

ISCHEMIA 研究方案

药物治疗与侵入性治疗疗效对比的国际性研究

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

申办者： 美国国立心肺血液研究所（NHLBI）

研究主席： Judith S. Hochman, MD

研究联合主席： David J. Maron, MD

ISCHEMIA CKD 子研究
主要研究者 Sripal Bangalore, MD

临床协调中心： 纽约大学医学部 心血管临床研究中心

统计和数据协调中心： 杜克临床研究院

研究方案版本日期： 2014年1月6日

研究方案版本及修订记录

版本号/修订	批准日期
1.0	2012年1月18日
2.0	2014年1月6日

研究方案签字页

下列签字表示同意本研究方案以及附件的内容，并确保本项临床试验的实施将遵循研究方案的各项规定，包括涉及保密的所有声明；并遵循地方法规和监管部门的要求、适用的法规以及 ICH 指南的要求。

版本日期：2014 年 1 月 6 日

主要研究者 签名

日期

主要研究者 正楷

所属单位

单位地址（城市，国家）

临床试验概要

全称	药物治疗与侵入性治疗疗效对比的国际性研究
研究目的	<p><u>主要目的</u>是评价在缺血检查提示至少为中度缺血的稳定型缺血性心脏病（SIHD）患者当中，初始即进行心导管检查，并在可行的情况下予以最佳再血管化治疗，并辅以最佳药物治疗（OMT）的侵入性治疗（INV）策略，与单用 OMT 仅当 OMT 失败时再接受心导管检查和再血管化治疗的保守治疗（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复合终点的发生率。</p> <p><u>次要目的</u>是为了确定 INV 策略在改善心绞痛控制情况和疾病相关生活质量方面是否比 CON 策略更有效。其中心绞痛控制情况使用西雅图心绞痛问卷（SAQ）中的心绞痛发作频率量表进行评估，疾病相关生活质量使用 SAQ 中的生活质量量表进行评估。</p> <p>其他次要目的包括比较两个随机治疗策略组的心血管性死亡、非致死性心肌梗死、心脏骤停后复苏、因不稳定性心绞痛或心衰住院的复合终点的发生率；复合终点中各独立事件的作用；全因死亡；卒中；及比较医疗卫生资源利用，费用和费用效益比。</p>
研究设计	ISCHEMIA 是一项国际多中心的疗效对比研究。研究对象根据临床指征接受缺血检查之后，将按照 1:1 的方式随机分配到 INV 策略组或 CON 策略组。
研究对象人数	大约 8000 例随机受试者
协作单位分布	国际多中心：世界范围内大约有 500 个协作单位
入选标准	<ul style="list-style-type: none"> ● 一项缺血检查提示至少为中度缺血（标准见附件 A） ● 受试者愿意遵守研究方案各方面的要求，包括坚持被分配的治疗策略，药物治疗和后续随访 ● 受试者愿意签署知情同意书 ● 年龄 ≥ 21 岁
排除标准	<ul style="list-style-type: none"> ● 左室射血分数（LVEF） < 35% ● 既往冠状动脉计算机断层扫描血管造影（CCTA）或心导管检查（如有）提示无保护左主干狭窄 ≥ 50%

- 近 12 个月内的 CCTA 或心导管检查结果显示“无阻塞性冠状动脉疾病”（所有主要的心外膜血管狭窄<50%）
- 冠状动脉解剖结构不适合实施 PCI 或 CABG
- 给予最强效药物治疗仍无法耐受的心绞痛
- 对心绞痛的药物治疗非常不满意
- 既往药物治疗依从性差
- 近 2 个月内发生急性冠脉综合征
- 近 12 个月内曾实施 PCI
- 近 6 个月内发生卒中或任何时间曾发生自发颅内出血
- 曾发生需要治疗终止的室性心动过速，或不因一过性可逆性原因引起的，伴有症状的持续性室性心动过速
- 筛查时伴有 NYHA 心功能分级为 III-IV 级的心力衰竭或近 6 个月内因慢性心力衰竭加重而入院
- 非缺血性扩张型或肥厚型心肌病
- 接受透析的终末期肾脏疾病或肾小球滤过率估算值（eGFR）<30mL/min（并非 CKD 子研究的排除标准，见 CKD 子研究，18 节）
- 严重瓣膜疾病或可能需要手术或介入瓣膜置换治疗的瓣膜疾病
- 对放射造影剂过敏，且不能通过提前给药充分预防，或曾经对放射造影剂发生过任何过敏反应
- 因计划内的大型手术需要终止双重抗血小板治疗（注意患者可能在该计划内手术后符合研究入选条件）
- 预期寿命因伴随的非心血管疾病而短于研究持续时间
- 妊娠（已知怀孕；如果可能，应在 CCTA 前和/或随机前确认）
- 根据其主管医生的判断，可能有明显的无保护左主干狭窄患者（行 CCTA 的患者将由 CCTA 中心实验室判读左主干冠状动脉）
- 正在参加一项涉及未上市心脏药物或设备的临床试验

	<ul style="list-style-type: none"> ● 不能遵守研究方案 ● 超过协作单位 CCTA 或心导管检查的体重或体型限制 ● 近期发作的加拿大心血管协会 III 级心绞痛, 或者急性进展或恶化的任何级别的心绞痛 ● 加拿大心血管协会 IV 级心绞痛, 包括非激发的静息心绞痛 ● 为双联抗血小板治疗禁忌的出血高风险 ● 心脏移植受体 ● 既往 CABG, 除非 CABG 为不止 12 个月之前, 并且冠状动脉解剖结构被证实适合行 PCI 或再次 CABG 以完成缺血区的完全再血管化 (须由 CCC 认可)
主要终点	首次发生心血管性死亡或非致死性心肌梗死的时间
次要终点	<ul style="list-style-type: none"> ● 根据 SAQ 心绞痛频率量表, 评估心绞痛控制情况 ● 根据 SAQ 生活质量量表, 评估疾病特异性生活质量 ● 心血管性死亡、非致死性心肌梗死及卒中的复合终点 ● 心血管性死亡、非致死性心肌梗死、心脏骤停后复苏及因不稳定性心绞痛或心力衰竭住院的复合终点 ● 全因死亡 ● 心血管性死亡 ● 非致死性心肌梗死 ● 心脏骤停后复苏 ● 因不稳定性心绞痛住院 ● 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、心脏骤停后复苏、因不稳定性心绞痛或心力衰竭住院的复合终点 ● 医疗卫生资源的利用、费用和费用效益比
评估计划	临床合格性筛查、CCTA 筛查、随机、1.5 个月、3 个月、6 个月、12 个月以及其后每 6 个月的随访
研究期限	入选期大约 4 年, 预期至少随访 18-24 个月, 平均随访 4 年左右。

临床事件评审委员会	下列事件将在保持盲性的状态下，由临床事件评审委员会进行评审：死亡、心肌梗死、心脏骤停后复苏、因不稳定性心绞痛住院、因心力衰竭住院和卒中。
数据及安全性监察委员会	一个独立的数据及安全性监察委员会将在安全问题和研究整体进程上为 NHLBI 和主要研究者提供建议。
统计学考虑	假设纳入约 8000 例受试者，随机分组后，与 CON 策略组相比，INV 策略组主要复合终点累积发生率降低 15%，则两组间比较的统计学把握度将超过 90%。
子研究(可选)	<p>1. ISCHEMIA-CKD 子研究</p> <p>额外入选约 1000 名严重 CKD（估算肾小球滤过率[eGFR]<30 或接受透析治疗），中到重度心肌缺血，并满足所有其他 ISCHEMIA 研究入选条件，无排除条件（除 eGFR 外的）将被纳入 ISCHEMIA-CKD 子研究。该研究主要目的是确定侵入性治疗（INV）策略，与单用最佳药物治疗，仅在顽固性心绞痛，急性冠脉综合症，急性缺血性心衰或心脏骤停复苏时接受心导管检查和再血管治疗的保守治疗（CON）策略相比，是否可减少全因死亡或非致死性心梗的复合终点的发生率。研究设计旨在可与主研究无缝的共同运行，协作医院可以选择不参加该部分研究。详见第 18 章。</p> <p>2. CIAO-ISCHEMIA（ISCHEMIA 研究中因 CCTA 提示无阻塞性冠状动脉病变而筛查失败患者 1 年缺血和心绞痛改变）</p> <p>入选 300 名因负荷超声或 CMR 入选但因 CCTA 未发现阻塞性 CAD 而筛查失败由主研究排除患者。受试者在 1 年时进行症状评估和再次负荷试验。</p>

目录

1. 缩略语和定义列表.....	10
2. 背景和原理.....	13
3. 研究目的	17
4. 研究设计	19
4.1 研究流程.....	19
4.2 研究人群.....	22
4.3 入选/排除标准	22
4.3.1 获取知情同意前的入选/排除标准.....	22
4.3.2 参加研究（并获取知情同意）后、随机前的入选/排除标准.....	24
5. 研究操作规程.....	26
5.1 缺血检查的合格性确认.....	26
5.2 知情同意过程.....	26
5.3 交互式语音应答系统（IVRS）和交互式网络应答系统（IXRS）	27
5.4 中心实验室对缺血情况的核查.....	27
6.5 冠状动脉计算机断层扫描血管造影（CCTA）	28
6. 管理策略	30
6.1 保守治疗（CON）策略.....	30
6.2 侵入性治疗（INV）策略	30
6.3 最佳药物治疗（OMT）	30
6.3.1 CON 组受试者的心绞痛治疗.....	31
6.3.2 INV 组受试者心绞痛治疗	31
6.4 最佳再血管化治疗（ORT）	31
6.4.1 选择 PCI 或 CABG 的标准.....	32
6.4.2 最佳经皮冠状动脉介入治疗指南.....	32
6.4.3 最佳外科再血管化指南.....	33
6.5 最大程度地坚持 CON 策略.....	33
6.6 随机到 CON 组受试者的心导管检查.....	34
7. 辅助的筛查记录表和调查.....	36
7.1 筛查记录表.....	36
7.2 筛选调查.....	36
8. 研究评估	38
8.1 肌酐及妊娠试验.....	38
8.2 常规血液检测.....	38
8.3 终点事件评估.....	38
8.4 血液生物标志物和基因组学生物资源库.....	38
8.5 服药依从性.....	39
8.6 生活方式评估.....	39
8.7 生活质量评估.....	40
8.8 经济学评估.....	40
9. 评估计划	41
10. 临床事件的评审.....	53

11.	统计学考虑和分析计划.....	54
11.1	样本量估计和统计学把握度.....	54
11.1.1	考虑因素和假设.....	54
11.1.2	检验把握度和检验精度概要.....	55
11.2	统计分析方案.....	56
11.2.1	主要终点事件分析.....	56
11.2.2	次要终点事件分析.....	57
11.2.3	主要终点事件数量不足的应急计划.....	57
11.2.4	生活质量（QOL）分析.....	58
11.2.5	卫生经济学分析.....	59
11.2.6	期中分析.....	60
12.	数据处理和记录保存.....	62
12.1	电子化数据采集（EDC）系统.....	62
12.2	数据管理和质量.....	62
12.3	数据的保密和安全.....	62
12.4	培训.....	63
12.5	记录的保存.....	63
12.6	经济状况和生活质量（EQOL）数据的管理.....	63
13.	安全性监察计划.....	65
13.1	数据及安全性监察委员会.....	65
13.2	风险与获益.....	65
13.3	安全性监察的目标和原理.....	67
13.4	研究者报告不良事件.....	67
13.5	需要监察的事件.....	68
14.	伦理学问题.....	70
14.1	法规和伦理依从性.....	70
14.2	知情同意过程.....	70
14.3	研究者和 IRB/IEC/REB 的职责.....	70
14.4	研究方案的修订.....	71
14.5	提前终止研究.....	71
15.	研究组织结构.....	72
16.	数据访问和共享.....	73
17.	出版物政策：概述.....	74
18.	ISCHEMIA-CKD 子研究.....	75
19.	参考文献.....	82
20.	附件 A.....	88
21.	附件 B CIAO-ISCHEMIA 子研究.....	90

1. 缩略语和定义列表

ACC	美国心脏病学会
ACE-I	血管紧张素转换酶抑制剂
ACS	急性冠脉综合征
AHA	美国心脏协会
AST	谷草转氨酶
ALT	谷丙转氨酶
BARI 2D	2型糖尿病患者旁路血管成形术血运重建研究
CABG	冠状动脉旁路移植术
CAD	冠心病
Cath	心脏导管检查术
CCC	临床协调中心
CCS	加拿大心血管学会
CCTA	冠状动脉计算机断层扫描血管造影
CEC	临床事件评审委员会
CI	可信区间
CKD	慢性肾脏疾病(定义为估算肾小球滤过率[eGFR]<30 或接受透析治疗)
CK-MB	肌酸激酶-MB
CL	中心实验室
CMR	心脏磁共振成像
CON	保守治疗策略(初始单用最佳药物治疗[OMT], 仅当出现无法耐受的症状或急性缺血事件时才行心导管检查及再血管化治疗)
COURAGE	血运重建和强化药物治疗临床结果评价研究
CV	心血管
DASI	Duke 体力活动指数
DNA	脱氧核糖核酸
DSMB	数据及安全性监察委员会

ECG	心电图
Echo	超声心动图
eCRF	电子病例报告表
EDC	电子数据采集
EDTA	乙二胺四乙酸
ERES	电子签名
eGFR	估算的肾小球滤过率
EQ-5D	欧洲五维健康量表
EQOL	经济与生活质量
EQOLCC	EQOL 协调中心
ESC	欧洲心脏学会
ETT	运动耐量试验
EU Directive	欧盟数据保护指令
FFR	血流储备分数
HbA1c	糖化血红蛋白
HDL	高密度脂蛋白
HF	心力衰竭
HIPAA	健康保险便利和责任法案
HR	风险比
ICC	缺血影像学协调中心
ICH	国际协调会议
IEC	机构伦理委员会
INV	侵入性治疗策略(行心导管检查以实施最佳血运重建治疗并辅以最佳药物治疗)
IRB	科学研究与伦理审查委员会
ISCHEMIA	国际药物治疗与侵入性治疗疗效对比研究
IVRS	交互式语音应答系统
IVUS	血管内超声
IXRS	交互式网络应答系统

LM CAD	冠状动脉左主干病变
LOT-R	生活取向测验-修订版
LVEF	左室射血分数
MI	心肌梗死
MOE	误差范围
MOO	操作手册
MPI	心肌灌注显像
NHLBI	国家心肺血液研究院
NIH	国立卫生研究院
NINDS	(美国) 国家神经紊乱和卒中研究院
NYHA	纽约心脏协会
OMT	最佳药物治疗
ORT	最佳再血管化治疗
PACE	以患者为中心的运动、营养评估与咨询
PCI	经皮冠脉介入治疗
PET	正电子发射断层扫描
PHI	受保护的健康信息
PHQ-8	患者健康问卷-8
PI	主要研究者
PIPEDA	个人信息保护与电子文件法案
PSS	感知压力量表
REB	研究伦理委员会
RNA	核糖核酸
SAC	统计分析中心
SAQ	西雅图心绞痛问卷
SDCC	统计与数据协调中心
SIHD	稳定性缺血性心脏病
SPECT	单光子发射计算机断层显像
WHF	世界心脏联盟

2. 背景和原理

冠心病（CAD）是全球致死和致残的首要原因，1760 万美国人受其影响，每年约导致美国 45 万人死于冠心病¹。全球每年有 720 万人因冠心病致死²。目前侵入性治疗策略在冠心病的评估和治疗方面应用普遍，然而该策略对稳定性缺血性心脏病（SIHD）患者长期临床预后产生有利影响的证据已过于陈旧。在 19 世纪 70 年代进行的随机临床试验显示，与药物治疗相比，外科血管重建术（冠状动脉旁路移植术[CABG]）可提高 SIHD 患者的生存率³⁻⁶。且高危解剖结构的亚组获益最大。很多原因致使这些研究结果与当今 SIHD 患者之间的相关性不明确。其中最重要的原因是，近些年经临床试验证实可有效减少临床事件的药物，在当时很少应用。这些治疗包括阿司匹林、β 受体阻滞剂、他汀类药物、血管紧张素转换酶（ACE）抑制剂，以及生活方式干预⁷⁻¹⁷。特别是高剂量他汀，是可以治疗疾病和改善预后的重要因素。而且，这些药物联合治疗的累积效应预期可使临床事件的相对风险下降约 50%^{9,18-20}。因此，早期进行的对比 CABG 与药物治疗的临床试验结果与当今临床实践的延续相关性如何，只能是推测性的。

