 將仔細審查期中分析結果和情況報告，並對此保密。期中監察的詳細計畫包含在獨立的 DSMB 分析計畫中。

期中比較中治療策略的比較主要關注的是兩個治療策略組的全因死亡及主要複合終點（心血管死亡和心肌梗死）。分析時將採用以治療作為協變數的 Cox 比例風險模型。將報告比較 INV 組和 CON 組的風險比估計值和 95% 置信區間。為了說明對累積資料的重複的顯著性檢驗，將以組順序的 Lan and DeMets⁶⁰ 方法為指南來解釋這些期中分析。對每一終點界值的監查將基於一個兩側對稱的「O'Brien-Fleming」型損耗函數，總體雙側顯著性水準為 $\alpha = 0.05$ 。「O'Brien-Fleming」方法需要大量研究早期的臨界值，但是隨著研究的進行需要的臨界值緩和（即減少）⁶¹。這些提議的監察界值將預期作為解釋期中分析的指南，而非作為提前終止的規則。

期中監察的另外一個關鍵參數是 CON 組受試者中行早期心導管檢查的頻率。心導管檢查將按下述進行分類，(1) 是否為研究方案允許的心導管檢查（例如，有難治性心絞痛症狀的證據）和 (2) 心導管檢查前是否發生了非致死性的主要終點事件（即心肌梗死）。CON 組受試者中頻繁出現未發生終點事件而行早期心導管檢查的情況，提示研究將很難具有高的統計學把握度。此外，如果這是由於頻繁地違反研究方案，那麼將很難對一個沒有治療效果的結論進行解釋。為了解決這些顧慮，將分析和報告 CON 組中的早期心導管檢查率，重點評估在一個特定時間間隔內 CON 組受試者在發生終點事件前進行心導管檢查的可能性。為了獲得這個可能性，將使用計算競爭性風險的累積發生函數，評估 CON 組受試者「隨機分組至心導管檢查的時間」的分佈⁶²。在後期分析中，受試者的隨訪將在末次聯絡日刪失或在受試者發生首個主要終點事件後終止，以先發生的情況為準。

關於研究是否繼續進行的判定，將不僅涉及隨機治療策略組間觀察到的差異幅度及差異的統計學顯著性程度，還需要仔細考慮其他的許多重要因素，具體包括精確估計參數的需要，研究的總體進展和完整性（包括上文所討論的 CON 組心導管檢查的頻率），DSMB 審議期間可獲得的來自其他研究的資訊。如果在研究的早期達到提前終止條件，面對這樣的結果還應同時考慮已知再血管化可能導致早期風險，而長期來說可帶來獲益。雖然我們假設 INV 策略可改善結局，但應當強調的是對主要終點的小的治療效果對研究而言不一定就意味著是陰性結果。事實上，證實侵入性治療並不能帶來明顯獲益的證據對於將來的指南和臨床實踐都是十分重要的。然而，為獲得這樣的證據需要很大的樣本量。如果研究在未獲得

全樣本量前就被提前終止，那麼將缺乏統計學顯著性差異並且置信區間很寬，無法獲得明確的結論。DSMB 在對於是否繼續研究給出建議時，將把這一情況與其他考慮因素綜合考慮。

12. 資料處理和記錄保存

12.1 電子化資料獲取 (EDC) 系統

進入研究隨機階段的受試者需採集完整的研究資料。ISCHEMIA 的原始資料獲取系統將使用基於網頁的電子化資料獲取 (EDC) 系統，以及一個經過驗證的電子記錄和電子簽名 (ERES) 相容平臺 (21 CFR Part 11)。除了經濟和生活品質資訊，在研究任何時間採集的資料均需錄入該 EDC 系統。

12.2 資料管理和品質

在資料錄入過程中，任何超範圍數值和丟失或不一致的關鍵變數均要在協作單位進行即時標記並處理。如對一個特定的變數產生質詢，將在資料庫中相應欄位做一個標記，使系統能夠追蹤查詢並生成待解決的質詢的報告。還可能透過人工審校資料表產生質詢。這些質詢將被錄入到資料庫中，與電腦所生成的質詢以同樣的方式進行追蹤。每隔一段時間，全部資料將從 EDC 資料庫轉移到 SAS 以進行統計匯總，資料描述和資料分析。在 SAS 中進行進一步的資料交叉核對，標記出不一致的結果，並透過資料質詢系統合理解決。統計與資料協調中心 (SDCC) 將進行內部資料庫品質控制檢查，並在整個研究期間進行資料審核。

12.3 資料的保密和安全

電腦化的資料只能透過密碼訪問，集中監控系統將記錄和報告所有的資料訪問。DCRI 電腦網路受防火牆的保護。電子 CRF 表 (eCRF) 只能透過研究編號

識別，以確保受試者的匿名性。所顯示的資料不包含受試者身份識別資訊。能夠確定受試者身份的研究記錄將按照法律規定保密。除非法律要求，否則不能透過姓名、個人識別號碼（如社會安全號，社會保險號）、地址、電話號碼，或任何其他研究記錄中的直接個人識別碼確定受試者身份。這些資訊將由各個協作單位保存，除非對受試者進行集中的臨床、生活品質和經濟狀況隨訪需要，否則不會向協調中心披露這些資訊。將告知受試者，他/她的研究醫生及其研究團隊會將研究相關的檢查結果彙報給協調中心和 NIH。還將告知受試者，為了符合國家、省或區域/地方性法規的要求，他們的記錄可能會被審查。審查者可能包括 CCC/SDCC 的監察員，IRB/ECs，NIH，當地法律規定的其他政府監管機構或其代表。

在圖像上傳過程中，將由負責該研究的缺血檢查傳輸和存儲的服務商去除缺血檢查的身份識別資訊，但 DICOM 標題中的日期將保留。

12.4 培訓

授權錄入 ISCHEMIA 研究資料的所有研究協作單位和中心實驗室人員，將接受有關 EDC 系統的培訓。培訓記錄將由 EDC 的說明台保存在 SDCC。

12.5 記錄的保存

研究記錄由協作單位的研究者保存至基金到期後 3 年或當地法規要求的時間，以二者中較長者為準。

12.6 經濟狀況和生活品質（EQOL）資料的管理

經濟狀況和生活品質研究將被完全整合到臨床試驗中，而且主研究知情同意書中涵蓋這些內容。訪視人員對研究分組保持盲性。EQOLCCs 將負責對 EQOL 資料進行資料處理、品質控制和分析。雖然 EQOL 電腦網路與臨床資料庫不同，不是一個嚴格受控的環境，但 EQOL 也遵守相同的網路安全協定，包括密碼保護，限期登錄和訪問限制。受試者資訊記錄將被作為機密保留在一個單獨的、安全的 SQL 伺服器資料庫中，而且受試者的姓名永遠不會被披露。儘管訪視人員必須進行受試者身份揭盲以收集 EQOL 資料，但揭盲的資訊將被鎖定限制訪問，並且電子資料庫或分析檔中均不包含直接的受試者身份識別資訊。電子資料庫有（編碼的）研究識別字。受試者身份識別資訊除了不與臨床資料庫連結外，也不會透露給申辦者或協力廠商。在進行問卷調查前，訪視人員需先打電話給受試者獲取經杜克大學 IRB 審批的知情同意。僅使用編碼的研究識別字（無直接的受試者身份識別資訊），對所有的 EQOL 資料進行匯總分析，任何個人資料/受試者身份識別資訊將永不會以任何口頭或書面的形式被公佈。研究相關的資料或報告中不會出現姓名或其他身份資訊。