当前，药物治疗基础上的再血管化治疗对比单纯药物治疗的研究已在几类患者人群中开展。外科治疗缺血性心衰（STICH）研究只比较了具有高死亡风险的心衰队列（具有严重心衰，射血分数≤35%的冠心病患者）行 CABG 与单纯药物治疗的全因死亡率。ISCHEMIA 研究将排除这类患者。STICH 研究报告，两个治疗组间全因死亡率（主要终点）无显著差异（P=0.12）；CABG 组心血管死亡和住院的复合终点发生率下降²¹。在 STICH 的一个亚组研究中，CABG 组与单纯药物治疗组相比，心肌存活率方面未见显著差异²²。

再血管化和强化药物治疗临床结果评价（COURAGE）²³ 研究和 2 型糖尿病患者旁路血管成形术血运重建调查（BARI 2D）²⁴ 研究证明，SIHD 患者（排除了严重左室功能不全者），应用再血管化治疗辅以最佳药物治疗（OMT）的策略，与单纯 OMT 相比，并不能降低死亡或心肌梗死的发生风险。重要的是，这两项研究都是在患者接受心导管检查（cath）后才进行随机。心导管检查是一种侵入

性的诊断方法，通常会触发包括再血管化在内的一系列治疗²⁵。这种现象部分归因于患者和医生的普遍态度，即认为见到的狭窄性病变都需要“处理”，再血管化手术将延长患者生命，并/或预防 MI，而不仅仅是缓解心绞痛症状²⁶⁻²⁸。因此，进一步行再血管化治疗的决定更多的是基于解剖学上的可行性，而非再血管化在临床获益的证据^{26,28}。采用这种治疗方法的固有假设是，对血流受限的狭窄性病变实施再血管化治疗可预防或减少临床事件的发生。然而基于目前随机临床试验的结果，该假设未被证实。

FAME 2 研究是一项在至少有 1 处狭窄且 FFR \leq 0.80 的 SIHD 患者中进行的研究，旨在比较药物治疗基础上给予 FFR 介导下的 PCI 治疗与单纯药物治疗的差异。近期 ACS 和已经稳定的 IV 级心绞痛患者也纳入了研究。由于在平均随访仅 7 个月时，首要终点（死亡、心梗、紧急再血管化）在 PCI 组中出现有统计学意义的显著下降，FAME 2 研究仅完成了 54% 的入选计划即提前终止²⁹。首要终点的差异主要是由于紧急再血管化的下降，两组间死亡或心梗并无明显差异²⁹。FAME 2 具有与之前研究相似的局限：在心导管后随机所有患者，即当医生和患者均知晓解剖和生理学发现之后，这会影响到行紧急再血管化治疗的决策。如果 COURAGE 和 BARI 2D 也纳入再血管化作为首要终点，它们将会有类似的发现。

中度到重度缺血被认为是心血管事件风险增加的一个标志³⁰。更严重的缺血是否会由于缺血本身所带来的不良影响以及严重狭窄病变的闭塞而导致风险增加，亦或更严重的缺血仅仅是更广泛的动脉粥样硬化和易损斑块的一个标志，目前仍不清楚。易损斑块，可能本身并未导致血流受限，但与严重狭窄性病变相比，却是斑块破裂、血栓形成更常见的部位以及心肌梗死的更常见原因³¹⁻³⁴。然而，狭窄程度严重部位的斑块较狭窄程度相对轻的斑块更易引起阻塞³⁵。值得注意的是，最近更多的研究关注了缺血的存在即范围与临床结果之间的关系。COURAGE 基线核医学亚组研究发现临床风险与缺血的程度无关³⁶。在外科治疗缺血性心衰（STICH）研究中，观察射血分数 35% 或更低且冠状动脉疾患适合行 CABG 人群，并未发现缺血或无缺血组死亡和心血管住院率之间的差别³⁷。此外，在既往有再血管化病史且心肌灌注显像（MPI）提示可诱导缺血的无症状的患者

中，缺血不是死亡的预测因子³⁸。

诊断-治疗级联效应的推动力对 COURAGE 和 BARI 2D 研究结果推广于临床实践形成挑战。在这两项研究中，所有患者均在看到冠脉解剖结构后再随机入组引发了担忧：很多具有严重病变且可治疗的患者，在进行心导管检查时即接受了再血管化治疗，故而未能入选，由此导致了严谨的前瞻性研究未能纳入这一重要的高危组群。尽管研究结果显示对稳定患者进行即刻再血管化治疗并不能预防死亡或心肌梗死，提示对这类患者进行心导管检查可能是不必要的，但由于方案设计的问题，这两项具有里程碑意义的临床试验的结论并不确凿。

观察性数据显示，对于 MPI 显示至少中度缺血的患者早期实施再血管化治疗，与较低的死亡和 MI 发生率相关³⁹⁻⁴¹。但这一结论从未在前瞻性、随机临床试验中进行过全面验证。在 COURAGE 的一项小规模（n=314）核素亚组研究中，患者分别在基线及 6-18 个月的随访中进行负荷灌注扫描，在同一个中心实验室进行 MPI 检查显示有 105 名患者在基线时至少为中度缺血。随访期 MPI 结果显示，这 105 名患者中，PCI+OMT 组与单纯 OMT 组相比，缺血的改善更为显著⁴²。在 PCI+OMT 组，随访期 MPI 结果显示缺血有改善的患者 3.6 年后死亡或 MI 的发生率为 16%，而缺血无显著改善者为 34%。但是，在一项新的，针对 468 名协作单位确认基线中度或重度缺血的 COURAGE 研究患者的临床结果的分析中，未发现 PCI+OMT 组与单纯 OMT 组组间死亡或心梗的差异（P=0.53）³⁶。同样显示 PCI 缺乏获益的结果在一项新的尚未发表的针对 189 例基线时中心实验室 MPI 结果显示为至少中度缺血的患者不同治疗策略的临床结果分析中被证实，在这些患者中，未发现死亡/MI 风险的降低（PCI+OMT 组与单纯 OMT 组分别为 24% 和 21%，HR 为 1.19，95%CI 为 0.65-2.18）。一项观察性研究中，无症状心肌缺血的患者在初始再血管化后平均随访 5 年，是否再次再血管化并不与更低的死亡率相关³⁸。

来自于 9 个报告共包含 5833 例患者的数据提示，仅 35-65% 经 MPI 证实的中度或重度缺血的患者进行了心导管检查，这反映了社会平均水平⁴³⁻⁵¹。心导管检

查和再血管化治疗的使用率是否可用于评价对患者的最佳管理，目前仍不清楚。COURAGE 和 BARI 2D 研究的结果对于内科医生管理 SIHD 患者极具价值。然而，在 COURAGE 和 BARI 2D 这两项研究结果公布之前，不可能开展一项临床试验来确定相对高危的 SIHD 患者的最佳治疗措施。中度或重度缺血是死亡风险增加的标志，但目前针对中重度缺血，无论是否在随机前已确定冠状动脉解剖的患者还没有一项设计良好的临床试验以评价尽快再血管化的侵入性治疗是否可改善临床结果和生活质量。一方面再血管化治疗具有潜在的临床获益，而另一方面是侵入性治疗的医疗费用昂贵，该如何做出抉择是亟待解决的重要问题。ISCHEMIA 研究的结果将为指南、卫生政策的制定以及临床实践提供重要的依据。

3. 研究目的

主要目的

ISCHEMIA 研究的主要目的在于评价至少中度缺血的 SIHD 患者，在最佳药物治疗（OMT）基础上，采用心导管检查，并在可行的情况下实施最佳再血管化治疗的初始侵入性治疗（INV）策略，与初始仅 OMT 治疗，仅在 OMT 治疗失败时才行心导管术的保守治疗（CON）策略相比，在平均随访约 4 年后，是否可降低心血管死亡或非致死性心肌梗死的主要复合终点的发生率。

次要目的

次要目的是比较随机分配到 INV 策略组或 CON 策略组的受试者下述临床和经济学结果的差异：

- 心绞痛控制，采用西雅图心绞痛问卷（SAQ）的心绞痛发作频率量表进行评估
- 疾病特异性生活质量，用 SAQ 生活质量量表进行评估
- 心血管死亡、非致死性心肌梗死或卒中的复合终点
- 心血管死亡、非致死性心肌梗死、心脏骤停复苏、住院治疗的不稳定心绞痛或心力衰竭的复合终点
- 全因死亡
- 心血管死亡
- 非致死性心肌梗死
- 心脏骤停复苏
- 住院治疗的不稳定心绞痛
- 治疗的心力衰竭

- 卒中
- 心血管死亡、非致死性心肌梗死、卒中、心脏骤停复苏、住院治疗的心绞痛或心力衰竭的复合终点
- 医疗卫生资源利用，费用及费用-效益比

ISCHEMIA-CKD 子研究的首要及次要目的请参见 18 章。

4. 研究设计

ISCHEMIA 研究是一项随机、疗效对比的国际性研究。

本研究将在全球约 500 个协作单位入选约 8000 例经缺血检查证实为至少中度缺血的 SIHD 受试者，在主研究中按照 1: 1 的比例随机分配到 INV 策略组或 CON 策略组。此外，大约 1000 例重度 CKD（定义为 eGFR < 30 或接受透析治疗）且经缺血检查证实至少为中度缺血的受试者，在可选择的 CKD 子研究中按照 1: 1 的比例随机分配到 INV 策略组或 CON 策略组（见第 18 章）。此外，还将开展其他可选择的子研究（见第 19 章）

4.1 研究流程

详见图 1。选择至少中度缺血（见章节 1.1）的患者，按照临床入选/排除标准进行筛查（见章节 4.3）。怀疑可能入选研究的患者也可以被预筛查，比如在临床接受治疗的 SIHD 患者在接受临床确定缺血检查之前。符合临床及缺血（根据协作单位解读的结果）的合格标准并愿意参加本项研究的患者将签署知情同意书，然后通过交互式语音应答系统（IVRS）或交互式网络应答系统（IXRS）获取研究编号（见章节 5.3）。入选受试者的缺血检查数据（比如：影像，ECG，临床报告）将以电子化方式上传至相应的中心实验室（见图 1）。

CCTA 流程： eGFR ≥ 60ml/min 的受试者将在盲态下行 CCTA 检查，除非存在 12 个月内的 CCTA 或侵入性血管造影的冠状动脉可视影像且在其后的病情稳定，或存在基于研究 MOO 指明的例外情况由协作单位认为临床上 CCTA 不必要，且获得 CCC 认可。这样的情况可能包括当地实验室计算 eGFR 的策略不同，或当地与研究方案对于行 CCTA 的标准不同。CCTA 的影像也将以电子化方式上传至 CCTA 中心实验室。冠脉 CCTA 不在协作单位阅片，除非：1) 受试者因为 CCTA 发现被排除，包括偶然发现。如果有任何排除性发现，受试者将不再适合继续参加研究，而且这些结果将与协作单位沟通；2) 受试者因其他原因被排除，不能随机；3) 受试者接受方案指派或者非方案指派的心导管术，为计划心导管术需

要审阅 CCTA 结果。协作单位可在当地为评价任何非冠脉偶然发现判读非冠脉 CT 影像；如果中心实验室确定了一个不影响患者参加研究的 CCTA 偶然发现，鼓励这样的判读，比如，小的肺结节。可在 MOO 中查到 CCTA 中心实验室常规筛查的偶然发现列表。

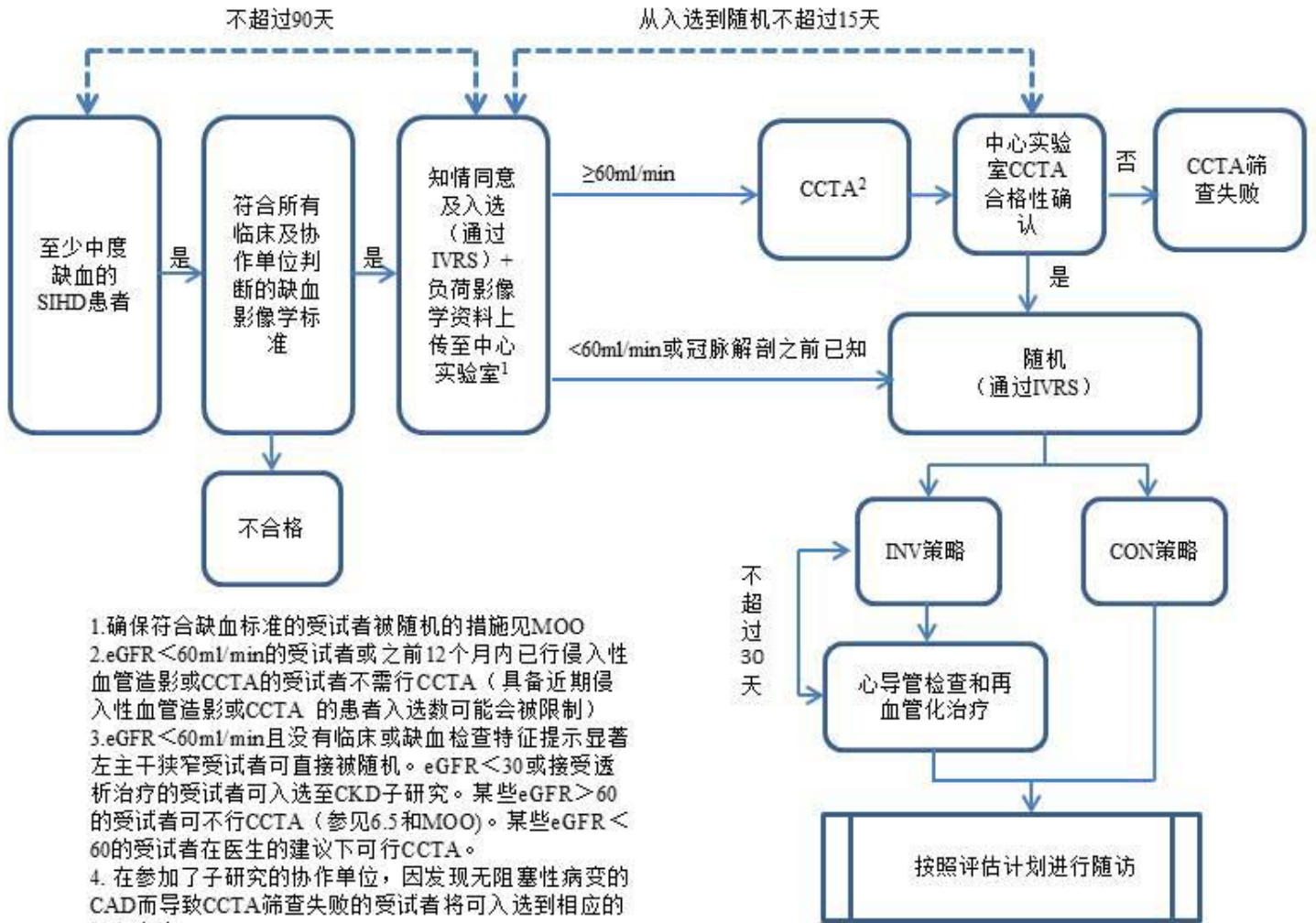
所有符合 CCTA 合格标准的受试者应当通过 IVRS/IXRS 系统被随机分配到 INV 策略组或 CON 策略组。

已知或无保护左主干狭窄 $\geq 50\%$ 的高可能性的受试者将在随机之前被排除。确定这些受试者的首要方法是 CCTA。eGFR $< 60\text{ml/min}$ 的受试者由于发生造影剂性肾病的风险增加，不进行 CCTA 检查，除非协作单位研究和受试者的主管医生认为获益大于风险。一些 eGFR ≥ 60 的受试者可不进行 CCTA 检查（见 5.5 章和 MOO）。各地关于 eGFR 的计算和做 CCTA 的 eGFR 界值的临床实践不同。不进行 CCTA 检查的受试者，如其主管医生认为不太可能有严重的无保护左主干狭窄，可直接进入随机。