13. 安全性監察計畫

13.1 資料及安全性監察委員會

NHLBI 將任命一個資料及安全性監察委員會 (DSMB) 來監察受試者安全性並審查研究的執行情況。NHLBI 將制定 DSMB 的章程，並經 DSMB 同意，該章程將概述委員會操作指南和研究資料期中評估程式。由 SDCC 定期按照章程中規定的計畫和 DSMB 主席提出的要求，定期發佈研究報告，報告包括主要和次要終點的期中分析；增加的安全事件；以及委員會要求的其他資訊。每次會議後，DSMB 將就研究是否繼續進行向 NHLBI 和研究負責人給出建議。獲得 NHLBI 主任的批准後，由 CCC 將 DSMB 報告的摘要和建議轉發給研究者，研究者負責遞交給所在醫院、地區和國家的 IRB/倫理委員會（如適用）。DSMB 報告將是向 NIH 和 IRBs 報告安全問題的主要途徑。

13.2 風險與獲益

在這項研究中進行的所有操作和檢查均為臨床實踐中常用，安全性明確。此外，除了 CCTA 以外，研究中的所有操作，都是對登記入選該研究的患者人群（即那些 SIHD 且至少中度缺血的患者）普遍使用的操作。CCTA 是唯一出於研究目的而進行的操作。雖然 CCTA 已經越來越多地被用於評估冠狀動脈疾病的存在和嚴重程度，但在該研究的檢測項目中未將 CCTA 作為標準檢查。透過選擇達到研究認證標準的經驗豐富的操作人員，將大大減少心導管檢查和再血管化治療的風險。這些風險可被可能帶來的獲益校正（減少再血管化所帶來的遠期事

件，已在背景部分討論）。

風險：

CCTA 風險：主要風險是 CCTA 掃描所致的放射量暴露增加。平均來說，估計本項研究的總放射劑量（一次 CCTA 掃描）介於 4-8 mSv 之間。相比之下，其他醫療放射劑量的估計值包括：胸部 X 射線(0.05 mSv)；侵入性心導管檢查(5-7 mSv)；PCI (10-16 mSv)；核素負荷試驗 (12-30 mSv)。一個生活在海平面的人，一年接受的自然輻射量約為 3 mSv，所以預計 CCTA 引起的放射劑量大約是該放射量的 1-3 倍。

其他已知的 CCTA 風險包括過敏。已知造影劑過敏的受試者將提前給藥預防，既往出現過造影劑嚴重過敏反應的受試者不能入選本研究。如上所述，eGFR 為 < 60ml/min 的受試者不進行 CCTA，以儘量減少研究中該操作引起的風險，例外情況可見 4.1、5.5 章和 MOO。在進行 CCTA 期間常用的 β 受體阻滯劑，可能會引起心動過緩，低血壓或支氣管痙攣，硝酸甘油可降低血壓，並可能引起頭痛。在整個過程中，將監測受試者是否出現這些情況，必要時進行治療。

目前認為，CCTA 作為一種 3-D 的成像模式，不能完全和 2-D 的有創性血管造影結果匹配，可能更精確定位血管節段的狹窄。因此當有創性血管造影提示左主幹狹窄 > 50%，CCTA 很少會被解讀為無顯著的左主幹狹窄。

所有絕經前女性，在接受 CCTA 之前或被隨機分至兩個治療組的任一組之前，

必須有妊娠試驗陰性的存檔證明。

心導管檢查/PCI/CABG 風險：這些操作中的每一項對於符合本研究入選標準的患者來說，都是在臨床實踐中常用的操作。這些操作的主要風險包括死亡，心肌梗死和卒中。心導管檢查和PCI的其他風險，包括嚴重造影劑反應如過敏反應，急診 CABG，出血，需要輸血，造影劑腎病和血管穿刺部位併發症，包括假性動脈瘤，動靜脈瘻管，腹膜後出血或感染。CABG 的其他風險包括因出血重返手術室再次手術，需要輸血，感染，長期插管，縱隔炎和心房顫動。這些操作的風險發生的可能性因患者的風險狀況不同而有所不同。

風險降低措施：

研究流程設計為透過精心挑選參加本項研究的受試者來管理，使風險最小化。研究過程中將取多個時間點檢查受試者的健康狀況，密切監測受試者。此外，一個獨立的資料及安全性監察委員會（DSMB）將在整個研究過程中監測受試者的安全（見 13.1 章）。

獲益：

ISCHEMIA 的研究結果應可提供有助於 SIHD 患者管理的以研究資料為基礎的證據。

參加這項研究，可能透過接受已被證實能改善患者預後的藥物治療和生活方式輔導，以及參加額外的受試者健康狀況隨訪組而獲益。如果研究提供，受試者

還可能獲得免費的藥物和支架。在本項研究中獲得的知識有望在將來使患有類似疾病的其他患者獲益。

13.3 安全性監察的目標和原理

ISCHEMIA 研究的主要安全性監察目標是描述兩種隨機管理策略的風險狀況，並對研究受試者的非預期風險進行監測。本研究中使用/進行的所有藥物和操作都是針對臨床適應症常規使用/進行的，是標準治療的一部分，安全性明確。由於在這項療效對比研究中，不涉及器械、藥物、診斷試驗或治療性干預的研究，所以主要按照通用法規（45 CFR 第 46 部分，A 分部分），以及 ICH 指南，IRBs 和地方性法規進行報告。

13.4 研究者報告不良事件

用於受試者安全性監測的資料將作為所需研究資料的一部分，在 EDC 資料庫中採集。沒有其他研究特定的報告要求。協作單位研究者應按照其所在機構的常規臨床實踐，向監管機構報告與標準治療用藥和器械相關的嚴重、非預期事件。

13.5 需要監察的事件

ISCHEMIA 研究中的安全監察，將關注下列各類臨床事件的事件發生率的評估：

1. 心血管檢查（例如 CT 冠狀動脈造影，心導管檢查）和治療性操作（例如 PCI, CABG）的併發症。

2. 在同意參加研究之後，隨機分組之前的時間段內發生的事件。
3. 研究終點。

1. 心血管檢查和治療性操作的併發症

本研究中使用的所有藥物、診斷性檢查和治療性操作，早已得到了廣泛的評估，其安全性已被證實，風險和獲益明確，且在臨床實踐中常規應用。下列事件如發生在操作後 72 小時內，將被認為是該操作的併發症。除了死亡和 MI，在 EDC 中採集到的一些與特定檢查和操作相關的安全性事件包括：

CT 冠狀動脈造影：

1. 嚴重造影劑反應，如過敏性反應
2. 血流動力學不穩定，包括為了 CCTA 掃描圖像採集而給予的 β 受體阻滯劑或硝酸鹽引起的症狀性心動過緩或低血壓
3. 為了 CCTA 掃描而給予的 β 受體阻滯劑引起的急性支氣管痙攣
4. 造影劑腎病/透析
5. 放射劑量暴露

此外，如心導管檢查發現顯著的左主幹狹窄 (>50%)，而在 CT 冠脈造影中未報告，應進行監查，並報告給 DSMB。CCTA 中的偶然發現將根據 MOO 中規定的清單報告給協作單位，受試者可能因特定的偶然發現（如，主動脈瘤或可疑腫瘤）被排除研究。

心導管檢查和 PCI：

1. 嚴重造影劑反應，如過敏性反應
2. 圍手術期卒中
3. 急診 CABG
4. 造影劑腎病/透析
5. 血管穿刺部位併發症，包括假性動脈瘤，動靜脈瘻，腹膜後出血。

CABG：

1. 因出血重返手術室再次手術
 2. 長期插管
 3. 縱隔炎
 4. 心房顫動
- 2. 在同意參加研究後至隨機分組前的時間段內發生的事件**

一般情況下，在參加研究時，不知道受試者是否可進入隨機，需要進行額外的篩選過程（例如妊娠試驗和盲性的 CCTA）後才能確認。因此，受試者可能需要等待幾天才能進入隨機。在隨機前的這段時間內，將監測臨床事件（例如死亡，心肌梗死）的發生率，並報告給 DSMB。

3. 研究終點事件

在研究期間，出於保護受試者安全的目的，會對選定的研究終點（例如全因死亡率）定期進行監測。DSMB 將在保密的前提下審閱兩個治療組各自的事件發生率。DSMB 將依據分析結果給出關於停止或繼續研究或修改研究方案的建議（見第 11.2.6 節）。

14. 倫理學問題

14.1 法規和倫理依從性

這項臨床研究的設計、執行以及報告均遵循國際協調會議（ICH）關於臨床試驗品質管制規範的三方協調指南，適用的地方性法規（包括歐盟 2001/20/EC 指令，美國聯邦法規第 45 條和日本厚生勞動省），和「赫爾辛基宣言」中規定的倫理原則。

14.2 知情同意過程

研究者必須確保清楚且充分告知受試者他們自願參加的這個臨床研究的目的，潛在風險，以及其他有關的關鍵問題。在受試者參加臨床研究前，必須獲取每位受試者本人（當本人無法簽署時，可獲取其可接受的合法代表）自願簽署的書面知情同意，該知情同意包括研究 CCTA 的知情同意。研究受試者的權利，安全和健康是最重要的考慮因素，應該超過對科學和社會利益的考慮。孕齡婦女將被告知如果在研究期間發生妊娠，對胎兒可能有未知的風險，將接觸放射線（例如 CCTA，放射性也可能來自心導管檢查和再血管化治療，如果被隨機分至 INV 策略組），如要參加這項研究，她們在研究期間必須遵守避孕要求。如果對擬入選受試者不能可靠地服從研究程式和/或隨訪有任何疑問，則不應讓這些受試者進入研究。

14.3 研究者和 IRB/IEC/REB 的職責

各協作單位合理的科學研究與倫理審查委員會/獨立的倫理委員會/研究倫理委員會（**IRB / IEC/REB**），將審查和批准研究方案和擬定的知情同意書（包括主知情同意書和遺傳學檢測知情同意書）。協作單位啟動之前，必須提供一份表明研究方案和知情同意書已被 **IRB / IEC/REB** 批准的聲明，聲明上要有簽名並注明日期。根據當地法規要求，某些區域的篩選調查時可能還需要一份單獨的 **IRB / IEC/REB** 認可的放棄知情的聲明。在研究開始之前，協作單位的主要研究者必須在方案的簽字頁上簽名以確認他/她同意按照這些檔和方案中所有操作指南和程式執行這項研究，並允許監查員、稽查員、臨床品質保證代表，**CCC** 以及 **IRBs/IECs/REBs** 的指定代理人，監管部門（根據需求）察看所有相關資料和記錄。研究者必須同意履行相應職責，以避免偏離試驗方案。

14.4 研究方案的修訂

研究方案的任何更改或增補只能寫成書面的方案修正案，必須獲得 **CCC**、衛生主管部門（如果需要），和 **IRB/IEC/REB** 的批准。只有因受試者安全性必須進行的修訂才可以在 **IRB/IEC/REB** 批准之前修改。儘快將方案偏離或更改的修訂內容及其理由，（如果適用）方案修正案的草案提交給：（a）**IRB/IEC/REB** 進行審查和批准/獲得支持意見；（b）申辦者和 **NIH/NHLBI**，達成一致意見；如有需要還應提交給（c）監管部門。儘管正式的方案修正案需要獲得批准，但研究者為保證入選本研究的所有受試者的安全，應在必要時立即採取行動，即使這一行動是違背研究方案的。在這種情況下，所採取的行動應告知 **CCC**，並應通知協作單位的 **IRB/IEC/REB**。

14.5 提前終止研究

CCC 和 NHLBI 保留隨時終止這項研究、研究協作單位或研究者參加研究的權利。CCC 將監測研究的進展。如果發現有對研究人群構成不可預料風險的安全性擔憂，必要時可能會暫停或提前終止研究。如果這項研究被提前終止，CCC 將向協作單位主要研究者提供一份書面聲明，以便各協作單位主要研究者通知各自的 IRBs/ IECs/REBs 和研究受試者。CCC 還將通知相關的主管部門。如果有證據表明研究者未能堅持執行恰當的臨床標準或未能遵守研究方案，CCC 可能終止該協作單位的人選工作，或不再允許該研究者或協作單位參加本研究。暫停或終止研究或研究協作單位/研究者參加研究的通知將被發送給研究者和 IRBs/ IECs/REBs。

15. 研究組織結構

ISCHEMIA 是由美國國立心肺血液研究所 (NHLBI) 申辦的。臨床協調中心 (CCC)、研究主席、研究聯合主席負責研究的整體運行，包括對參與國家協作單位的管理和協作單位的監查、分析和報告。統計與資料協調中心 (SDCC) 負責對合格受試者進行治療分組，對臨床協作單位、中心實驗室和協調中心採集的資料進行接收和處理，品質控制，並進行統計分析與報告。缺血影像協調中心 (ICC) 將組織和監管負荷影像中心實驗室，協調並運行針對協作單位的培訓系統，並監查協作單位負荷顯像操作。經濟與生活品質協調中心 (EQOLCC) 負責這項研究的經濟與生活品質和成本效益比的分析。電腦斷層掃描冠狀動脈血管造影中心實驗室 (CCTA CL) 將解讀所有 CCTA 掃描圖像並提供技術支援。血管造影中心實驗室 (ACL) 將描述接受冠脈造影受試者的冠狀動脈解剖和接受 PCI 手術受試者的操作結果。NHLBI 的成員將參與這項研究的領導。關於這些中心實驗室和協調中心的詳情參見 MOO。

各委員會的詳情、主要職責以及成員參見 MOO。委員會包括領導委員會、執行委員會和指導委員會、最佳藥物治療和最佳再血管化委員會、婦女和少數族群的招募委員會、生物樣本庫委員會、生物統計委員會、輔助研究委員會、以及出版物委員會。

16. 資料訪問和共用

出版委員會將授權使用研究資料和生物樣本（聯合生物樣本庫委員會）。研究者必須提交提案申請批准其使用 ISCHEMIA 研究資料/樣本。ISCHEMIA 研究將參加 NHLBI 的中心資料和樣本庫。

對資料的所有訪問將遵循 NHLBI 《有限訪問資料政策》（www.nhlbi.nih.gov/resources/deca/policy_new.htm），NIH《資料共用政策》（<http://grants.nih.gov/grants/gwas/index.htm>），和 NIH 支持或進行的全基因組關聯研究（GWAS）所得的資料共用政策（<http://grants.nih.gov/grants/gwas/index.htm>）中所述的有關文檔、內容、存儲和時間的準則。