完成无影像的运动耐量试验（ETT）（如，活动平板和自行车测力计测试）而合格的患者需要在随机前进行 CCTA 检查，除非他们符合一项特殊的免除标准，例如近 12 个月内曾进行 CCTA 或侵入性血管造影检查（参见 MOO 其它免除标准）。

随机时间：确认符合随机入选条件的受试者应在签署知情同意后 15 天内被随机，而且随机分配到 INV 策略组的受试者应在随机后 30 天内行心导管检查，并按需尽快行最佳再血管化治疗（ORT）。受试者参加研究的时间约 4 年余。随机后受试者预计平均随访约 4 年。随机后受试者最短随访期为最后一位受试者随机后约 18-24 个月。随访评估计划见第 9 章。

图 1 研究流程图



4.2 研究人群

至少中度缺血的 SIHD 患者。SIHD 是指稳定性冠状动脉疾病，即临床状态稳定（未处于急性冠脉综合征等不稳定阶段）的冠状动脉性心脏病患者。为确保研究人群的代表性，各亚组包括协作单位或区域性的入选可能被限制。

4.3 入选/排除标准

入选/排除标准筛查将包括在协作单位根据临床及缺血标准进行的评估，提供知情同意书的能力和意愿，及是否需要进行 CCTA。中心实验室将与协作单位共同确保随机入选的是至少中度缺血的受试者。

4.3.1 获取知情同意前的入选/排除标准

患者将按照下述入选/排除标准进行筛查：

入选标准（获取知情同意前）

1. 经合格的缺血检查证实至少中等程度的缺血（见方案附件 A）
2. 受试者愿意签署知情同意书
3. 年龄 ≥ 21 岁

排除标准（获取知情同意前）

1. 左室射血分数（LVEF） $< 35\%$
2. 既往冠状动脉计算机断层扫描血管造影（CCTA）或心导管检查（如有）提示无保护左主干狭窄 $\geq 50\%$
3. 近 12 个月内行 CCTA 或心导管检查显示“无阻塞性冠状动脉疾病”（所有主要心外膜下血管狭窄 $< 50\%$ ）

4. 冠脉解剖结构不适合实施 PCI 或 CABG
5. 给予最强效药物治疗仍无法耐受的心绞痛
6. 对心绞痛的药物治疗非常不满意
7. 既往药物治疗依从性差
8. 近两个月内发生急性冠脉综合征
9. 近 12 个月曾实施 PCI
10. 近 6 个月内发生卒中或任何时间曾发生原发性颅内出血
11. 曾发生需要治疗终止的室性心动过速或非一过性可逆原因导致的症状持续性室性心动过速
12. 筛查时伴有 NYHA 心功能分级为 III-IV 级的心力衰竭或近 6 个月内因慢性心力衰竭加重而住院治疗
13. 非缺血性扩张型或肥厚型心肌病
14. 透析治疗的终末期肾脏疾病或肾小球滤过率估算值 (eGFR) <30ml/min (并非 CKD 子研究的排除标准, 见 CKD 子研究, 第 18 章)
15. 严重瓣膜疾病或在研究期间可能需要手术或经皮瓣膜置换治疗的瓣膜病
16. 对放射造影剂过敏, 且不能通过提前给药充分预防, 或曾经对放射造影剂发生过任何过敏反应
17. 因计划内的大型手术需要终止双重抗血小板治疗 (注意患者可能在计划手术之后符合入选条件)
18. 预期寿命因伴随的非心血管疾病而短于研究持续年限
19. 妊娠 (已知怀孕; 如果可能, 应在 CCTA 前和/或随机前确认)
20. 根据其主管医生的判断, 可能有明显的左主干狭窄的患者 (行 CCTA 的患者将由 CCTA 中心实验室判读左主干冠状动脉)
21. 正在参加一项涉及未上市心脏药物或设备的临床试验

22. 不能遵守研究方案
23. 超过协作单位 CCTA 或心导管检查的体重或体型限制
24. 近期发作的加拿大心血管协会 III 级心绞痛, 或者急性进展或恶化的任何级别的心绞痛
25. 加拿大心血管协会 IV 级心绞痛, 包括非激发的静息心绞痛
26. 为双联抗血小板治疗禁忌的出血高风险
27. 心脏移植受体
28. 既往 CABG, 除非 CABG 史超过 12 个月, 并且冠状动脉解剖结构被证实适合行 PCI 或再次 CABG 以完成缺血区的完全再血管化 (须由 CCC 认可)

4.3.2 参加研究 (并获取知情同意) 后、随机前的入选/排除标准

已签署知情同意书且符合临床合格条件的受试者将通过 IVRS/IXRS 系统进行登记。然后考虑随机入选, 并将由相应中心实验室将对缺血程度进行评估, 此后患者将可能进行盲态下的 CCTA 检查 (如果 $eGFR \geq 60\text{ml/min}$ 或按照 MOO)。符合下列排除标准的受试者将不能被随机。

排除标准 (签署知情同意书后、随机前)

1. 妊娠 (绝经前女性行 CCTA 检查前妊娠试验应为阴性)
2. CCTA 结果显示左主干狭窄 $\geq 50\%$ (无保护)
3. CCTA 结果显示所有主要的心外膜下血管 “无阻塞性冠状动脉病变” (狭窄 $< 50\%$) (因该原因而被排除不能随机的受试者将考虑入选 CIAO-ISCHEMIA 子研究; 见附件 B)
4. CCTA 结果显示重要的临床发现 (如, 怀疑为恶性肿瘤的肺部肿块; 详见操作手册[MOO])

5. 发生临床事件（比如一个主要或次要终点事件），或者发生或发现符合排除标准的情况

5. 研究操作规程

5.1 缺血检查的合格性确认

不同检查模式中至少中度缺血的标准和选择它们的基理在附件 A 中描述。缺血检查可以在 SIHD 患者开始和调整药物治疗之前或之后进行。同样，已经开始药物治疗的 SIHD 患者，在进行缺血检查的当天，按临床实践惯例可以继续服药，也可以停药^{40,41}。24 小时开通的热线电话将为协作单位确定受试者的合格性、受试者的入选以及研究方案的遵循提供帮助。在研究入选开始前，协作单位在当地 IRBs/ECs 或隐私委员会的准许下，可能需要发送匿名的缺血检查（影像和/或 ECG）至中心实验室确认其研究合格性。

5.2 知情同意过程

研究者或他/她所指定的人员将为可能的研究受试者介绍这项研究。这个讨论为知情同意流程中的关键部分，应给予可能的研究受试者足够的时间，并阅读书面的知情同意书。本研究比较了两种标准的临床治疗策略，临床医生应当纳入对于这两种临床治疗策略存在临床均势性的患者。地区内和地区间占优势地位的医疗实际模式的差异广泛存在；这次与可能的研究受试者的讨论应当告知这些这些情况。研究者或他/她所指定人员应回答受试者提出的研究相关的问题，包括研究操作规程，风险和供选方案。受试者将按照地方法规的要求在知情同意书上签署姓名及日期。

此外，还将向这些可能的研究受试者征求关于保留生物样本，以及允许这些样本用于生物标记物和/或遗传学分析（DNA）的知情同意意向，本项仅在参加了这一非强制性的研究部分的协作单位中存在。应告知受试者拒绝参加生物标志物或遗传学分析部分的研究不影响他们参加主研究。签署的知情同意书的副本将由受试者保存，原件将与每个受试者的研究记录一起安全保存。

在进行任何研究方案规定的需要获取知情同意的操作（包括 CCTA）前，需

先获取指定的知情同意书。此知情同意将允许受保护健康信息（PHI）被转移到临床协调中心（CCC）和/或作为国家/地区协调中心的区域研究机构，除非法规禁止。这将使得，当一个协作单位因任何原因关闭或不能继续随访时，其受试者由该国内的另一个协作单位或 CCC 进行随访成为可能，以获得其生存状态。需要遵守所有参与研究的国家的有关隐私的法规（例如，美国的健康保险便利和责任法案[HIPAA]；加拿大的个人信息保护和电子文件法[PIPEDA]；欧洲联盟数据保护指令[EU Directive]）。针对北美受试者，PHI 还将被发送到 EQOLCC。

5.3 交互式语音应答系统（IVRS）和交互式网络应答系统（IXRS）

通过 IVRS 或 IXRS 系统完成受试者的入选及随机。当一个受试者符合当地协作单位的临床和缺血检查标准，并签署了知情同意书，协作单位的研究协调人或研究者将通过打电话到 IVRS 系统或登录到 IXRS 系统获得受试者的研究编号（ID）。此时受试者入选到此研究。

针对国际协作单位，IVRS/ IXRS 系统将提供几种语言选择。为了消除任何手工抄写错误，IVRS/ IXRS 系统将以电子方式传输受试者的数据和研究编号，在电子数据采集（EDC）系统内建立受试者的个人文件。

为使受试者随机进入研究，研究协调人或研究者将第二次通过 IVRS 或 IXRS 系统对满足所有临床要求、协作单位和中心实验室纳入/排除标准的受试者进行随机入选，无论分配在 INV 组或是 CON 组，此时病人已进入随机。这个信息将传输至 EDC 系统内的受试者的电子文件。

有关受试者入选及随机的详细信息见 MOO 及具体的 IVRS/IXRS 说明。

5.4 中心实验室对缺血情况的核查

入选研究的受试者的缺血检查数据（如，影像、ECG、临床报告）将通过电

子系统上传到适当的中心实验室。中心实验室将审核并解读缺血的程度。协作单位需在 CCTA 之前（或者对于不准备行 CCTA 的患者，则为随机前）等待缺血核查结果，除非 CCC 准许的例外情况。

5.5 冠状动脉计算机断层扫描血管造影（CCTA）

一般来说， $eGFR \geq 60 \text{ml/min}$ 的受试者将检测 CCTA，以确定及排除显著左主干狭窄的受试者（定义为无保护的狭窄 $\geq 50\%$ ）及无阻塞性冠脉狭窄（所有心外膜下血管狭窄 $< 50\%$ ）的患者。由于有造影剂肾病的风险， $eGFR < 60 \text{ml/min}$ 的受试者一般情况下将不进行 CCTA 检查，研究合格性将基于医生对于显著左主干狭窄可能性的判断。如果主管医生基于负荷试验，包括可能适用的影像部分的结果并不怀疑存在明显的无保护左主干狭窄，这类受试者可以被随机进入研究。然而，如果怀疑有明显的左主干狭窄，这些患者不能被入选进研究。对于由 $eGFR$ 来决定是否行 CCTA 有一些例外情况（见 4.1 章和 MOO）。如果当地 $eGFR$ 的计算与 IXRS 生成的 $eGFR$ 不同，协作单位研究者必须遵循当地行 CCTA 的标准（如，协作单位可适用当地 $eGFR$ 计算标准来决定受试者是否能行 CCTA）。通过非影像运动负荷试验（ETT）来检验研究合格性受试者需要在随机前行 CCTA，除非符合一种规定的例外情况，如，患者在 12 个月内已行 CCTA 或侵入性血管造影检查（更多例外情况见 MOO）。

将使用降低辐射的技术。我们建议采取标准的个体化的图像采集方案，使用低辐射剂量而高质量的 CCTA。降低辐射的方法包括 ECG 电流调节技术，基于体重调节管电压，z 轴覆盖范围最小化，限制视场和自动曝光控制。重要的是，所有这些降低辐射剂量的技术都可以被单独编程为一个默认的方案，适用于所有 ≥ 64 排的多排 CT 扫描仪。研究组已评估联合使用辐射剂量降低技术的效果，发现生物辐射剂量减少 $> 90\%$ （1-2mSv）不会导致影像质量下降或诊断的准确性降低⁴⁸⁻⁵²。本研究将为每个协作单位提供有关如何在低辐射剂量下获得高质量 CCTA 图像的简洁易懂的操作手册和指导视频。对于新型扫描仪，我们将采用更先进的降低辐射剂量方法，包括前瞻性心电门控技术，最小化填充及迭代重建技

术。

CCTA 中心实验室将解读 CCTA 图像，并负责通知协作单位，该受试者是合格的，还是因显著无保护左主干狭窄，无阻塞性狭窄或偶然发现而不合格。进一步的解剖学结果不对受试者、主管医生及协作单位公布，除非发生 4.1 章规定的例外情况。如果受试者因 CCTA 发现（详见 4.1 章和 MOO）被排除，主管医生将获得受试者的 CT 报告（包括冠状动脉解剖学的描述）。此外，CT 可能发现具有潜在临床意义但受试者不被研究排除的情况，如肺结节。在这种情况下，主管医生将有权获知中心实验室对这些研究规定的偶然发现的判读，并鼓励该主管医生要求当地审阅并报告偶然发现且保持冠状动脉发现的盲性（见 MOO）。

如果同意参加研究的受试者在行 CCTA 检查后，CCTA 中心实验室已确认受试者适合进入研究，但患者未被随机，将调查研究者是否对 CCTA 结果保持盲性。

满足临床、缺血和 CCTA 合格性（或对不行 CCTA 的受试者基于医生的判断认为合格）的受试者，将通过 IVRS / IXRS 系统被随机分配到 INV 策略组或 CON 策略组。每位受试者从获取知情同意到被随机入选的时限要求是 15 天（见图 1）。

6. 管理策略

表 1. CON 及 INV 组管理策略

CON (见 6.1)	INV (见 6.2)
<ul style="list-style-type: none">● 最佳药物治疗 (OMT; 包括心绞痛治疗) (见 6.3)● 临时心导管检查 (见 6.6)	<ul style="list-style-type: none">● 最佳药物治疗 (OMT; 包括心绞痛治疗) (见 6.3)● 心导管检查● 最佳再血管化治疗 (ORT) (见 6.4)

6.1 保守治疗 (CON) 策略

对于被随机到 CON 组的受试者, 初始治疗**仅采用 OMT** (见以下描述)。CON 治疗策略的基本原则是只对那些采用 OMT 治疗失败的受试者实施心导管检查。这些受试者包括: 急性冠脉综合征、急性缺血性心力衰竭、心脏骤停复苏或给予最强效药物治疗仍无法耐受的心绞痛患者。对于这类在随访期需行心导管检查的患者, 应采用下述最佳再血管化治疗原则进行血运重建治疗。

6.2 侵入性治疗 (INV) 策略

被随机分配到 INV 组的受试者, **最初即接受心导管检查**, 随后根据冠状动脉解剖及其他临床情况考虑实施再血管化治疗。最佳再血管化治疗原则如下所述。此外, **所有 INV 组受试者也将接受 OMT 治疗** (见下述)。

6.3 最佳药物治疗 (OMT)

OMT 治疗是指强化、综合性的二级预防, 包括生活方式和药物干预。这些干预应在协作单位的主要研究者、患者的主管医生和/或心脏病专家的监督下, 采用治疗达标 (treat-to-target) 原则对两个治疗组采用同样的个体化治疗。研究

组与受试者的主管医生将根据指南推荐调整受试者的用药。该研究组将从受试者的主管医生处获取反映二级预防达标情况的常规化验结果，并将研究采集的所有化验结果提供给受试者的主管医生。行为干预将重点关注戒烟，营养，体力活动，体重控制及服药依从性。药物干预包括抗动脉粥样硬化和抗心肌缺血药物。OMT的最低目标是符合国家/国际机构（如，美国国家胆固醇教育计划，美国心脏病学会，美国心脏协会，欧洲心脏病学会及世界卫生组织）对 SIHD 患者的推荐。这一策略的详情见 MOO，研究进行过程中将根据需要更新。

6.3.1 CON 组受试者的心绞痛治疗

CON 组受试者的心绞痛药物治疗将根据 ISCHEMIA 所规定的心绞痛治疗原则（见 MOO）进行强化管理。所有 CON 组受试者的治疗目标是控制心绞痛，使受试者报告的心绞痛相关的生活质量保持良好。如果使用最强效的药物治疗，心绞痛水平仍无法承受，将推荐心导管检查及可能的再血管化治疗，同时给予良好的医疗护理。