17. 出版物政策：概述

研究結果的初步報告和補充報告將發表在同行評審期刊上。包含從 ISCHEMIA 研究的受試者獲得的資料的報告和出版物提案必須提交給出版物委員會審查。研究的寫作委員會將授權撰寫初步出版物。沒有出版委員會的事先批准，不允許協作單位報告或發表試驗進行期間獲得的資料。ISCHEMIA 相關出版物的文章作者將由出版委員會根據對研究和相關分析的貢獻確定。完整的出版物政策參見 MOO。

18. ISCHEMIA-CKD 子研究

ISCHEMIA-CKD 子研究將額外入選 1000 名嚴重 CKD（定義為估算腎小球濾過率[eGFR] < 30 或透析）同時合併中到重度缺血的患者，隨機至侵入性（INV）治療策略或保守（CON）治療策略組。研究在心導管術前隨機的設計是有益的，因為僅 50%的受試者（入選至 INV 組）接受造影劑暴露，並且此研究將成為合併 SIHD 的嚴重 CKD 患者中最大的治療策略研究。

18.1 背景

在嚴重 CKD 的患者中，心血管病是主要死因，^{67, 68}年齡矯正心血管死亡率較一般人群高 15-30 倍。^{69,70}在嚴重 CKD 的患者中預計 4 年死亡率 > 50%⁷¹⁻⁷⁵較一般腫瘤，心衰，卒中或心梗人群還高。⁷⁶嚴重 CKD 患者中死亡的可能性較進展到終末期腎病（ESRD）可能性高 5-10 倍。⁷⁷儘管如此，約 80%的當代冠狀動脈疾病（CAD）臨床試驗除外了嚴重 CKD 的患者。⁷⁸因此大部分旨在減少嚴重 CKD 心血管事件的治療是從那些沒有 CKD 的人群中推測的。患有嚴重 CKD 和心血管病的受試者因更少的使用他汀和再血管化治療而導致治療不足，並且對於這些患者的最佳治療策略並不明確。在 SIHD 患者中，嚴重 CKD 的受試者在當前比較再血管化和藥物治療的臨床試驗中不具有顯著的代表性，如 2 型糖尿病患者旁路血管成形術血運重建（BARI 2D）研究²⁴或血運重建和強化藥物治療臨床結果評價（COURAGE）研究，⁷⁹使得對於再血管+藥物治療對比初始單純藥物治療的有效性在這一人群中很難評價。

對於嚴重 CKD 患者，分配至侵入性治療組有更高的併發症風險，尤其是造影劑

誘發急性腎損傷（AKI），^{80, 81}透析，大出血和短期死亡的風險。然而，在文獻中有關併發症發生率（<1% 至>30%），有效的治療（鹽水水化，乙醯半胱胺酸，或碳酸氫鈉）和造影劑誘發 AKI 的預後（<0.5%至>5%需要透析）均存在爭議。⁸²⁻⁸⁵此外，雖然造影劑誘發 AKI 與短期死亡率增加相關，但在這些研究中的殘餘混雜因素使得進一步解讀很困難。並且，這些短期增加的風險是否被長期的獲益抵消尚不明確。在 CKD 人群中有限的觀察性研究提示，即便短期風險增加，再血管化較單純藥物治療在長期生存率上仍存在獲益。⁸⁶⁻⁸⁹然而，在這些臨床試驗中藥物治療並沒有最優化，很少使用藥物洗脫支架，並且在觀察性研究中無疑存在固有的選擇和確認的偏倚。上述情況導致對於這類患者的管理的臨床傾向性，再血管化使用率僅 10-45%。^{86,88,89}ISCHEMIA-CKD 的結果將對於指南，衛生政策和臨床實踐具有深遠的意義。

18.2 目的

CKD 子研究的主要目的是確定對於嚴重 CKD 患者，相比 CON 治療策略，採用 INV 治療策略是否可降低死亡或非致死性心肌梗死的發生率。

次要目的是為了確定 INV 策略在改善心絞痛控制情況和疾病相關生活品質方面是否比 CON 策略更有效。其中心絞痛控制情況使用西雅圖心絞痛問卷（SAQ）中的心絞痛發作頻率量表進行評估，疾病相關生活品質使用 SAQ 中的生活品質量表進行評估。

其他次要目的包括比較兩個隨機治療策略組的心血管性死亡、非致死性心肌梗死、

心臟驟停後復蘇、因不穩定性心絞痛或心衰住院的複合終點的發生率；心血管原因的死亡或非致死性心肌梗死的複合終點的發生率；複合終點中各獨立事件的作用；全因死亡；卒中；比較醫療衛生資源利用，費用和費用效益比。

18.3 研究設計

CKD 子研究的設計與主研究中 eGFR³⁰⁻⁵⁹ 的患者相同，要求缺血檢查證實為至少中度缺血，且無需行 CCTA 檢查。通過缺血評估後，符合 ISCHEMIA 研究入選標準同時合併嚴重 CKD 患者，將被隨機分配到 INV 策略組或 CON 策略組。研究流程（見第 5 章）和管理策略與主研究相同（見第 6 章）。造影劑的使用最小化及減小造影劑誘發 AKI 的發生風險的策略已經在操作手冊（MOO）進行描述。研究隨訪與評估與主研究相同（見第 9 章）。研究過程中，主要研究與 CKD 子研究的相同和不同之處已經在操作手冊（MOO）進行描述。

18.4 統計學考慮和把握度

如下文表 5 和表 6 所示，對於 CKD 子研究的受試者，如果按計劃納入約 1000 例隨機受試者，將有 95% 的把握度使估計的風險比與實際風險比的差異不超過 1.19。假設 CON 策略組 4 年的主要複合終點累積事件發生率是 60%，而在 INV 策略組的發生率相對下降 15-19%，那麼在該樣本量下比較兩個隨機治療組間的主要複合終點的把握度將 ≥80-95%。在其他情況下的把握度和精度見下表 5 和表 6。

表 5. CON 組預計 4 年累積事件率及 INV 組 4 年累積風險降低的把握度估值(Δ)

CON 組預計的 4 年事件率	估計的把握度		
事件%	$\Delta=0.15$	$\Delta=0.17$	$\Delta=0.19$
45%	56	67	76
50%	64	75	84
55%	73	83	90
60%	81	90	95
65%	88	95	98
70%	94	98	99

注： Δ 表示 INV 組較 CON 組 4 年事件率的相對降低。假設：雙側 log-rank 檢驗的 $\alpha=0.05$ ；每組 500 例受試者；平均隨訪 3.7 年；失訪率每年 1%；存活時間按指數分佈。

表 6. CON 組預計累積事件率及 INV 組累積風險降低的估計精度範圍(誤差幅度)
(Δ)

CON 組預計的 4 年事件率	誤差幅度 (MOE)		
事件%	$\Delta=0.15$	$\Delta=0.17$	$\Delta=0.19$
45%	1.22	1.22	1.23
50%	1.21	1.21	1.21
55%	1.20	1.20	1.20
60%	1.19	1.19	1.19
65%	1.18	1.18	1.18
70%	1.17	1.18	1.18