6.3.2 INV 组受试者心绞痛治疗

被随机分配到 INV 组的受试者如接受再血管化治疗后发生心绞痛，可根据 ISCHEMIA 所规定的心绞痛治疗原则（见 MOO）进行药物治疗。所有 INV 组受试者的治疗目标是控制心绞痛，使受试者报告的心绞痛相关的生活质量良好。与 CON 组心绞痛患者治疗策略不同，INV 组受试者在没有使用最强效药物治疗的前提下，可以再次进行心导管检查及再血管化治疗。

6.4 最佳再血管化治疗（ORT）

最佳再血管化治疗的实施将基于诊断性心导管检查结果及相关临床信息。治疗团队应根据当地标准和专业知识选择 PCI 或 CABG（或仅在冠状动脉正常、弥漫性小血管疾病等情况下进行药物治疗）进行治疗，并遵循以下普遍原则：

- 所选择的再血管化方式应最有可能安全、有效地改善至少中等范围存活心肌的显著缺血。
- 基于常规的临床实践决定是否检测存活心肌，并选择再血管化方式。
- 再血管化治疗的目的是改善所有区域的显著缺血，即非侵入性成像系统或 FFR 检测到的缺血。
- 在选择再血管化治疗方式之前，应首先根据非侵入性检查、血管造影的结果识别缺血区域，有些患者还需进行 FFR 测定（详见 MOO）。

有关 ORT 的详细说明见 MOO，在研究进行过程中此说明将根据需要更新。

6.4.1 选择 PCI 或 CABG 的标准

一般而言，应根据当地医院标准及临床实践决定受试者应采用 PCI 还是 CABG。决策过程也要参考来自专业机构的指南及适用的标准。最理想的情况是在受试者进行血管造影后，研究心脏病专家团队（心脏病介入专家和心脏外科医生）共同讨论每一个病例，对再血管化治疗的最佳方案达成共识。

然而，在某些非复杂冠状动脉疾病的情况下，造影后立即进行 PCI（“ad hoc” PCI）可能是受试者与医生的首选，这是被公认的。只要有可能，心脏病专家团队应记录对每个受试者达成共识的有关血运重建治疗最佳模式的意见。如果无法达成共识，记录分歧意见。

详细信息见 MOO。

6.4.2 最佳经皮冠状动脉介入治疗指南

PCI 应采取当代标准和指南认为最佳的方式进行。要求每个协作单位在以下方面采取最佳策略，包括手术策略，设备选择，辅助药物治疗，术前准备，术后

护理和支持性服务，临床单位和操作者经验。详细信息见 MOO，在研究进行过程中此说明将根据需要更新。

6.4.3 最佳外科再血管化指南

最佳 CABG 是指兼顾围术期风险最小化，同时考虑到动脉粥样硬化性心脏病自然病程进展的最佳近期及远期预后的综合性外科再血管化措施。这不仅限于外科再血管化的手术技术问题。

最佳 CABG 原则包括：

- 准确的评估和评价潜在的 CABG 受试者
- 完全再血管化（解剖和生理标准）
- 最佳术中管理，包括心肌保护
- 相关器官和系统损伤最小化
- 最大限度地保持桥血管长期通畅
- CABG 术后实施最佳动脉粥样硬化性心脏病二级预防

详细信息见 MOO。

6.5 最大程度地坚持 CON 策略

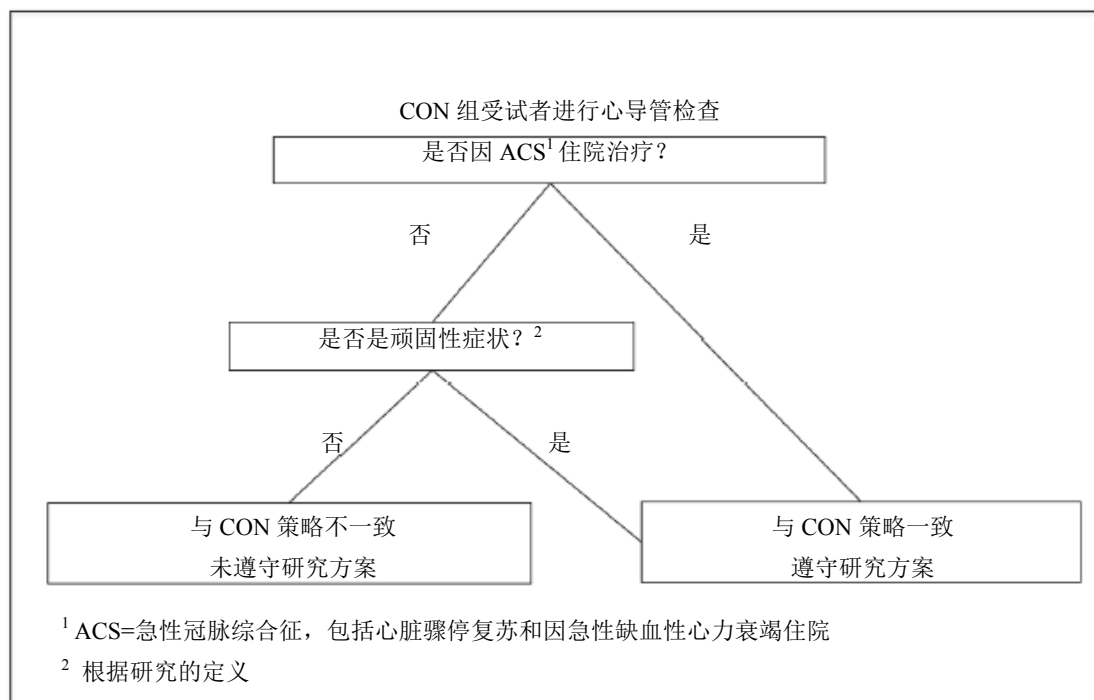
坚持 CON 策略是指所有 CON 组受试者均接受 OMT 治疗，且在随机后不接受心导管检查或再血管化治疗，除非他们 1) 发生急性冠脉综合征，心脏骤停复苏，或急性缺血性心力衰竭，或 2) 使用最强效药物治疗仍无法耐受的顽固性心绞痛（顽固性心绞痛的定义及推荐的解决办法见 MOO）。对于因任何其他原因而进行心导管检查，包括主管医生更换或受试者的选择，均属于未遵从 CON 策略，被视为违反研究方案。根据 MOO 提供的指南，所有违反方案的情况将被记录，并且根据地方性法规的要求，可能需要通知当地伦理委员会。

我们不鼓励研究者用负荷试验来监测临床情况稳定的受试者。避免症状加重但非 ACS 与 ACS 的受试者混淆的指南可见 MOO。简单地说，假如心绞痛加重，应加大药物治疗强度。如采用最强效药物治疗仍发生难以耐受的心绞痛，或症状变得不稳定，应予心导管检查。协作单位研究者必须提供证据，包括当前药物治疗的强度、心率、血压及再次 SAQ 评估以证明受试者适合进行心导管检查。当考虑选择心导管检查时，要求协作单位拨打 24 小时热线电话，并且需填写一个清单。

6.6 随机到 CON 组受试者的心导管检查

对发生急性冠脉综合征，心脏骤停复苏，或急性缺血性心力衰竭的受试者进行心导管检查和/或再血管化治疗是符合 CON 策略的。同样，对有顽固性的症状（根据研究的定义）的受试者进行心导管检查也是符合 CON 策略的。图 2 描述了随机分配到 CON 组的受试者的心导管检查策略及与之相关的遵守研究方案和不遵守研究方案的定义。一旦确认 CON 组的受试者进行心导管检查符合 CON 策略，最佳再血管化治疗将采用相同的原则（6.4）。

图 2 随机分配到 CON 组受试者的心导管检查



7. 辅助的筛查记录表和调查

7.1 筛查记录表

在研究的入选阶段，协作单位将保留一份去除受试者身份识别信息的书面筛查记录表，记录在协作单位指定的主要实验室接受检查后，协作单位确认为中度或重度缺血的受试者清单。此外，还将记录受试者特征（年龄[<90 岁需记录实际年龄；>90 岁则记录为 90 岁]，性别，如排除，需记录排除的原因）和合格患者但未入选患者拟定的治疗策略（如已知）。

筛查记录表将被定期发至 CCC，以便通过筛查记录表找出患者未入选的主要原因，进而使 CCC 的工作人员能够针对未达到入选目标的协作单位，制定出矫正的行动计划。根据协作单位开始一段时间后的入选率，CCC 可以决定哪些协作单位不再需要送交患者筛查记录表，但这些协作单位应继续保留患者筛查记录表直至入选结束。如果入选情况不佳，可能会要求协作单位提供未行缺血检查而做心导管检查的患者信息，以便进行对比。

7.2 筛选调查

在短暂的指定时期，对所有至少有中等程度缺血，参加了筛查而未入选研究的患者，协作单位将收集去除了患者身份识别信息的资料。其目的是为了描述所有被筛查但未入选患者的特征并记录患者被排除的主要原因。筛选调查将涉及协作单位的主要实验室及所有其他筛查及转诊资料来源。筛查数据将被录入基于网络的 EDC 系统，这些数据中将不包含受试者的身份识别信息并且独立于主研究的 EDC 系统。在分析时，将对比筛查合格但未随机的患者与随机患者的基线特征及治疗方案。这些信息将有助于深入了解研究入选可能存在的潜在偏倚。需收集的数据（如可获得）包括：

- 年龄（除外 ≥ 90 岁的患者）

- 性别
- 种族/族裔
- 左室射血分数（LVEF）
- 缺血检查结果（缺血的严重程度及部位，如可获得）
- 缺血检查报告中的基本病史（如可获得）
- 既往 CCTA 或心导管检查是否存在左主干狭窄 $\geq 50\%$
- 近 2 个月内的 ACS 病史
- 近 12 个月内的 PCI 或 CABG 史
- 近 6 个月内的卒中病史或任何时候的颅内出血史
- 终末期肾病或 eGFR 15-29 mL/min
- NYHA 心功能分级为 III-IV 级的心力衰竭病史或近 6 个月内因心力衰竭入院
- 未来 12 个月内计划行非心脏手术
- 心绞痛症状的严重程度
- 目前的抗心绞痛药物
- 是否愿意服用药物
- 治疗计划（如心导管，再血管化治疗的方式，如可获得）
- 实际接受的治疗（如心导管，再血管化治疗的方式，如可获得）
- 未参加研究的原因

只记录已除去受试者身份识别信息的健康相关信息。如果适用，将需获取知情同意弃权声明书，对这些筛查患者将不再进行随访。

8. 研究评估

8.1 肌酐及妊娠试验

在筛查时，如果无法获得受试者在筛查前 90 天内的血清肌酐检查结果，则必须进行该项检查。此外，如果受试者是未绝经妇女，必须进行妊娠试验。

8.2 常规血液检测

对于确诊冠心病的受试者，作为常规处理的一部分，受试者的主管医生通常会进行下列检查：全血细胞计数，电解质，肌酐，血糖，转氨酶，血脂，糖化血红蛋白（HbA1c）。如果非糖尿病受试者有 HbA1c 结果，也需记录。如果在随机门诊前后特定的时间窗（参见 MOO）内无法获得这些检查结果，则需进行相应检查：全血细胞计数，血脂，和 HbA1c（仅糖尿病受试者）。仅在未能在开始他汀治疗前获得的时候检查转氨酶。研究人员应尽力协调，使研究随访门诊的时间接近受试者进行常规血液检查的常规门诊随诊时间。在 6 月的研究随访门诊时，如果没有规定时间窗内的血脂检查结果（年度随访时糖尿病受试者需有 HbA1c 检查结果），则研究协调人将负责获取这些检查结果或者交由受试者的主管医生来进行相应血液检测。eGFR<60 的患者在 3 个月随访和年度随访临床上检测的肌酐值也需要记录。

8.3 终点事件评估

在随机后的每一次随访，研究协调人将询问受试者自上次随访以来是否有任何症状或是否有卫生保健部门出具的符合终点事件的报告。对于这些事件源文件的收集详见 MOO。

8.4 血液生物标志物和基因组学生物资源库

除非当地法规不允许，否则所有随机受试者都将被邀请参加生物资源库研究。对于签署研究知情同意书的受试者，会征求他们的同意，将其血样标本长期保存并用于两个生物资源库的研究,一个为生物标记物检测，另一个为遗传分析。拒绝参加这两项生物资源库研究或拒绝其中一项的受试者，仍有资格参加主研究。生物资源库将作为未来分析的资源。虽然本研究方案中对于生物资源库的分析没有提出具体的科学建议，但我们期望有众多的机会进行各种相关子课题研究，并与其他研究者分享这些资源。如果受试者同意使用其血液样本用于生物标志物资源库和基因（DNA）生物资源库研究，需要签署单独的知情同意书。即使协作单位无法处理血液样本，仍可参与基因生物资源库研究，这种情况下可收集受试者的唾液样本。

随机入组时需采集生物资源库的血液样本，并且可能在 3 个月随访时再次采集。在随机时，最多采集 49 毫升全血，处理后以血清、血浆、RNA 及 DNA（如果允许）的形式保存。在 3 个月随访门诊时，最多可能采集 49 毫升全血。（如果需要，用于遗传分析的样本采集可在研究中的任何时间点进行。）

受试者入选的协作单位需除去受试者身份识别信息，以保证提供血样标本的受试者的身份信息不被泄露。生物资源库管理样本的工作人员及任何要求使用样本的研究人员，都无法获悉受试者的姓名与数字编码之间的关联信息。生物样本的采集和储存的各个环节都将严格遵守保密性和保管原则。生物样本库管理方案的详细情况见 MOO。

8.5 服药依从性

为了评估服药依从性，在随机门诊、6 个月随访门诊及其后的所有随访门诊时需完成包含 4 个问题的修订的 Morisky 服药依从性调查表（Likert 量表的 4 个问题）⁵³⁻⁵⁶。

8.6 生活方式评估

为了评估每个研究受试者对改变健康相关行为的意愿，研究协调人将使用“以患者为中心的运动和营养评估及咨询计划（PACE 计划）”编制的问卷。受试者对这些简短调查问题的回答将用于制定个体化的咨询，以使受试者改变生活方式。生活方式评价将在随机、3 个月随访，12 个月随访，年度随访和末次随访时进行。

8.7 生活质量评估

将使用一套经过验证的工具来全方位评估 ISCHEMIA 研究中受试者的生活质量结局。心绞痛相关的生活质量将通过西雅图心绞痛问卷（SAQ）进行评估；呼吸困难症状使用 ROSE 呼吸困难量表；机体功能使用特定疾病的 Duke 体力活动指数(DASI)和心绞痛特定的西雅图心绞痛问卷体力活动受限子量表；Rand 一般健康评估；心理健康及抑郁症状筛查使用感知压力量表（PSS）和患者健康问卷-8（PHQ-8）；对未来的乐观程度使用修订版的生活取向测量表（LOT-R）；总体及一般健康状态、人口统计学信息（例如：婚姻状况、教育程度及感知收入）使用 EQ-5D。我们将使用这些数据来定期分析两组研究受试者的健康状况，以量化不同随机治疗策略给受试者带来的健康状态的恢复程度和恢复轨迹。

8.8 经济学评估

经济学评估作为评价医疗资源利用的一种方法，将收集包括住院，急诊就诊，择期心脏手术及检查的资源利用数据，这些数据由协作单位的协调人于每次 ISCHEMIA 研究随访或联系研究受试者时收集并录入研究的主 EDC 数据库。这些数据与医疗账单数据（仅限美国受试者，由 EQOLCC 经济学团队收集，并录入一个独立于研究主 EDC 数据库的单独的数据库）将用于从美国医疗系统的角度对两个随机治疗策略组医疗费用的评估及比较。这些数据也将与临床终点及生活质量数据一起用于计算侵入性治疗策略相关的净增量成本和生活质量调整后的存活寿命，并最终获得研究中的增量成本效益比。详细信息见 MOO。