注：MOE 是預計對數風險比的 95% 置信區間一半寬度的反對數。假設：基於二分類治療指標的單因素 Cox 模型和 Wald-type 95% 置信區間。

其他方面統計學考慮包括主要研究終點事件不足的應急計畫，QOL 分析和經濟學評估在第 11.2 章進行詳細描述。

18.5 安全性監察計畫

18.5.1 資料和安全性監察委員會

如第 13 章所述，NHIBI 將任命一個資料和安全監察委員會（DSMB）來監察受試者的安全性和試驗的執行情況。主研究的 DSMB 將增加一名腎臟專家承擔 CKD 子研究的 DSMB 工作。DSMB 章程規定，該委員會的執行指南以及對於研究資料的期中評價的操作流程將由 NHLBI 制定並獲得 DSMB 通過。在每一次會議後，DSMB 將向 NHIBI 和研究組織者就研究是否繼續進行給出建議。DSMB 報告是向 NIH 和 IRBs 報告安全性的主要途徑。

18.5.2 風險和獲益

研究中所有的操作和檢測均常規用於臨床實踐，安全性明確。第 13.2 章對風險和獲益有更詳細的描述。與 CKD 人群相關的風險和獲益詳述如下：

風險：

心導管檢查/PCI/CABG 的風險：這些操作的每一項在臨床實踐中均適用於滿足 CKD 研究入選標準的患者。這些操作的主要風險包括死亡，心肌梗死和腦卒中。心導管檢查和 PCI 的其他風險還包括嚴重的造影劑反應如過敏，急診 CABG，出血，需要輸血，造影劑誘發 AKI，AKI 需要透析，以及血管穿刺部位的併發症，

包括假性動脈瘤，動靜脈瘻，腹膜後出血或感染。CABG 的其他風險包括因出血二次上臺，需要輸血，感染，氣管插管時間延長，縱膈炎，AKI，AKI 需要透析和房顫。這些操作的出現的可能性因患者的本身的風險而不同，一般 CKD 人群比無 CKD 的人群的風險要高。

降低風險的措施：

選擇滿足研究中資質要求的有經驗的術者將會降低導管檢查和血運重建的風險。MOO 也已提出減少對比劑的用量以降低造影劑誘發 AKI。這些被證明有潛在的獲益（就像在背景部分討論的，血運重建可降低長期的事件率）。而且，腎臟專家也會參與患者的處理。

研究操作也會透過設計謹慎挑選參加試驗的受試者來處理和減少風險。受試者會在試驗中的多個時間點接受密切監測來檢查他們的健康狀況。此外，一個獨立的 DSMB 會在研究過程中監測受試者的安全性（見 13.1 章）。

獲益：

ISCHEMIA-CKD 研究結果將為合併 SIHD 的 CKD 受試者提供基於資料的有利證據以支援其治療決策。希望這些證據將來可為其他有相似病情的患者帶來獲益。

18.5.3 研究者對不良事件的報告

作為研究所需資料的一部分，監測受試者安全性的資料將被採集到 EDC 資料庫中。沒有額外的針對研究的報告要求。協作單位研究者應遵循所在機構臨床實踐

常規向監管機構報告與標準的藥物或器械治療相關的嚴重、非預期的事件。

18.5.4 事件的監查

對 CKD 子研究的安全性監測與 ISCHEMIA 主研究類似，將關注下述臨床事件類型的估測事件率：

- 1、心血管檢查（如心導管檢查）和治療性操作（如 PCI，CABG）的併發症。
- 2、發生在簽署知情同意書後、隨機前這一時間段的事件。
- 3、研究終點。

事件監測的詳細資訊在第 13.5 章中闡述。在所監測的事件中，對 CKD 子研究有特殊關注意義的事件描述如下。

心血管治療性操作相關併發症

所有研究中將要應用的心血管治療性操作以往已進行過廣泛的評估，有明確的安全性邊界，風險和獲益清楚，並且應用於臨床實踐。在操作後 72 小時內發生的下列事件將考慮為操作相關併發症。一些與特殊檢查和操作相關的安全性事件已記錄到 EDC 系統中。除了死亡和 MI 外，還包括：

心導管檢查和 PCI 相關：

- 1、嚴重的造影劑反應如過敏反應
- 2、圍手術期腦卒中
- 3、緊急 CABG
- 4、急性腎損傷（AKI）

5、AKI 需要透析治療

6、血管穿刺部位併發症，包括假性動脈瘤，動靜脈瘻，腹膜後出血

CABG 相關：

1、因出血二次上臺

2、氣管插管時間延長

3、縱膈炎

4、房顫

5、AKI 需要透析治療

此外，在心導管檢查時發現顯著的左主幹狹窄（ $\geq 50\%$ ）將進行監測並報告給 DSMB。

18.6 臨床事件的評審（見第 10 章）

18.7 資料處理和記錄保存（見第 12 章）

18.8 倫理問題（見第 14 章）

18.9 研究組織機構（見第 15 章）

18.10 資料訪問和分享（見第 16 章）

18.11 出版物政策（見第 17 章）

19. 參考文獻

1. Lloyd-Jones D, Adams RJ, Brown TM, Carnethon M, Dai S, De Simone G, et al. Heart disease and stroke statistics--2010 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2010; **121**(7): e46-e215.
2. WHO. [cited 1/22/2010]; Available from: <http://www.who.int/dietphysicalactivity/publications/facts/cvd/en/>
3. Yusuf S, Zucker D, Peduzzi P, Fisher LD, Takaro T, Kennedy JW, et al. Effect of coronary artery bypass graft surgery on survival: overview of 10-year results from randomised trials by the Coronary Artery Bypass Graft Surgery Trialists Collaboration. *Lancet*. 1994; **344**(8922): 563-70.
4. Coronary artery surgery study (CASS): a randomized trial of coronary artery bypass surgery. Survival data. *Circulation*. 1983; **68**(5): 939-50.
5. Eleven-year survival in the Veterans Administration randomized trial of coronary bypass surgery for stable angina. The Veterans Administration Coronary Artery Bypass Surgery Cooperative Study Group. *The New England journal of medicine*. 1984; **311**(21): 1333-9.
6. Varnauskas E. Twelve-year follow-up of survival in the randomized European Coronary Surgery Study. *The New England journal of medicine*. 1988; **319**(6): 332-7.
7. O'Connor GT, Buring JE, Yusuf S, Goldhaber SZ, Olmstead EM, Paffenbarger RS, Jr., et al. An overview of randomized trials of rehabilitation with exercise after myocardial infarction. *Circulation*. 1989; **80**(2): 234-44.
8. Oldridge NB, Guyatt GH, Fischer ME, Rimm AA. Cardiac rehabilitation after myocardial infarction. Combined experience of randomized clinical trials. *Jama*. 1988; **260**(7): 945-50.
9. de Lorgeril M, Salen P, Martin JL, Monjaud I, Delaye J, Mamelle N. Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction: final report of the Lyon Diet Heart Study. *Circulation*. 1999; **99**(6): 779-85.
10. Leren P. The Oslo diet-heart study. Eleven-year report. *Circulation*. 1970; **42**(5): 935-42.
11. Critchley JA, Capewell S. Mortality risk reduction associated with smoking cessation in patients with coronary heart disease: a systematic review. *Jama*. 2003; **290**(1): 86-97.
12. Lau J, Antman EM, Jimenez-Silva J, Kupelnick B, Mosteller F, Chalmers TC. Cumulative meta-analysis of therapeutic trials for myocardial infarction. *The New England journal of medicine*. 1992; **327**(4): 248-54.
13. Yusuf S, Peto R, Lewis J, Collins R, Sleight P. Beta blockade during and after myocardial infarction: an overview of the randomized trials. *Prog Cardiovasc Dis*. 1985; **27**(5): 335-71.
14. Al-Mallah MH, Tleyjeh IM, Abdel-Latif AA, Weaver WD. Angiotensin-converting enzyme inhibitors in coronary artery disease and preserved left ventricular systolic function: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006; **47**(8): 1576-83.
15. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ (Clinical research ed)*. 2002; **324**(7329): 71-86.
16. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet*. 2005; **366**(9493): 1267-78.
17. Khalil ME, Basher AW, Brown EJ, Jr., Alhaddad IA. A remarkable medical story: benefits of angiotensin-converting enzyme inhibitors in cardiac patients. *Journal of the American College of Cardiology*. 2001; **37**(7): 1757-64.
18. Brown BG, Zhao XQ, Chait A, Fisher LD, Cheung MC, Morse JS, et al. Simvastatin and niacin, antioxidant vitamins, or the combination for the prevention of coronary disease. *The New England journal of medicine*. 2001; **345**(22): 1583-92.
19. Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *The New England journal of medicine*. 2003; **348**(5): 383-93.
20. Haskell WL, Alderman EL, Fair JM, Maron DJ, Mackey SF, Superko HR, et al. Effects of intensive multiple risk factor reduction on coronary atherosclerosis and clinical cardiac events in men and women with coronary artery disease. The Stanford Coronary Risk Intervention Project (SCRIP). *Circulation*. 1994; **89**(3): 975-90.

21. Velazquez EJ, Lee KL, Deja MA, Jain A, Sopko G, Marchenko A, et al. Coronary-artery bypass surgery in patients with left ventricular dysfunction. *The New England journal of medicine*. 2011; **364**(17): 1607-16.
22. Bonow RO, Maurer G, Lee KL, Holly TA, Binkley PF, Desvigne-Nickens P, et al. Myocardial viability and survival in ischemic left ventricular dysfunction. *The New England journal of medicine*. 2011; **364**(17): 1617-25.
23. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, Hartigan PM, Maron DJ, Kostuk WJ, et al. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *The New England journal of medicine*. 2007; **356**(15): 1503-16.
24. Frye RL, August P, Brooks MM, Hardison RM, Kelsey SF, MacGregor JM, et al. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *The New England journal of medicine*. 2009; **360**(24): 2503-15.
25. Lucas FL, Siewers AE, Malenka DJ, Wennberg DE. Diagnostic-therapeutic cascade revisited: coronary angiography, coronary artery bypass graft surgery, and percutaneous coronary intervention in the modern era. *Circulation*. 2008; **118**(25): 2797-802.
26. Topol EJ, Nissen SE. Our preoccupation with coronary luminology. The dissociation between clinical and angiographic findings in ischemic heart disease. *Circulation*. 1995; **92**(8): 2333-42.
27. Holmboe ES, Fiellin DA, Cusanelli E, Remetz M, Krumholz HM. Perceptions of benefit and risk of patients undergoing first-time elective percutaneous coronary revascularization. *J Gen Intern Med*. 2000; **15**(9): 632-7.
28. Lin GA, Dudley RA, Redberg RF. Cardiologists' use of percutaneous coronary interventions for stable coronary artery disease. *Arch Intern Med*. 2007; **167**(15): 1604-9.
29. De Bruyne B, Pijls NH, Kalesan B, Barbato E, Tonino PA, Piroth Z, et al. Fractional flow reserve-guided PCI versus medical therapy in stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2012; **367**(11): 991-1001.
30. Marwick TH, Shaw LJ, Lauer MS, Kesler K, Hachamovitch R, Heller GV, et al. The noninvasive prediction of cardiac mortality in men and women with known or suspected coronary artery disease. Economics of Noninvasive Diagnosis (END) Study Group. *Am J Med*. 1999; **106**(2): 172-8.
31. Virmani R, Burke AP, Farb A, Kolodgie FD. Pathology of the vulnerable plaque. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006; **47**(8 Suppl): C13-8.
32. Shah PK. Mechanisms of plaque vulnerability and rupture. *Journal of the American College of Cardiology*. 2003; **41**(4 Suppl S): 15S-22S.
33. Fuster V, Badimon J, Chesebro JH, Fallon JT. Plaque rupture, thrombosis, and therapeutic implications. *Haemostasis*. 1996; **26 Suppl 4**: 269-84.
34. Shin J, Edelberg JE, Hong MK. Vulnerable atherosclerotic plaque: clinical implications. *Current vascular pharmacology*. 2003; **1**(2): 183-204.
35. Alderman EL, Corley SD, Fisher LD, Chaitman BR, Faxon DP, Foster ED, et al. Five-year angiographic follow-up of factors associated with progression of coronary artery disease in the Coronary Artery Surgery Study (CASS). CASS Participating Investigators and Staff. *Journal of the American College of Cardiology*. 1993; **22**(4): 1141-54.
36. Shaw LJ, Weintraub WS, Maron DJ, Hartigan PM, Hachamovitch R, Min JK, et al. Baseline stress myocardial perfusion imaging results and outcomes in patients with stable ischemic heart disease randomized to optimal medical therapy with or without percutaneous coronary intervention. *Am Heart J*. 2012; **164**(2): 243-50.
37. Panza JA, Holly TA, Asch FM, She L, Pellikka PA, Velazquez EJ, et al. Inducible myocardial ischemia and outcomes in patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2013; **61**(18): 1860-70.
38. Aldweib N, Negishi K, Hachamovitch R, Jaber WA, Seicean S, Marwick TH. Impact of repeat myocardial revascularization on outcome in patients with silent ischemia after previous revascularization. *J Am Coll Cardiol*. 2013; **61**(15): 1616-23.
39. Hachamovitch R, Kang X, Amanullah AM, Abidov A, Hayes SW, Friedman JD, et al. Prognostic implications of myocardial perfusion single-photon emission computed tomography in the elderly. *Circulation*. 2009; **120**(22): 2197-206.
40. Hachamovitch R, Hayes SW, Friedman JD, Cohen I, Berman DS. Comparison of the short-term survival benefit associated with revascularization compared with medical therapy in patients with no prior coronary artery disease undergoing stress myocardial perfusion

single photon emission computed tomography. *Circulation*. 2003; **107**(23): 2900-7.

41. Hachamovitch R, Rozanski A, Hayes SW, Thomson LE, Germano G, Friedman JD, et al. Predicting therapeutic benefit from myocardial revascularization procedures: are measurements of both resting left ventricular ejection fraction and stress-induced myocardial ischemia necessary? *J Nucl Cardiol*. 2006; **13**(6): 768-78.

42. Shaw LJ, Berman DS, Maron DJ, Mancini GB, Hayes SW, Hartigan PM, et al. Optimal medical therapy with or without percutaneous coronary intervention to reduce ischemic burden: results from the Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation (COURAGE) trial nuclear substudy. *Circulation*. 2008; **117**(10): 1283-91.

43. Nallamothu N, Pancholy SB, Lee KR, Heo J, Iskandrian AS. Impact on exercise single-photon emission computed tomographic thallium imaging on patient management and outcome. *J Nucl Cardiol*. 1995; **2**(4): 334-8.