9. 评估计划

随访概况

所有研究受试者将经过合格性筛查，知情同意及随机程序。受试者将根据 5.5 章和 MOO 中的标准接受 CCTA 检查。

随机后的研究受试者将在随机后第一年中的 1.5 个月，3 个月，6 个月及 12 个月进行随访，此后每 6 个月随访一次，随访方式可以为门诊随访，电话随访及下述其他方式（完整的评估计划见表 2）。评估计划表（表 2）标明了每次随访优先采用的方式。6 个月随访可通过电话或电子邮件进行，取决于受试者病情的稳定程度，危险因素的控制情况和受试者距离随访门诊的距离（“地理”）（见表 2）。如果预约的随访门诊无法进行，可通过其他方式以确保完成对受试者的随访，例如通过电话、电子邮件联系受试者；与受试者的私人医生、其他相关医疗专业人员或家庭成员联系；或查阅电子医疗记录或公共档案。随机 1 年后，受试者每 6 个月随访 1 次直至研究结束，在研究结束时将通知协作单位进行末次随访。

根据追加经费的情况，所有研究随访结束后可能将继续进行每 6 个月一次的电话或电子邮件随访，或核实数据库信息查明研究受试者的存活状态，除非当地法规不允许进行。在所有这些长期随访联系时，将收集研究受试者当时的健康状况，药物治疗情况及入院情况的相关信息。

根据追加经费的情况，可能会对所有参加筛查，但最终因 CCTA 的结果显示为非阻塞性冠状动脉疾病或为左主干病变而未能随机的受试者进行电话随访、当面随访和/或电子邮件随访。在前 18 个月最多可能进行 5 次随访，在之后每年最多可能进行 2 次随访直至研究结束。包括由于 CCTA 或缺血检查结果而被排除的所有受试者都将被邀请签署基于研究目的后续联系的知情同意书。

退出研究：在研究期间，完整正确的随访是极其重要的。但是，受试者可能随时拒绝继续遵循所分配的患者管理策略。这样并不意味着受试者退出研究，仍需按评估计划继续对受试者进行随访。如果受试者在任何时候拒绝继续研究随访，应尽一切努力保持联系。通过电话、书信、电子邮件联系，或联系其家人、朋友或其他医疗人员，或通过查阅记录以明确是否有终点事件发生，除非患者明确拒绝这种随访。除非当地法规禁止，将使用记录死亡的国家数据库来确认受试者的存活状态。对于所有退出研究的受试者或随访不完全的受试者都需要记录退出原因（及退出程度）。在进行退出研究讨论时，受试者应书面说明他/她能接受的随访方式（如果有）。

生活质量（QOL）和经济状况

收集经济状况和生活质量的数据，包括在随机后 3 个月，12 个月，24 个月，36 个月随访及末次随访时，重复进行经过验证的完整的生活质量评估问卷量表。北美的受试者评估是由 EQOL 协调中心的工作人员完成，北美以外地区的评估由各协作单位的协调人完成。如果受试者在随访期间死亡、病情严重、丧失行为能力或无法进行问卷评估，则通过受试者家属、看护人或医疗记录来获取替代的生活质量问卷评估。最后，在随机后 36 个月内的每次随访及其后每 6 个月直至 ISCHEMIA 研究末次随访，协作单位的协调人都要询问受试者关于心绞痛、呼吸困难症状对生活质量影响的几个简短问题(简短/症状/QOL)，并将结果录入研究的 EDC 数据库。对于 ISCHEMIA-CKD 子研究，仅需完成简短/症状/QOL 问卷，不需要收集完整 QOL 问卷。所有症状和生活质量的数据都将由 EQOLCC 生活质量小组的工作人员进行处理和分析。住院评估为主研究 EDC 数据库的一部分，针对每位随机受试者，在研究过程中的每一次研究随访时都将采集相应信息以评估医疗资源的利用。

此外，作为 ISCHEMIA 经济学数据的一部分，对于在美国的协作单位入选的研究受试者，EQOLCC 的经济学小组在研究的整个过程中还将从住院评估的数据中收集医疗账单信息，并进行提取，数据处理及分析（不适用于 ISCHEMIA-CKD 子研究）。

基于获得的效能和研究运行需要，经济状况和生活质量的数据的收集可能在任何亚组或整体上限额。

表 2 研究评估及程序时间表（随访时间窗见研究操作手册）

	筛查门诊	CCTA 门诊	随机门诊（基线 门诊）	心导管术&PCI 或 CABG	随访									
					1.5个月 ^A 随访 1	3个月 ^A 随访 2	6个月 ^B 随访 3	12个月 ^A 随访 4	18个月 ^B 随访 5	24个月 随访 6	30个月 ^B 随访 7	36个月 ^C 随访 8	36个月后随访 频率	
合格性筛查	X													
知情同意（包括生物资源库知情同意 如可获得）	X													
肌酐和妊娠试验 ^D	X													
病史/医疗状况	X		X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	每 6 个月 1 次
心血管药物	X		X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	每 6 个月 1 次
负荷检查资料送交中心实验室 ^E	X													
NYHA*和 CCS**分级	X		X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	每 6 个月 1 次
发布签署的医疗记录			X					X		X		X		每 12 个月 1 次
冠脉计算机断层扫描血管造影（CCTA）		X ^F												
安全性评估 ^G		X		X										
生命体征、体重、身高 ^H			X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	每 12 个月 1 次
一般实验室检查结果 ^I			X ^J			X	X	X	X	X	X	X	X	每 12 个月 1 次
生物资源库血样采集			X			X ^K								
心脏标志物 ^L				X										
心电图（ECG） ^M			X	X ^N				X		X				在末次随访
生活方式评估（PACE）***			X			X		X		X		X		每 12 个月 1 次
生活方式咨询（PACE）***			X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	每 6 个月 1 次
修订版的 Morisky 药物依从性调查			X				X	X	X	X	X	X	X	每 6 个月 1 次
完整的生活质量（QOL）评估 ^O			X			X		X		X		X		在末次随访
简短的症状/生活质量（QOL）评估 ^P			X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	每 6 个月 1 次
初始最佳药物治疗（OMT）			X											
药物治疗评估和优化 ^Q					X	X	X	X	X	X	X	X	X	每 6 个月 1 次
INV 组安排心导管检查 ^R			X											
住院情况评估					X	X	X	X	X	X	X	X	X	每 6 个月 1 次
终点事件评估				X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	每 6 个月 1 次

根据随机日期（基线）安排随访门诊日期。

*NYHA 纽约心脏病协会 **CCS 加拿大心脏病学会 ***PACE 以患者为中心的运动和营养（PACE）评估及咨询

^A 1.5 个月、3 个月及 12 个月随访应为门诊随访，取决于研究受试者病情的稳定程度，危险因素的控制情况和研究受试者参加随访的距离（“地理”）。

^B 6 个月、18 个月及 30 个月随访可以是电话、电子邮件或门诊随访，取决于研究受试者病情的稳定程度，危险因素的控制情况和研究受试者参加随访的距离（“地理”）。

^C 36 个月随访之后，至少应每 12 个月进行一次门诊随访。根据研究受试者病情的稳定程度，危险因素的控制情况和研究受试者参加随访的距离（“地理”），可通过电子邮件或电话方式代替门诊随访。

^D 90 天内未检测肌酐则需检测，未绝经者需做妊娠试验。

^E 将缺血检查影像（在入选后、随机前立即进行）、技术工作表及协作中心对结果的解读/检查报告单发给中心实验室。

^F 如果 eGFR<60ml/min 则不做 CCTA（除非主管医生要求），其他不做 CCTA 的情况见 4.1 和 5.5 章以及 MOO；盲态的 CCTA 影像及技术工作表将发给中心实验室进行解读。

^G 安全性评估（参见 13.4）。

^H 仅随机时需要测量身高，只有以门诊方式完成时需评估。

^I 所需实验室检查包括：在第 3 个月随访然后每半年的随访时血脂（推荐空腹检查）、及糖化血红蛋白（糖尿病受试者在第 4、6、8 次随访时需检测，其后每年 1 次）。从受试者的主管医生处获取这些化验结果，如未获得，受试者的主管医生或研究人员应安排相应的检查并获取结果。eGFR<60 的受试者在第 3 个月随访和每年的随访时因临床需要收集的肌酐值也要记录。

^J 随机时需要的额外的实验室检查包括：全血细胞计数。向受试者的主管医生询问这些检查结果，因为预期最近 6 个月内应进行过常规的血液检查。

^K 可能需要。

^L 行 PCI 的受试者：术前及术后 8-16±2 小时或出院时抽血检测肌钙蛋白和 CK-MB，以时间点在前者为采集时间。行 CABG 的受试者：术前及术后 18±6 小时抽血检测肌钙蛋白和 CK-MB。所有生物标记物检查结果都应记录在 eCRF 中。只要有可能，所有 PCI 和 CABG 的前后的生物标记物检查结果均需获得。

^M 发送给 ECG 中心实验室；所有心脏原因的住院和再血管化治疗都需提供 ECG；1 年随访（不是必须，保存在协作单位）和末次随访 ECG。

^N 手术操作后做 ECG（PCI 术后 60±30 分钟，CABG 术后 3 天）。

^O 西雅图心绞痛问卷/Duke 活动状态指数/一般健康状况项目/感知压力量表/患者健康问卷/修订版的生活取向测试/EQ-5D/人口统计学特征。ISCHEMIA-CKD 子研究不需要。

^P 节选的西雅图心绞痛调查量表/ROSE 呼吸困难量表/EQ-5D。

^Q 每次随访时，在受试者主管医生配合下，研究小组将评估药物治疗的效果，如有需要则根据指南推荐及研究要求优化药物治疗。

^R 只有随机分配到 INV 组的受试者按计划行心导管检查和再血管化治疗。随机后行心导管和再血管化治疗的时间窗见 MOO。心导管检查和理想的再血管化治疗应在随机后 30 天内完成。在 CON 组，只有受试者出现顽固性心绞痛症状或急性缺血事件时，才行心导管检查和最佳再血管化治疗。

筛查门诊

- 至少有中等程度缺血的患者（见方案附件 A）将被评估为潜在的研究候选人
- 按照入选/排除标准（见 4.3 章）复核患者的一般疾病史和心脏病史
- 确认符合条件的受试者和其主管医生对于参加整个研究的意愿
- 所有筛查的符合条件的受试者将被记录在纸质的筛查记录表中
- 对协作单位按入选/排除标准判定为合格并愿意参加研究的受试者，获取参加研究的知情同意书
- 已签署知情同意书受试者将通过 IVRS/IXRS 获得研究编号。这些受试者即为“入选”状态（非随机）
- 90 天内未检测肌酐的受试者需检测肌酐
- 非绝经受试者行妊娠试验
- 入选受试者的缺血检查结果将以电子化的形式上传至中心实验室（见 5.4 章）

CCTA 门诊

- $eGFR \geq 60\text{ml/min}$ 和挑选的较低 $eGFR$ 的受试者，将行盲态的 CCTA（例外情况见 4.1 章，5.5 章及 MOO）
- 盲态 CCTA 的影像将发送到 CCTA 中心实验室进行解读
- $eGFR$ 处于 $<60\text{ml/min}$ 范围内的受试者在随机前不需行 CCTA（例外情况见 4.1 章，5.5 章及 MOO）
- 安全性评估（例如，CCTA 并发症）
- 在参加 CIAO-ISCHEMIA 子研究的协作单位，因 CCTA 未发现阻塞性

CAD 而被排除的受试者将考虑入选该子研究（见附件 B）。

随机门诊（基线门诊）（在受试者签署知情同意后 15 日内进行）

- 确认缺血状态及 CCTA 结果的合格性
- 记录病史，包括心血管疾病药物
- NYHA 和 CCS 分级（见 MOO）
- 简要症状/生活质量评估（在正式随机前）
- 完整生活质量评估（在正式随机前）（ISCHEMIA-CKD 研究不适用）
- 修订版的 Morisky 服药依从性调查（见 MOO）
- 检测生命体征，身高及体重
- 行 12 导联 ECG 并发送到 ECG 中心实验室；负荷心电图，症状，血流动力学结果将发送到 ECG 中心实验室
- 记录 6 个月内常规随诊实验室检查结果，糖尿病患者还要包括糖化血红蛋白。如果没有这些结果则应在本次门诊采血进行常规化验检查（见 MOO）
- 采集生物标记物/遗传生物样本库的基线血样本
- 合格受试者通过 IVRS/IXRS 系统随机分配到 INV 治疗策略组或 CON 治疗策略组（这些受试者被认为已进入随机）
- 随机分配到 INV 治疗策略组的受试者需在随机后 30 天内接受心导管检查，完成最佳再血管化治疗
- 所有受试者将接受以患者为中心的运动和营养评估及咨询（PACE）
- 根据指南推荐和研究要求，所有随机的受试者开始接受最佳药物治疗（OMT）

随机分配至 INV 策略组（按研究方案分配）的受试者行心导管检查和再血管化治疗；该流程同样适用于这两个治疗策略组受试者的所有再血管化操作。

- 按研究方案分配的心导管检查和再血管化治疗（INV 治疗策略组），在随机后 30 天内完成
- 再血管化治疗遵循最佳再血管化策略（ORT）（参见 MOO）
- 行 PCI 治疗的受试者
 - 在 PCI 后 60±30 分钟行 12 导联 ECG, 胸痛时随时进行
 - 在 PCI 前和后 8-16±2 小时或出院时,以时间点在前的为采集时间,只要有可能, 抽血检测 CK-MB 和检测肌钙蛋白
 - PCI 治疗前后检测的所有生物标记物检查结果都应记录在 eCRF 中
- 行 CABG 治疗的受试者
 - CABG 术后 3 天或出院时行 12 导联 ECG, 以时间点在前的为行 12 导联 ECG 的时间; 胸痛时随时进行
 - 只要有可能, 在 CABG 术前, 和术后 18±6 小时抽血检测 CK-MB 和肌酐蛋白 (如无法检测 CKMB 则检测肌钙蛋白)
 - CABG 手术前后所有生物标记物检查结果都应记录在 eCRF 中

1.5 个月（6 周）随访门诊（随访 1）

- 医疗状况评价
- NYHA 和 CCS 分级（见 MOO）
- 检测生命体征及体重
- 依据 PACE 进行生活方式咨询
- 简要的症状/生活质量评估
- 住院情况评估
- 终点事件评估
- 在受试者的主管医生配合下, 研究团队将评估药物治疗的效果并按指南

推荐及研究要求在需要时优化药物治疗。

3 个月随访门诊（随访 2）

- 医疗状况评价
- NYHA 和 CCS 分级（见 MOO）
- 检测生命体征及体重
- 依据 PACE 进行生活方式评估和咨询
- 简要的症状/生活质量评估
- 完整的生活质量评估（ISCHEMIA-CKD 子研究不适用）
- 住院情况评估
- 如获得额外资助，抽取生物资源库血样本
- 终点事件评估
- 从受试者主管医生处获取血脂（最好为空腹检测）。如无法获取，受试者的主管医生或研究人员应安排受试者做相应检查并获取结果。记录 eGFR < 60 的受试者临床获得的肌酐值。
- 在受试者的主管医生配合下，研究团队将评估药物治疗的效果并按指南推荐及研究要求在需要时优化药物治疗。

6 个月，18 个月，30 个月随访门诊（分别为随访 3、随访 5、随访 7）

- 医疗状况评价
- NYHA 和 CCS 分级（见 MOO）
- 检测生命体征及体重（仅随访门诊时）
- 修订版的 Morisky 药物依从性调查（见 MOO）
- 依据 PACE 进行生活方式咨询
- 简要的症状/生活质量评估

- 住院情况评估
- 终点事件评估
- 从受试者主管医生处获取血脂（最好为空腹检测）。如无法获取，受试者的主管医生或研究人员应安排受试者做血脂检查并获取结果。
- 在受试者的主管医生配合下，研究团队将评估药物治疗的效果并按指南推荐及研究要求在需要时优化药物治疗。

12 个月，24 个月，36 个月随访门诊（分别为随访 4、随访 6、随访 8）

- 医疗状况评价
- NYHA 和 CCS 分级（见 MOO）
- 检测生命体征及体重
- 仅 24 个月随访门诊时行 12 导联 ECG 并发送到中心实验室，12 个月随访门诊时的 ECG（非必须）保存在各协作单位
- 修订版的 Morisky 药物依从性调查（见 MOO）
- 依据 PACE 进行生活方式评估和咨询
- 简要的症状/生活质量评估
- 完整的生活质量评估（直至 36 个月随访）（ISCHEMIA-CKD 子研究不适用）
- 住院情况评估
- 终点事件评估
- 从受试者主管医生处获取血脂（最好为空腹检测）和 HbA1c（糖尿病受试者）的检查结果。如无法获取，受试者的主管医生或研究人员应安排受试者做血脂检查并获取结果。记录 eGFR<60 的受试者临床获得的肌酐值。
- 在受试者的主管医生配合下，研究团队将评估药物治疗的效果并按指南