44. Bateman TM, O'Keefe JH, Jr., Dong VM, Barnhart C, Ligon RW. Coronary angiographic rates after stress single-photon emission computed tomographic scintigraphy. *J Nucl Cardiol*. 1995; **2**(3): 217-23.

45. Shaw LJ, Hachamovitch R, Berman DS, Marwick TH, Lauer MS, Heller GV, et al. The economic consequences of available diagnostic and prognostic strategies for the evaluation of stable angina patients: an observational assessment of the value of precatheterization ischemia. Economics of Noninvasive Diagnosis (END) Multicenter Study Group. *Journal of the American College of Cardiology*. 1999; **33**(3): 661-9.

46. Hachamovitch R, Johnson J, Hlatky MA, Branscomb E, Ridner ML, Beanlands RS, et al. Short-term Referral Rates to Catheterization After Noninvasive Cardiac Imaging: Results From the Study of Myocardial Perfusion and Coronary Anatomy Imaging Roles in CAD (SPARC) Trial 90 Day Follow-up. *Circulation*. 2009; **120**: S486.

47. Berman DS, Kang X, Hayes SW, Friedman JD, Cohen I, Abidov A, et al. Adenosine myocardial perfusion single-photon emission computed tomography in women compared with men. Impact of diabetes mellitus on incremental prognostic value and effect on patient management. *Journal of the American College of Cardiology*. 2003; **41**(7): 1125-33.

48. Hachamovitch R, Hayes SW, Friedman JD, Cohen I, Berman DS. Stress myocardial perfusion single-photon emission computed tomography is clinically effective and cost effective in risk stratification of patients with a high likelihood of coronary artery disease (CAD) but no known CAD. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004; **43**(2): 200-8.

49. Hachamovitch R, Hayes SW, Friedman JD, Cohen I, Kang X, Germano G, et al. Is there a referral bias against catheterization of patients with reduced left ventricular ejection fraction? Influence of ejection fraction and inducible ischemia on post-single-photon emission computed tomography management of patients without a history of coronary artery disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2003; **42**(7): 1286-94.

50. Shaw LJ, Hachamovitch R, Heller GV, Marwick TH, Travin MI, Iskandrian AE, et al. Noninvasive strategies for the estimation of cardiac risk in stable chest pain patients. The Economics of Noninvasive Diagnosis (END) Study Group. *The American journal of cardiology*. 2000; **86**(1): 1-7.

51. Thomas GS, Miyamoto MI, Morello AP, 3rd, Majmundar H, Thomas JJ, Sampson CH, et al. Technetium 99m sestamibi myocardial perfusion imaging predicts clinical outcome in the community outpatient setting. The Nuclear Utility in the Community (NUC) Study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004; **43**(2): 213-23.

52. LaBounty T, Earls J, Leipsic J, Heilbron B, Mancini G, Lin F, et al. Effect of a standardized quality-improvement protocol on radiation dose in coronary computed tomographic angiography. *The American journal of cardiology*. 2010 (**in press**).

53. Leipsic J, Labounty TM, Heilbron B, Min JK, Mancini GB, Lin FY, et al. Adaptive statistical iterative reconstruction: assessment of image noise and image quality in coronary CT angiography. *AJR Am J Roentgenol*. 2010; **195**(3): 649-54.

54. LaBounty TM, Leipsic J, Min JK, Heilbron B, Mancini GB, Lin FY, et al. Effect of padding duration on radiation dose and image interpretation in prospectively ECG-triggered coronary CT angiography. *AJR Am J Roentgenol*. 2010; **194**(4): 933-7.

55. LaBounty TM, Leipsic J, Mancini GB, Heilbron B, Patel S, Kazerooni EA, et al. Effect of a standardized radiation dose reduction protocol on diagnostic accuracy of coronary computed tomographic angiography. *The American journal of cardiology*. 2010; **106**(2): 287-92.

56. Leipsic J, Labounty TM, Heilbron B, Min JK, Mancini GB, Lin FY, et al. Estimated radiation dose reduction using adaptive statistical iterative reconstruction in coronary CT angiography: the ERASIR study. *AJR Am J Roentgenol*. 2010; **195**(3): 655-60.
57. Trivedi RB, Ayotte BJ, Thorpe CT, Edelman D, Bosworth HB. Is there a nonadherent subtype of hypertensive patient? A latent class analysis approach. *Patient Prefer Adherence*. 2010; **4**: 255-62.
58. Bosworth HB, Olsen MK, Grubber JM, Neary AM, Orr MM, Powers BJ, et al. Two self-management interventions to improve hypertension control: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2009; **151**(10): 687-95.
59. Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care*. 1986; **24**(1): 67-74.
60. Lowry KP, Dudley TK, Oddone EZ, Bosworth HB. Intentional and unintentional nonadherence to antihypertensive medication. *The Annals of pharmacotherapy*. 2005; **39**(7-8): 1198-203.
61. Thygesen K, Alpert JS, White HD, Jaffe AS, Apple FS, Galvani M, et al. Universal definition of myocardial infarction. *Circulation*. 2007; **116**(22): 2634-53.
62. Wittes J. On changing a long-term clinical trial midstream. *Statistics in medicine*. 2002; **21**(19): 2789-95.
63. S. E. When and how can endpoints be changed after initiation of a randomized clinical trial? *PLoS Clin Trials*. 2007; **2**: e18.
64. Lan KKG DD. Discrete sequential boundaries for clinical trials. *Biometrika*. 1983; **70**: 659-63.
65. O'Brien PC, Fleming TR. A multiple testing procedure for clinical trials. *Biometrics*. 1979; **35**(3): 549-56.
66. Kalbfleisch JD PR. The statistical analysis of failure time data. 2002; **2nd Edition**(Hoboken, N.J.): J. Wiley.
67. Shlipak MG, Heidenreich PA, Noguchi H, Chertow GM, Browner WS, McClellan MB. Association of renal insufficiency with treatment and outcomes after myocardial infarction in elderly patients. *Annals of internal medicine*. 2002; **137**(7): 555-62.
68. Tonelli M, Wiebe N, Culleton B, House A, Rabbat C, Fok M, et al. Chronic kidney disease and mortality risk: a systematic review. *J Am Soc Nephrol*. 2006; **17**(7): 2034-47.
69. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med*. 2004; **351**(13): 1296-305.
70. Hachamovitch R, Berman DS, Kiat H, Cohen I, Cabico JA, Friedman J, et al. Exercise myocardial perfusion SPECT in patients without known coronary artery disease: incremental prognostic value and use in risk stratification. *Circulation*. 1996; **93**(5): 905-14.
71. Al-Mallah MH, Hachamovitch R, Dorbala S, Di Carli MF. Incremental prognostic value of myocardial perfusion imaging in patients referred to stress single-photon emission computed tomography with renal dysfunction. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2009; **2**(6): 429-36.
72. Karagiannis SE, Feringa HH, Elhendy A, van Domburg R, Chonchol M, Vidakovic R, et al. Prognostic significance of renal function in patients undergoing dobutamine stress echocardiography. *Nephrol Dial Transplant*. 2008; **23**(2): 601-7.
73. Bergeron S, Hillis GS, Haugen EN, Oh JK, Bailey KR, Pellikka PA. Prognostic value of dobutamine stress echocardiography in patients with chronic kidney disease. *Am Heart J*. 2007; **153**(3): 385-91.
74. Hakeem A, Bhatti S, Dillie KS, Cook JR, Samad Z, Roth-Cline MD, et al. Predictive value of myocardial perfusion single-photon emission computed tomography and the impact of renal function on cardiac death. *Circulation*. 2008; **118**(24): 2540-9.
75. Bangalore S, Kamalakkannan G, Aziz E, Khan R, Gopinath D, Weinberg C, et al. Prognostic impact of renal function in patients undergoing stress echocardiography (Abstr). *J Am Soc Echocardiogr*. 2006; **19**(5): 647.
76. U.S. Renal Data System. *USRDS 2011 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States*. Bethesda, MD; 2011.
77. US Renal Data System. *USRDS 2002 Annual Data Report: Atlas of End-Stage Renal Disease in the United States 2002*. Bethesda, MD: National Institute of Health, National Institutes of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases.
78. Charytan D, Kuntz RE. The exclusion of patients with chronic kidney disease from clinical trials in coronary artery disease. *Kidney Int*. 2006; **70**(11): 2021-30.

79. Sedlis SP, Jurkovitz CT, Hartigan PM, Goldfarb DS, Lorin JD, Dada M, et al. Optimal medical therapy with or without percutaneous coronary intervention for patients with stable coronary artery disease and chronic kidney disease. *The American journal of cardiology*. 2009; **104**(12): 1647-53.
80. McCullough PA. Contrast-induced acute kidney injury. *J Am Coll Cardiol*. 2008; **51**(15): 1419-28.
81. Mehran R, Aymong ED, Nikolsky E, Lasic Z, Iakovou I, Fahy M, et al. A simple risk score for prediction of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention: development and initial validation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004; **44**(7): 1393-9.
82. Josephson SA, Dillon WP, Smith WS. Incidence of contrast nephropathy from cerebral CT angiography and CT perfusion imaging. *Neurology* 2005; **64**(10): 1805-6.
83. Chertow GM, Normand SL, McNeil BJ. "Renalism": inappropriately low rates of coronary angiography in elderly individuals with renal insufficiency. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 2004; **15**(9): 2462-8.
84. James MT, Ghali WA, Knudtson ML, et al. Associations between acute kidney injury and cardiovascular and renal outcomes after coronary angiography. *Circulation* 2011; **123**(4): 409-16.
85. Rudnick MR, Goldfarb S, Wexler L, et al. Nephrotoxicity of ionic and nonionic contrast media in 1196 patients: a randomized trial. The Iohexol Cooperative Study. *Kidney international* 1995; **47**(1): 254-61.
86. Keeley EC, Kadakia R, Soman S, Borzak S, McCullough PA. Analysis of long-term survival after revascularization in patients with chronic kidney disease presenting with acute coronary syndromes. *Am J Cardiol*. 2003; **92**(5): 509-14.
87. Hemmelgarn BR, Southern D, Culleton BF, Mitchell LB, Knudtson ML, Ghali WA. Survival after coronary revascularization among patients with kidney disease. *Circulation*. 2004; **110**(14): 1890-5.
88. Reddan DN, Szczech LA, Tuttle RH, Shaw LK, Jones RH, Schwab SJ, et al. Chronic kidney disease, mortality, and treatment strategies among patients with clinically significant coronary artery disease. *J Am Soc Nephrol*. 2003; **14**(9): 2373-80.
89. Hannan EL, Samadashvili Z, Cozzens K, Walford G, Jacobs AK, Holmes DR, Jr., et al. Comparative outcomes for patients who do and do not undergo percutaneous coronary intervention for stable coronary artery disease in New York. *Circulation*. 2012; **125**(15): 1870-9.
90. Szummer K, Lundman P, Jacobson SH, Schon S, Lindback J, Stenestrand U, et al. Influence of renal function on the effects of early revascularization in non-ST-elevation myocardial infarction: data from the Swedish Web-System for Enhancement and Development of Evidence-Based Care in Heart Disease Evaluated According to Recommended Therapies (SWEDEHEART). *Circulation*. 2009; **120**(10): 851-8.

20. 附件 A

缺血檢查合格標準

每項檢查模式的專門標準都是基於指示可誘導缺血相關心血管事件風險與本研究選擇的目標一致的資料建立並完善的。為反映相似的心血管死亡或心梗風險，各項檢查模式的標準具有可比性¹。

表：各缺血檢查方法至少中度缺血標準²

檢查模式	診斷標準
採用SPECT或PET的核素灌注顯像 ³	≥10%缺血心肌
ECHO ³	≥3/16段存在負荷引起的重度運動功能減退或不運動
CMR ³	灌注：≥12%缺血心肌和/或 室壁運動：≥3/16段存在負荷引起的重度運動功能減退或運動不運動
非影像運動試驗 (1-4項需全部符合)	<ol style="list-style-type: none"> 1. 典型心絞痛臨床病史或在運動試驗時誘發典型心絞痛 2. 不存在靜息狀態時ST段壓低≥1.0mm，或致使運動ECG不可判讀的混雜情況（LBBB，左室肥大合併早複極，起搏心律等。） 3. 與基線心電圖相比，出現額外的運動誘發的2個導聯水準或下斜型ST段壓低≥1.5mm，或任一導聯≥2.0mm；非梗死區ST段抬高≥1mm。J點和ST段80毫秒位置需同時達到標準。如HR>130/min，不可定位ST段80毫秒位置時，可用60毫秒位置。 4. 以下任一項： <ol style="list-style-type: none"> a) 標準Bruce方案峰負荷未超過完成階段2或非Bruce方案峰負荷小於7個運動當量，或 b) <75%最大預測心率時即達ST段標準。

SPECT = 單光子發射電腦斷層成像，PET = 正電子發射斷層顯像；ECHO = 超聲心動圖；CMR = 心臟磁共振

1. Shaw L, Berman D, Stone G, Picard M, Friedrich M, Kwong R, et al. Comparative definitions for moderate-severe ischemia in stress nuclear, echocardiography, and magnetic resonance imaging. JACC Cardiovasc Imaging (in press)
2. 根據eGFR和缺血檢查的類型，可能需要額外的確認阻塞性冠狀動脈疾病的標準。見5.5章。
3. 附加的發現可能包括在中心實驗室根據影像確認嚴重缺血的決定中（見MOO）

注意排除標準：由主管醫生判斷可能具有顯著無保護左主幹狹窄的患者將被排除（見4.3.1章）

21. 附件 B CIAO-ISCHEMIA 子研究

(不涉及中國，略)

藥物治療與侵入性治療療效對比的國際性研究

International Study of Comparative Health Effectiveness
with Medical and Invasive Approaches

研究方案更正備忘錄#1

2014年2月4日

為

ISCHEMIA研究方案 V2.0_2014年1月6日

更正說明：本備忘錄的目的是對研究方案附件A的一處註腳進行管理性校正。該修訂不會對受試者安全性、風險獲益比，及研究知情同意書有任何影響。

在方案附件A中，註腳2的參考「見5.5章」不正確。

表：各缺血檢查方法至少中度缺血標準²

4. 根據eGFR和缺血檢查的類型，可能需要額外的確認阻塞性冠狀動脈疾病的標準。見5.5章。

本更正備忘錄將該註腳參考改為MOO（研究操作手冊），如下：

根據 eGFR 和缺血檢查的類型，可能需要額外的確認阻塞性冠狀動脈疾病的標準。見 MOO。