推荐及研究要求在需要时优化药物治疗。

随机 36 个月后的随访门诊（每 6 个月一次直至研究结束）

- 医疗状况评估
- NYHA 和 CCS 分级（见 MOO）
- 检测生命体征及体重（仅每 12 个月一次随访门诊时）
- 修订版的 Morisky 药物依从性调查
- 依据 PACE 进行生活方式评估（仅每 12 个月一次随访门诊时）
- 依据 PACE 进行生活方式咨询
- 简要的症状/生活质量评估
- 住院情况评估
- 终点事件评估
- 从受试者主管医生处获取血脂（最好为空腹检测）、肝脏转氨酶（如需要）、HbA1c（仅糖尿病受试者每 12 个月一次随访门诊时）的检查结果。如无法获取，受试者的主管医生或研究人员应安排受试者做相应血脂检查并获取结果。
- 在受试者的主管医生配合下，研究团队将评估药物治疗的效果并按指南推荐及研究要求在需要时优化药物治疗。

末次随访门诊（除常规的定期随访门诊需要完成的所有评估外，还需下述操作）

- 行 12 导联 ECG 并发送到 ECG 中心实验室
- 完整的生活质量评估（ISCHEMIA-CKD 子研究不适用）● 从受试者主管医生处获取血脂（最好为空腹检测）和 HbA1c（糖尿病受试者）的检查结果。如无法获取，受试者的主管医生或研究人员应安排受试者做相应检查并获取结果。

10. 临床事件的评审

研究的所有主要终点事件和选定的次要终点事件，将在研究界定的盲态方式下，由一个独立的临床事件评审委员会（CEC）进行审阅及评定。需要评审的终点事件包括：死亡（包括死亡原因），心肌梗死，心脏骤停复苏，因不稳定心绞痛住院，心力衰竭住院和卒中。因本研究不是盲法研究，为减少事件的确认偏倚，将采取一些策略来识别（“发现”）所有受试者的所有可疑终点。具体包括精心构建的数据采集工具以使协作单位重点关注关键的终点事件；筛查中心实验室的 ECG 数据；对协作单位研究者和协调人进行有关 CEC 流程的培训；对医生在审阅确定的终点事件的原始文件时所发现的新事件进行处理。将采取措施以使审阅者无法获知任何可以识别受试者或受试者随机治疗分组的信息。CEC 的成员无权获知受试者的治疗组别，以避免偏倚，这是本项非盲法研究的一个重要处理方法。

11. 统计学考虑和分析计划

11.1 样本量估计和统计学把握度

11.1.1 考虑因素和假设

研究的样本量选定为约 8,000 例随机受试者，是为了在合理估计主要复合终点事件发生率，CON 策略组与 INV 策略组之间的事件率差异，以及自然增长和中途退出情况的前提下，能够在对研究主要结局指标的优效假设进行检验的过程中获得较高的把握度。基于研究人群中预计的心血管疾病分布情况（中心实验室文档中记录有至少中度缺血，CCTA 文档记录为阻塞性冠心病），并且基于 COURAGE 研究及一些观察性的负荷影像注册研究中未发表的数据，CON 组的受试者在随机后 4 年时间内发生主要复合终点的比例预计为 20%（范围在 15%-25%）。除 CON 的事件率外，另一个决定样本量的主要指标是对 INV 策略获益程度的合理预计。这一决定因素受到多方面的影响，包括（i）相关研究中估计的效应大小；（ii）通过使用 CCTA 排除非阻塞性冠心病造成的预期的效应增大；（iii）CON 组受试者违背研究方案而接受导管术的潜在可能；（iv）研究人员评估的具有临床意义的最小效应差异。在仔细考虑这些因素以及其他一些因素后，就可计算出如果 INV 组在 4 年间主要复合终点发生率较 CON 组相对降低 15%（即 4 年间从 20%下降至 17%），需要多大的样本量才能得到较高的检验把握度（其他假设见表 3 脚注）。考虑到 ISCHEMIA 研究中事件率和效应差异可能在某些地方与这些假设不一样，因此也用上述参数的一些不同的合理的组合来计算需要的样本量大小。即使事实不像我们目前的假设这样乐观，最终选定的样本量也应带给研究足够的把握度。因不遵循研究方案而导致的把握度降低，也在样本量大小分析中有所反映，具体为用相对适度的治疗效果假设（20% vs.17%）来计算把握度。在研究方案依从性极好的理想情况下，很可能获得更大的治疗效应。研究的目的是检验一个假设（即 INV 策略更优），而同时另一个重要的是不论其中哪一种治疗策略更好，要在一个可接受的统计学精度范围内评估二者结局差异的大小。因此，本研究对于效应参数估计（即窄的置信区间）和检验

研究假设都具有较高的把握度。

11.1.2 检验把握度和检验精度概要

如下文表 3 和表 4 所示，如果按计划纳入约 8000 例随机受试者，当 α 为 95%，将使估计的风险比与实际风险比的相对差异不超过 1.11。假设 CON 策略组 4 年的主要复合终点累积发生率是 20%，而在 INV 策略组降低 15%（即，自 20%降低至 17%），那么在该样本量下比较两个随机治疗组间的主要复合终点的把握度将 $\geq 90\%$ 。如果仍然假设 CON 策略组的 4 年事件率是 20%，但 INV 策略组降低了 13%而不是 15%，那么把握度将 $\geq 80\%$ 。因此，即使在较为保守的效应量推测下，我们仍然有很好的把握度。最后，如果主要复合终点的 4 年累积率在 CON 策略组是 15%而不是 20%，并且在 INV 策略组减少了 15%，把握度将为 $\geq 80\%$ 。因此，即使更为保守的估计主要终点的发生率，我们仍有很好的把握度。在其他情况下的把握度和精度见下表 3 和表 4。

表 3. CON 组预计 4 年累积事件率及 INV 组 4 年累积风险降低的把握度估值 (Δ)

CON 组预计的 4 年事件率	估计的把握度		
	$\Delta=0.13$	$\Delta=0.15$	$\Delta=0.17$
事件%			
10%	48%	60%	72%
15%	67%	80%	89%
20%	82%	92%	97%
25%	92%	97%	99%
30%	97%	99%	$\geq 90\%$

注： Δ 表示 INV 组较 CON 组 4 年事件率的相对降低。假设：双侧 log-rank 检验的 $\alpha=0.05$ ；每组 4000 例受试者；平均随访 3.7 年；失访率每年 0.85%；存活时间按指数分布。

表 4. CON 组预计 4 年累积事件率及 INV 组 4 年累积风险降低的估计精度范围（误差幅度）（ Δ ）

CON 组预计的 4 年事件率	误差幅度（MOE）		
	$\Delta=0.13$	$\Delta=0.15$	$\Delta=0.17$
事件%			
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 是预计对数风险比的 95%置信区间一半宽度的反对数。假设：基于二分类治疗指标的单因素 Cox 模型和 Wald-type 置信区间。其他假设见表 3。

11.2 统计分析方案

随机分组间的所有主要治疗对比将遵循“治疗意向分析”原则进行，即受试者（和终点事件）将按随机分组进行分析，而不考虑之后的侵入性检查或治疗。统计学比较将采用双侧显著性检验。统计分析方案将在研究结束及数据分析前最终确定。

11.2.1 主要终点事件分析

2 个随机组间关于主要复合终点的统计学比较将采用“生存”分析，因此将基于从随机分组到首次发生主要复合终点中任一终点（心血管死亡或非致死性心肌梗死）的时间。Cox 比例风险模型将作为评估两个随机治疗组间结局差异的主要分析工具。鉴于受试者的异质性，为确保研究的统计学把握度，整体的比较可以对一些与预后相关的重要基线变量进行调整，这些基线调整变量需在统计分析方案中预先谨慎的确定及指明。主要终点检验的显著性水平将为 $\alpha = 0.05$ 。除 Cox 回归外，根据每个治疗组随访的时间采用 Kaplan-Meier 法估计无事件生存率，

并标明点估计的 95%置信区间。如果研究数据证实在不同治疗策略组间结局存在总体差异，我们将进一步研究是否在所有的受试者中都存在类似的治疗效果，或是接受试者的不同特征而存在差异，这些都将在统计分析计划中预先说明。

11.2.2 次要终点事件分析

评估的次要终点事件包括：（1）用西雅图心绞痛问卷（SAQ）的心绞痛发作频率量表和生活质量量表衡量生活质量；（2）心血管死亡，非致死性心肌梗死或卒中的复合终点；（3）心血管死亡，非致死性心肌梗死，心脏骤停复苏，因不稳定型心绞痛或心力衰竭住院治疗的复合终点；（4）全因死亡；（5）心血管死亡；（6）心肌梗死；（7）心脏骤停复苏；（8）因不稳定型心绞痛住院；（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，心脏骤停复苏，或因不稳定心绞痛或心力衰竭住院的复合终点；（12）卫生资源的利用，费用和费用效益比。生活质量和经济学终点分析方案见 11.2.4 及 11.2.5 节。对于其他次要终点，分析方法与主要终点类似，使用自随机分组至首次发生特定的次要终点的时间为反应变量。

在临床事件评审委员会的章程和进行非盲法分析前制定的统计分析方案中都将注明每个研究终点明确的操作性定义。对于心肌梗死，我们注明一个基本的定义（由 MI 的普遍定义⁵⁷修改而来，并用于主要和次要终点的初步分析）。其他定义（用于二次分析）将包括 MI 的普遍定义和判定大面积心肌梗死的标准。数据采集工具和判定过程将允许构建备择终点 MI 定义。

11.2.3 主要终点事件数量不足的应急计划

CON 组受试者 4 年的主要复合终点事件发生率预计为 20%，这是基于多个研究数据资源，其中包括 COURAGE 的核素亚组研究和数个负荷影像登记研究。虽然我们认为此预计率是合理保守的，但是只有在入选了大量的受试者并且进行大量研究随访后，才可以比较精确地估计主要终点事件的真实发生率。为确保研

究主要分析的把握度和有效性，需要在对研究数据进行首次开盲审阅前，事先制定一个计划，以允许延长研究随访和/或在累计事件率数据的基础上改变主要终点。在研究过程中指定的时间，将进行分析来估计总累计主要终点事件发生率并预测最终观察到的事件数。如果估计的绝对把握度（即基于合计事件发生率数据基础上，而不是分组的发生率）小于原先预计的值 90%，则考虑下列一个或多个选择：

1. 延长随访时间以获得更多的事件
2. 将发生率更高的事件更改为主要终点
 - 目前的主要终点可以成为一个次要终点
 - 新提出的主要终点应该是包括心血管死亡、心肌梗死、心脏骤停复苏、因不稳定型心绞痛或心力衰竭住院治疗的复合终点
3. 遵循一个独立顾问小组的建议

独立于 DSMB 的一个单独的顾问小组将被召集来审阅绝对把握度的估计并向 NHLBI 主任提出建议。独立顾问小组的成员无法获得不同治疗组的开盲数据或其他一些可能导致他们的建议带有偏倚的数据^{58,59}。更多细节将与 DSMB 共同确定并记录在进行首次开盲期中分析前制定的统计学分析方案中。

11.2.4 生活质量（QOL）分析

所有的生活质量比较将遵循治疗意向分析原则。对研究中的每一项生活质量的评价，将分几个阶段进行数据分析。首先，我们将按治疗意向进行简单的描述性和比较性分析。这部分分析的统计学把握度是基于 COURAGE 研究的数据估计的，显示我们应该有超过 99%的把握度在我们的 3 个主要的生活质量评价措施中来发现四分之一标准差的差异。其次，我们将检测从基线开始随着时间的推移的推

移而发生的变化并使用回归分析确定产生这些变化的主要决定因素。由于目前针对每一个指标分别进行评估而产生的多重比较问题的最佳处理方法，在统计学方面的文献中还没有共识，因此，我们提出了两种补充方法。

首先，我们将从西雅图心绞痛问卷中预先界定出心绞痛发作频率和生活质量的等级，以此作为对主要研究目的中冠心病的特定判断标准并将所有其他的比较归于次要（描述性）地位。第二，我们将采用混合模型方法学，将每一个研究评估点所有可获得的生活质量数据用于制作时间表模型（固定效应）。使用拟合模型，我们可以估计生活质量的总体差异，此外也可验证随着时间的推移没有差异这一总体假设。我们还可以评价两个生活质量干预的曲线下面积的差异（验证无差异的假设，按平均值）。此外，可以评估在研究结束时或在研究中某些时间点时生活质量的差异。最后，即使我们使用了在文化方面广泛适用的工具，为了避免仍可能存在的不同国家间的差异，我们将检验主要生活质量结局与治疗本身以及地理区域之间的相互影响。

11.2.5 卫生经济学分析

ISCHEMIA 研究的卫生经济学分析将包括两大主要部分，分别为研究中按治疗意向分析的费用对比和费用效益分析。两个治疗组之间研究中治疗费用的主要统计学比较将采用治疗意向分析原则。在初步费用的意向性治疗分析中，将不纳入美国以外其他地区入选的受试者。将使用 bootstrap 方法构造观察的费用差异的置信限。

费用效益分析将评估，相对于 CON 治疗策略组而言，INV 治疗策略组每增加一个额外寿命年所需的边际成本。在二次分析时，我们将结合效用权重来评估，相对于 CON 治疗策略组而言，INV 治疗策略组每获得一个质量调整寿命年所需的增量费用。这些分析将从社会角度进行并且会使用寿命尺度，因而估计的增量费用效益比和费用效用比可以与社会基准相比。虽然由于不能解释长期收益及费用，也没有可比的基准，而使得研究内的费用效益比/费用效用比的价值非常有

限，但我们仍会计算这些比率。将根据通胀调整费用，费用和期望寿命都将以每年降低 3% 的率计算。将绘制费用效益可接受度曲线图，来显示在一定愿意支付的阈值范围内进行干预，有多大可能是高成本效益比的。将进行广泛的敏感度分析。

11.2.6 期中分析

出于伦理的原因，将在研究过程中定期进行临床终点和关键安全性事件的期中审查。由 NHLBI 指定的一个独立的数据及安全性监察委员会将监察受试者的安全并审查研究的执行情况（见 131）。这些期中分析的主要目的是确保研究受试者的安全和评估不同治疗组研究终点数据累积情况，检验可能存在的支持某种治疗策略的差异。此外，期中监察将包括对受试者入选情况、研究方案依从性、数据收集状况的审查；评估对照组事件率是否与用于计算样本量的假设的事件率相一致以及反映研究整体进展及研究完整性的其他因素。

由于行期中分析时，一些事件的评定仍在进行中，所以期中分析将主要基于已评定的事件，其次才是基于所有最佳的可获得的事件，即已由 CEC 评定的事件（如已完成），或者如果尚未被 CEC 评定，eCRF/研究者确认已发生的事件。DSMB 将仔细审查期中分析结果和情况报告，并对此保密。期中监察的详细计划包含在独立的 DSMB 分析计划中。

期中比较中治疗策略的比较主要关注的是两个治疗策略组的全因死亡及主要复合终点（心血管死亡和心肌梗死）。分析时将采用以治疗作为协变量的 Cox 比例风险模型。将报告比较 INV 组和 CON 组的风险比估计值和 95% 置信区间。为了说明对累积数据的重复的显著性检验，将以组顺序的 Lan and DeMets⁶⁰ 方法为指南来解释这些期中分析。对每一终点界值的监查将基于一个两侧对称的“O'Brien-Fleming”型损耗函数，总体双侧显著性水平为 $\alpha = 0.05$ 。“O'Brien-Fleming”方法需要大量研究早期的临界值，但是随着研究的进行需要的临界值缓和（即减少）⁶¹。这些提议的监察界值将预期作为解释期中分析的指

南，而非作为提前终止的规则。

期中监察的另外一个关键参数是 CON 组受试者中行早期心导管检查的频率。心导管检查将按下述进行分类，（1）是否为研究方案允许的心导管检查（例如，有难治性心绞痛症状的证据）和（2）心导管检查前是否发生了非致死性的主要终点事件（即心肌梗死）。CON 组受试者中频繁出现未发生终点事件而行早期心导管检查的情况，提示研究将很难具有高的统计学把握度。此外，如果这是由于频繁地违反研究方案，那么将很难对一个没有治疗效果的结论进行解释。为了解决这些顾虑，将分析和报告 CON 组中的早期心导管检查率，重点评估在一个特定时间间隔内 CON 组受试者在发生终点事件前进行心导管检查的可能性。为了获得这个可能性，将使用计算竞争性风险的累积发生函数，评估 CON 组受试者“随机分组至心导管检查的时间”的分布⁶²。在后期分析中，受试者的随访将在末次联系日删失或在受试者发生首个主要终点事件后终止，以先发生的情况为准。

关于研究是否继续进行的判定，将不仅涉及随机治疗策略组间观察到的差异幅度及差异的统计学显著性程度,还需要仔细考虑其他的许多重要因素，具体包括精确估计参数的需要，研究的总体进展和完整性（包括上文所讨论的 CON 组心导管检查的频率），DSMB 审议期间可获得的来自其他研究的信息。如果在研究的早期达到提前终止条件，面对这样的结果还应同时考虑已知再血管化可能导致早期风险，而长期来说可带来获益。虽然我们假设 INV 策略可改善结局，但应当强调的是对主要终点的小的治疗效果对研究而言不一定就意味着是阴性结果。事实上，证实侵入性治疗并不能带来明显获益的证据对于将来的指南和临床实践都是十分重要的。然而，为获得这样的证据需要很大的样本量。如果研究在未获得全样本量前就被提前终止，那么将缺乏统计学显著性差异并且置信区间很宽，无法获得明确的结论。DSMB 在对于是否继续研究给出建议时，将把这一情况与其他考虑因素综合考虑。

12. 数据处理和记录保存

12.1 电子化数据采集（EDC）系统

进入研究随机阶段的受试者需采集完整的研究数据。ISCHEMIA 的原始数据采集系统将使用基于网页的电子化数据采集（EDC）系统，以及一个经过验证的电子记录和电子签名（ERES）兼容平台（21 CFR Part 11）。除了经济和生活质量信息，在研究任何时间采集的数据均需录入该 EDC 系统。

12.2 数据管理和质量

在数据录入过程中，任何超范围数值和丢失或不一致的关键变量均要在协作单位进行实时标记并处理。如对一个特定的变量产生质询，将在数据库中相应字段做一个标记，使系统能够追踪查询并生成待解决的质询的报告。还可能通过人工审校数据表产生质询。这些质询将被录入到数据库中，与计算机所生成的质询以同样的方式进行追踪。每隔一段时间，全部数据将从 EDC 数据库转移到 SAS 以进行统计汇总，数据描述和数据分析。在 SAS 中进行进一步的数据交叉核对，标记出不一致的结果，并通过数据质询系统合理解决。统计与数据协调中心（SDCC）将进行内部数据库质量控制检查，并在整个研究期间进行数据审核。

12.3 数据的保密和安全

计算机化的数据只能通过密码访问，集中监控系统将记录和报告所有的数据访问。DCRI 计算机网络受防火墙的保护。电子 CRF 表（eCRF）只能通过研究编号识别，以确保受试者的匿名性。所显示的数据不包含受试者身份识别信息。能够确定受试者身份的研究记录将按照法律规定保密。除非法律要求，否则不能通过姓名、个人识别号码（如社会安全号，社会保险号）、地址、电话号码，或任何其他研究记录中的直接个人识别码确定受试者身份。这些信息将由各个协作单位保存，除非对受试者进行集中的临床、生活质量和经济状况随访需要，否则

不会向协调中心披露这些信息。将告知受试者，他/她的研究医生及其研究团队会将研究相关的检查结果汇报给协调中心和 NIH。还将告知受试者，为了符合国家、省或区域/地方性法规的要求，他们的记录可能会被审查。审查者可能包括 CCC/SDCC 的监察员，IRB/ECs, NIH, 当地法律规定的其他政府监管机构或其代表。

在图像上传过程中，将由负责该研究的缺血检查传输和存储的服务商去除缺血检查的身份识别信息，但 DICOM 标题中的日期将保留。

12.4 培训

授权录入 ISCHEMIA 研究数据的所有研究协作单位和中心实验室人员，将接受有关 EDC 系统的培训。培训记录将由 EDC 的帮助台保存在 SDCC。

12.5 记录的保存

研究记录由协作单位的研究者保存至基金到期后 3 年或当地法规要求的时间，以二者中较长者为准。

12.6 经济状况和生活质量 (EQOL) 数据的管理

经济状况和生活质量研究将被完全整合到临床试验中，而且主研究知情同意书中涵盖这些内容。访视人员对研究分组保持盲性。EQOLCCs 将负责对 EQOL 数据进行数据处理、质量控制和分析。虽然 EQOL 计算机网络与临床数据库不同，不是一个严格受控的环境，但 EQOL 也遵守相同的网络安全协议，包括密码保护，限期登录和访问限制。受试者信息记录将被作为机密保留在一个单独的、安全的 SQL 服务器数据库中，而且受试者的姓名永远不会被披露。尽管访视人员必须进行受试者身份揭盲以收集 EQOL 数据，但揭盲的信息将被锁定限制访问，并且电子数据库或分析文件中均不包含直接的受试者身份识别信息。电子数

数据库有(编码的)研究标识符。受试者身份识别信息除了不与临床数据库链接外,也不会透露给申办者或第三方。在进行问卷调查前,访视人员需先打电话给受试者获取经杜克大学 IRB 审批的知情同意。仅使用编码的研究标识符(无直接的受试者身份识别信息),对所有的 EQOL 数据进行汇总分析,任何个人数据/受试者身份识别信息将永不会以任何口头或书面的形式被公布。研究相关的数据或报告中不会出现姓名或其他身份信息。

13. 安全性监察计划

13.1 数据及安全性监察委员会

NHLBI 将任命一个数据及安全性监察委员会 (DSMB) 来监察受试者安全性并审查研究的执行情况。NHLBI 将制定 DSMB 的章程, 并经 DSMB 同意, 该章程将概述委员会操作指南和研究数据期中评估程序。由 SDCC 定期按照章程中规定的计划和 DSMB 主席提出的要求, 定期发布研究报告, 报告包括主要和次要终点的期中分析; 增加的安全事件; 以及委员会要求的其他信息。每次会议后, DSMB 将就研究是否继续进行向 NHLBI 和研究负责人给出建议。获得 NHLBI 主任的批准后, 由 CCC 将 DSMB 报告的摘要和建议转发给研究者, 研究者负责递交给所在医院、地区和国家的 IRB/伦理委员会 (如适用)。DSMB 报告将是向 NIH 和 IRBs 报告安全问题的主要途径。

13.2 风险与获益

在这项研究中进行的所有操作和检查均为临床实践中常用, 安全性明确。此外, 除了 CCTA 以外, 研究中的所有操作, 都是对登记入选该研究的患者人群 (即那些 SIHD 且至少中度缺血的患者) 普遍使用的操作。CCTA 是唯一出于研究目的而进行的操作。虽然 CCTA 已经越来越多地被用于评估冠状动脉疾病的存在和严重程度, 但在该研究的检测项目中未将 CCTA 作为标准检查。通过选择达到研究认证标准的经验丰富的操作人员, 将大大减少心导管检查和再血管化治疗的风险。这些风险可被可能带来的获益校正 (减少再血管化所带来的远期事件, 已在背景部分讨论)。

风险:

CCTA 风险: 主要风险是 CCTA 扫描所致的放射量暴露增加。平均来说, 估计本项研究的总放射剂量 (一次 CCTA 扫描) 介于 4-8 mSv 之间。相比之下, 其

他医疗放射剂量的估计值包括：胸部 X 射线(0.05 mSv)；侵入性心导管检查(5-7 mSV)； PCI (10-16 mSv)；核素负荷试验(12-30 mSv)。一个生活在海平面的人，一年接受的自然辐射量约为 3 mSV，所以预计 CCTA 引起的放射剂量大约是该放射量的 1-3 倍。

其他已知的 CCTA 风险包括过敏。已知造影剂过敏的受试者将提前给药预防，既往出现过造影剂严重过敏反应的受试者不能入选本研究。如上所述，eGFR 为 <60ml/min 的受试者不进行 CCTA，以尽量减少研究中该操作引起的风险，例外情况可见 4.1、5.5 章和 MOO。在进行 CCTA 期间常用的 β 受体阻滞剂，可能会引起心动过缓，低血压或支气管痉挛，硝酸甘油可降低血压，并可能引起头痛。在整个过程中，将监测受试者是否出现这些情况，必要时进行治疗。

目前认为，CCTA 作为一种 3-D 的成像模式，不能完全和 2-D 的有创性血管造影结果匹配，可能更精确定位血管节段的狭窄。因此当有创性血管造影提示左主干狭窄 >50%，CCTA 很少会被解读为无显著的左主干狭窄。

所有绝经前女性，在接受 CCTA 之前或被随机分至两个治疗组的任一组之前，必须有妊娠试验阴性的存档证明。

心导管检查/PCI/CABG 风险：这些操作中的每一项对于符合本研究入选标准的患者来说，都是在临床实践中常用的操作。这些操作的主要风险包括死亡，心肌梗死和卒中。心导管检查和 PCI 的其他风险，包括严重造影剂反应如过敏反应，急诊 CABG，出血，需要输血，造影剂肾病和血管穿刺部位并发症，包括假性动脉瘤，动静脉瘘管，腹膜后出血或感染。CABG 的其他风险包括因出血重返手术室再次手术，需要输血，感染，长期插管，纵隔炎和心房颤动。这些操作的风险发生的可能性因患者的风险状况不同而有所不同。

风险降低措施：

研究流程设计为通过精心挑选参加本项研究的受试者来管理，使风险最小化。研究过程中将取多个时间点检查受试者的健康状况，密切监测受试者。此外，一个独立的数据及安全性监察委员会（DSMB）将在整个研究过程中监测受试者的安全（见 13.1 章）。

获益：

ISCHEMIA 的研究结果应可提供有助于 SIHD 患者管理的以研究数据为基础的证据。

参加这项研究，可能通过接受已被证实能改善患者预后的药物治疗和生活方式辅导，以及参加额外的受试者健康状况随访组而获益。如果研究提供，受试者还可能获得免费的药物和支架。在本项研究中获得的知识有望在将来使患有类似疾病的其他患者获益。

13.3 安全性监察的目标和原理

ISCHEMIA 研究的主要安全性监察目标是描述两种随机管理策略的风险状况，并对研究受试者的非预期风险进行监测。本研究中使用/进行的所有药物和操作都是针对临床适应症常规使用/进行的，是标准治疗的一部分，安全性明确。由于在这项疗效对比研究中，不涉及器械、药物、诊断试验或治疗性干预的研究，所以主要按照通用法规（45 CFR 第 46 部分，A 分部分），以及 ICH 指南，IRBs 和地方性法规进行报告。

13.4 研究者报告不良事件

用于受试者安全性监测的数据将作为所需研究数据的一部分，在 EDC 数据库中采集。没有其他研究特定的报告要求。协作单位研究者应按照其所在机构的常规临床实践，向监管机构报告与标准治疗用药和器械相关的严重、非预期事件。

13.5 需要监察的事件

ISCHEMIA 研究中的安全监察，将关注下列各类临床事件的事件发生率的评估：

1. 心血管检查（例如 CT 冠状动脉造影，心导管检查）和治疗性操作（例如 PCI, CABG）的并发症。
2. 在同意参加研究之后，随机分组之前的时间段内发生的事件。
3. 研究终点。

1. 心血管检查和治疗性操作的并发症

本研究中使用的所有药物、诊断性检查和治疗性操作，早已得到了广泛的评估，其安全性已被证实，风险和获益明确，且在临床实践中常规应用。下列事件如发生在操作后 72 小时内，将被认为是该操作的并发症。除了死亡和 MI，在 EDC 中采集到的一些与特定检查和操作相关的安全性事件包括：

CT 冠状动脉造影：

1. 严重造影剂反应，如过敏性反应
2. 血流动力学不稳定，包括为了 CCTA 扫描图像采集而给予的 β 受体阻滞剂或硝酸盐引起的症状性心动过缓或低血压
3. 为了 CCTA 扫描而给予的 β 受体阻滞剂引起的急性支气管痉挛
4. 造影剂肾病/透析
5. 放射剂量暴露

此外，如心导管检查发现显著的左主干狭窄 (>50%)，而在 CT 冠脉造影中未报告，应进行监查，并报告给 DSMB。CCTA 中的偶然发现将根据 MOO 中规定的列表报告给协作单位，受试者可能因特定的偶然发现（如，主动脉瘤或可疑肿瘤）被排除研究。

心导管检查和 PCI：

1. 严重造影剂反应，如过敏性反应

2. 围手术期卒中
3. 急诊 CABG
4. 造影剂肾病/透析
5. 血管穿刺部位并发症，包括假性动脉瘤，动静脉瘘，腹膜后出血。

CABG:

1. 因出血重返手术室再次手术
2. 长期插管
3. 纵隔炎
4. 心房颤动

2. 在同意参加研究后至随机分组前的时间段内发生的事件

一般情况下，在参加研究时，不知道受试者是否可进入随机，需要进行额外的筛选过程（例如妊娠试验和盲性的 CCTA）后才能确认。因此，受试者可能需要等待几天才能进入随机。在随机前的这段时间内，将监测临床事件（例如死亡，心肌梗死）的发生率，并报告给 DSMB。

3. 研究终点事件

在研究期间，出于保护受试者安全的目的，会对选定的研究终点（例如全因死亡率）定期进行监测。DSMB 将在保密的前提下审阅两个治疗组各自的事件发生率。DSMB 将依据分析结果给出关于停止或继续研究或修改研究方案的建议（见第 11.2.6 节）。

14. 伦理学问题

14.1 法规和伦理依从性

这项临床研究的设计、执行以及报告均遵循国际协调会议（ICH）关于临床试验质量管理规范的三方协调指南，适用的地方性法规（包括欧盟 2001/20/EC 指令，美国联邦法规第 45 条和日本厚生劳动省），和“赫尔辛基宣言”中规定的伦理原则。

14.2 知情同意过程

研究者必须确保清楚且充分告知受试者他们自愿参加的这个临床研究的目的，潜在风险，以及其他有关的关键问题。在受试者参加临床研究前，必须获取每位受试者本人（当本人无法签署时，可获取其可接受的合法代表）自愿签署的书面知情同意，该知情同意包括研究 CCTA 的知情同意。研究受试者的权利，安全和健康是最重要的考虑因素，应该超过对科学和社会利益的考虑。孕龄妇女将被告知如果在研究期间发生妊娠，对胎儿可能有未知的风险，将接触放射线（例如 CCTA，放射性也可能来自心导管检查和再血管化治疗，如果被随机分至 INV 策略组），如要参加这项研究，她们在研究期间必须遵守避孕要求。如果对拟入选受试者不能可靠地服从研究程序和/或随访有任何疑问，则不应让这些受试者进入研究。

14.3 研究者和 IRB/IEC/REB 的职责

各协作单位合理的科学研究与伦理审查委员会/独立的伦理委员会/研究伦理委员会（IRB / IEC/REB），将审查和批准研究方案和拟定的知情同意书（包括主知情同意书和遗传学检测知情同意书）。协作单位启动之前，必须提供一份表明研究方案和知情同意书已被 IRB / IEC/REB 批准的声明，声明上要有签名并注明日期。根据当地法规要求，某些区域的筛选调查时可能还需要一份单独的 IRB

/ IEC/REB 认可的放弃知情的声明。在研究开始之前，协作单位的主要研究者必须在方案的签字页上签名以确认他/她同意按照这些文件和方案中所有操作指南和程序执行这项研究，并允许监查员、稽查员、临床质量保证代表，CCC 以及 IRBs/IECs/REBs 的指定代理人，监管部门（根据需求）察看所有相关数据和记录。研究者必须同意履行相应职责，以避免偏离试验方案。

14.4 研究方案的修订

研究方案的任何更改或增补只能写成书面的方案修正案，必须获得 CCC、卫生主管部门（如果需要），和 IRB/IEC/REB 的批准。只有因受试者安全性必须进行的修订才可以在 IRB/IEC/REB 批准之前修改。尽快将方案偏离或更改的修订内容及其理由，（如果适用）方案修正案的草案提交给：（a）IRB/IEC/REB 进行审查和批准/获得支持意见；（b）申办者和 NIH/NHLBI，达成一致意见；如有需要还应提交给（c）监管部门。尽管正式的方案修正案需要获得批准，但研究者为保证入选本研究的所有受试者的安全，应在必要时立即采取行动，即使这一行动是违背研究方案的。在这种情况下，所采取的行动应告知 CCC，并应通知协作单位的 IRB/IEC/REB。

14.5 提前终止研究

CCC 和 NHLBI 保留随时终止这项研究、研究协作单位或研究者参加研究的权利。CCC 将监测研究的进展。如果发现有对研究人群构成不可预料风险的安全性担忧，必要时可能会暂停或提前终止研究。如果这项研究被提前终止，CCC 将向协作单位主要研究者提供一份书面声明，以便各协作单位主要研究者通知各自的 IRBs/IECs/REBs 和研究受试者。CCC 还将通知相关的主管部门。如果有证据表明研究者未能坚持执行恰当的临床标准或未能遵守研究方案，CCC 可能终止该协作单位的入选工作，或不再允许该研究者或协作单位参加本研究。暂停或终止研究或研究协作单位/研究者参加研究的通知将被发送给研究者和 IRBs/IECs/REBs。

15. 研究组织结构

ISCHEMIA 是由美国国立心肺血液研究所 (NHLBI) 申办的。临床协调中心 (CCC)、研究主席、研究联合主席负责研究的整体运行, 包括对参与国家协作单位的管理和协作单位的监查、分析和报告。统计与数据协调中心 (SDCC) 负责对合格受试者进行治疗分组, 对临床协作单位、中心实验室和协调中心采集的数据进行接收和处理, 质量控制, 并进行统计分析并报告。缺血影像协调中心 (ICC) 将组织和监管负荷影像中心实验室, 协调并运行针对协作单位的培训系统, 并监查协作单位负荷显像操作。经济与生活质量协调中心 (EQOLCC) 负责这项研究的经济与生活质量和成本效益比的分析。计算机断层扫描冠状动脉血管造影中心实验室 (CCTA CL) 将解读所有 CCTA 扫描图像并提供技术支持。血管造影中心实验室 (ACL) 将描述接受冠脉造影受试者的冠状动脉解剖和接受 PCI 手术受试者的操作结果。NHLBI 的成员将参与这项研究的领导。关于这些中心实验室和协调中心的详情参见 MOO。

各委员会的详情、主要职责以及成员参见 MOO。委员会包括领导委员会、执行委员会和指导委员会、最佳药物治疗和最佳再血管化委员会、妇女和少数民族群的招募委员会、生物样本库委员会、生物统计委员会、辅助研究委员会、以及出版物委员会。

16. 数据访问和共享

出版委员会将授权使用研究数据和生物样本（联合生物样本库委员会）。研究者必须提交提案申请批准其使用 ISCHEMIA 研究数据/样本。ISCHEMIA 研究将参加 NHLBI 的中心数据和样本库。

对数据的所有访问将遵循 NHLBI 《有限访问数据政策》（www.nhlbi.nih.gov/resources/deca/policy_new.htm），NIH《数据共享政策》（<http://grants.nih.gov/grants/gwas/index.htm>），和 NIH 支持或进行的全基因组关联研究（GWAS）所得的数据共享政策（<http://grants.nih.gov/grants/gwas/index.htm>）中所述的有关文档、内容、存储和时间的准则。

17. 出版物政策：概述

研究结果的初步报告和补充报告将发表在同行评审期刊上。包含从 ISCHEMIA 研究的受试者获得的数据的报告和出版物提案必须提交给出版物委员会审查。研究的写作委员会将授权撰写初步出版物。没有出版委员会的事先批准，不允许协作单位报告或发表试验进行期间获得的数据。ISCHEMIA 相关出版物的文章作者将由出版委员会根据对研究和相关分析的贡献确定。完整的出版物政策参见 MOO。

18. ISCHEMIA-CKD 子研究

ISCHEMIA-CKD 子研究将额外入选 1000 名严重 CKD（定义为估算肾小球滤过率[eGFR]<30 或透析）同时合并中到重度缺血的患者，随机至侵入性（INV）治疗策略或保守（CON）治疗策略组。研究在心导管术前随机的设计是有益的，因为仅 50%的受试者（入选至 INV 组）接受造影剂暴露，并且此研究将成为合并 SIHD 的严重 CKD 患者中最大的治疗策略研究。

18.1 背景

在严重 CKD 的患者中，心血管病是主要死因，^{67,68} 年龄校正心血管死亡率较一般人群高 15-30 倍。^{69,70} 在严重 CKD 的患者中预计 4 年死亡率 >50%⁷¹⁻⁷⁵ 较一般肿瘤，心衰，卒中或心梗人群还高。⁷⁶ 严重 CKD 患者中死亡的可能性较进展到终末期肾病（ESRD）可能性高 5-10 倍。⁷⁷ 尽管如此，约 80%的当代冠状动脉疾病（CAD）临床试验除外了严重 CKD 的患者。⁷⁸ 因此大部分旨在减少严重 CKD 心血管事件的治疗是从那些没有 CKD 的人群中推测的。患有严重 CKD 和心血管病的受试者因更少的使用他汀和再血管化治疗而导致治疗不足，并且对于这些患者的最佳治疗策略并不明确。在 SIHD 患者中，严重 CKD 的受试者在当前比较再血管化和药物治疗的临床试验中不具有显著的代表性，如 2 型糖尿病患者旁路血管成形术血运重建（BARI 2D）研究²⁴ 或血运重建和强化药物治疗临床结果评价（COURAGE）研究，⁷⁹ 使得对于再血管+药物治疗对比初始单纯药物治疗的有效性在这一人群中很难评价。

对于严重 CKD 患者，分配至侵入性治疗组有更高的并发症风险，尤其是造影剂诱发急性肾损伤（AKI），^{80,81} 透析，大出血和短期死亡的风险。然而，在文献中有关并发症发生率（<1% 至 >30%），有效的治疗（盐水水化，乙酰半胱氨酸，或碳酸氢钠）和造影剂诱发 AKI 的预后（<0.5% 至 >5%需要透析）均存在争议。⁸²⁻⁸⁵ 此外，虽然造影剂诱发 AKI 与短期死亡率增加相关，但在这些研究中的残余混杂因素使得进一步解读很困难。并且，这些短期增加的风险是否

被长期的获益抵消尚不明确。在 CKD 人群中有限的观察性研究提示，即便短期风险增加，再血管化较单纯药物治疗在长期生存率上仍存在获益。⁸⁶⁻⁸⁹ 然而，在这些临床试验中药物治疗并没有最优化，很少使用药物洗脱支架，并且在观察性研究中无疑存在固有的选择和确认的偏倚。上述情况导致对于这类患者的管理的临床倾向性，再血管化使用率仅 10-45%。^{86, 88, 89} ISCHEMIA-CKD 的结果将对于指南，卫生政策和临床实践具有深远的意义。

18.2 目的

CKD 子研究的主要目的是确定对于严重 CKD 患者，相比 CON 治疗策略，采用 INV 治疗策略是否可降低死亡或非致死性心肌梗死的发生率。

次要目的是为了确定 INV 策略在改善心绞痛控制情况和疾病相关生活质量方面是否比 CON 策略更有效。其中心绞痛控制情况使用西雅图心绞痛问卷(SAQ)中的心绞痛发作频率量表进行评估，疾病相关生活质量使用 SAQ 中的生活质量量表进行评估。

其他次要目的包括比较两个随机治疗策略组的心血管性死亡、非致死性心肌梗死、心脏骤停后复苏、因不稳定性心绞痛或心衰住院的复合终点的发生率；心血管原因的死亡或非致死性心肌梗死的复合终点的发生率；复合终点中各独立事件的作用；全因死亡；卒中；比较医疗卫生资源利用，费用和费用效益比。

18.3 研究设计

CKD 子研究的设计与主研究中 eGFR³⁰⁻⁵⁹ 的患者相同，要求缺血检查证实为至少中度缺血，且无需行 CCTA 检查。通过缺血评估后，符合 ISCHEMIA 研究入选标准同时合并严重 CKD 患者，将被随机分配到 INV 策略组或 CON 策略组。研究流程（见第 5 章）和管理策略与主研究相同（见第 6 章）。造影剂的使用最小化及减小造影剂诱发 AKI 的发生风险的策略已经在操作手册（MOO）进行描

述。研究随访与评估与主研究相同（见第 9 章）。研究过程中，主要研究与 CKD 子研究的相同和不同之处已经在操作手册（MOO）进行描述。

18.4 统计学考虑和把握度

如下文表 5 和表 6 所示，对于 CKD 子研究的受试者，如果按计划纳入约 1000 例随机受试者，将有 95% 的把握度使估计的风险比与实际风险比的差异不超过 1.19。假设 CON 策略组 4 年的主要复合终点累积事件发生率是 60%，而在 INV 策略组的发生率相对下降 15-19%，那么在该样本量下比较两个随机治疗组间的主要复合终点的把握度将 $\geq 80-95\%$ 。在其他情况下的把握度和精度见下表 5 和表 6。

表 5. CON 组预计 4 年累积事件率及 INV 组 4 年累积风险降低的把握度估值(Δ)

CON 组预计的 4 年事件率	估计的把握度		
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 组较 CON 组 4 年事件率的相对降低。假设：双侧 log-rank 检验的 $\alpha=0.05$ ；每组 500 例受试者；平均随访 3.7 年；失访率每年 1%；存活时间按指数分布。

表 6. CON 组预计累积事件率及 INV 组累积风险降低的估计精度范围(误差幅度) (Δ)

CON 组预计的 4 年事件率	误差幅度 (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 是预计对数风险比的 95%置信区间一半宽度的反对数。假设：基于二分类治疗指标的单因素 Cox 模型和 Wald-type95%置信区间。

其他方面统计学考虑包括主要研究终点事件不足的应急计划，QOL 分析和经济学评估在第 11.2 章进行详细描述。

18.5 安全性监察计划

18.5.1 数据和安全性监察委员会

如第 13 章所述，NHIBI 将任命一个数据和安全监察委员会（DSMB）来监察受试者的安全性和试验的执行情况。主研究的 DSMB 将增加一名肾脏专家承担 CKD 子研究的 DSMB 工作。DSMB 章程规定，该委员会的执行指南以及对于研究数据的期中评价的操作流程将由 NHLBI 制定并获得 DSMB 通过。。在每一次会议后，DSMB 将向 NHIBI 和研究组织者就研究是否继续进行给出建议。DSMB 报告是向 NIH 和 IRBs 报告安全性的主要途径。

18.5.2 风险和获益

研究中所有的操作和检测均常规用于临床实践，安全性明确。第 13.2 章对风险和获益有更详细的描述。与 CKD 人群相关的风险和获益详述如下：

风险：

心导管检查/PCI/CABG 的风险：这些操作的每一项在临床实践中均适用于满足 CKD 研究入选标准的患者。这些操作的主要风险包括死亡，心肌梗死和脑卒中。心导管检查和 PCI 的其他风险还包括严重的造影剂反应如过敏，急诊 CABG，出血，需要输血，造影剂诱发 AKI，AKI 需要透析，以及血管穿刺部位的并发症，包括假性动脉瘤，动静脉瘘，腹膜后出血或感染。CABG 的其他风险包括因出血二次上台，需要输血，感染，气管插管时间延长，纵膈炎，AKI，AKI 需要透析和房颤。这些操作的出现的可能性因患者的本身的风险而不同，一般 CKD 人群比无 CKD 的人群的风险要高。

降低风险的措施：

选择满足研究中资质要求的有经验的术者将会降低导管检查和血运重建的风险。MOO 也已提出减少对比剂的用量以降低造影剂诱发 AKI。这些被证明有潜在的获益（就像在背景部分讨论的，血运重建可降低长期的事件率）。而且，肾脏专家也会参与患者的处理。

研究操作也会通过设计谨慎挑选参加试验的受试者来处理和减少风险。受试者会在试验中的多个时间点接受密切监测来检查他们的健康状况。此外，一个独立的 DSMB 会在研究过程中监测受试者的安全性（见 13.1 章）。

获益：

ISCHEMIA-CKD 研究结果将为合并 SIHD 的 CKD 受试者提供基于数据的有利证据以支持其治疗决策。希望这些证据将来可为其他有相似病情的患者带来获益。

18.5.3 研究者对不良事件的报告

作为研究所需数据的一部分，监测受试者安全性的数据将被采集到 EDC 数据库中。没有额外的针对研究的报告要求。协作单位研究者应遵循所在机构临床实践常规向监管机构报告与标准的药物或器械治疗相关的严重、非预期的事件。

18.5.4 事件的监查

对 CKD 子研究的安全性监测与 ISCHEMIA 主研究类似，将关注下述临床事件类型的估测事件率：

- 1、心血管检查（如心导管检查）和治疗性操作（如 PCI，CABG）的并发症。
- 2、发生在签署知情同意后、随机前这一时间段的事件。
- 3、研究终点。

事件监测的详细信息在第 13.5 章中阐述。在所监测的事件中，对 CKD 子研究有特殊关注意义的事件描述如下。

心血管治疗性操作相关并发症

所有研究中将要应用的心血管治疗性操作以往已进行过广泛的评估，有明确的安全性边界，风险和获益清楚，并且应用于临床实践。在操作后 72 小时内发生的下列事件将考虑为操作相关并发症。一些与特殊检查和操作相关的安全性事件已记录到 EDC 系统中。除了死亡和 MI 外，还包括：

心导管检查和 PCI 相关：

- 1、严重的造影剂反应如过敏反应
- 2、围手术期脑卒中
- 3、紧急 CABG
- 4、急性肾损伤（AKI）
- 5、AKI 需要透析治疗
- 6、血管穿刺部位并发症，包括假性动脉瘤，动静脉瘘，腹膜后出血

CABG 相关：

- 1、因出血二次上台
- 2、气管插管时间延长
- 3、纵膈炎
- 4、房颤

5、AKI 需要透析治疗

此外，在心导管检查时发现显著的左主干狭窄（ $\geq 50\%$ ）将进行监测并报告给 DSMB。

18.6 临床事件的评审（见第 10 章）

18.7 数据处理和记录保存（见第 12 章）

18.8 伦理问题（见第 14 章）

18.9 研究组织机构（见第 15 章）

18.10 数据访问和分享（见第 16 章）

18.11 出版物政策（见第 17 章）

19. 参考文献

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, Jurkowitz 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

缺血检查合格标准

每项检查模式的专门标准都是基于指示可诱导缺血相关心血管事件风险与本研究选择的目标一致的数据建立并完善的。为反映相似的心血管死亡或心梗风险，各项检查模式的标准具有可比性¹。

表：各缺血检查方法至少中度缺血标准²

检查模式	诊断标准
采用SPECT或PET的核素灌注显像 ³	≥10%缺血心肌
ECHO ³	≥3/16段存在负荷引起的重度运动功能减退或不运动
CMR ³	灌注：≥12%缺血心肌和/或 室壁运动：≥3/16段存在负荷引起的重度运动功能减退或运动不运动
非影像运动试验 (1-4项需全部符合)	<ol style="list-style-type: none"> 1. 典型心绞痛临床病史或在运动试验时诱发典型心绞痛 2. 不存在静息状态时ST段压低≥1.0mm，或致使运动ECG不可判读的混杂情况（LBBB，左室肥大合并早复极，起搏心律等。） 3. 与基线心电图相比，出现额外的运动诱发的2个导联水平或下斜型ST段压低≥1.5mm，或任一导联≥2.0mm；非梗死区ST段抬高≥1mm。J点和ST段80毫秒位置需同时达到标准。如HR>130/min，不可定位ST段80毫秒位置时，可用60毫秒位置。 4. 以下任一项： <ol style="list-style-type: none"> a) 标准Bruce方案峰负荷未超过完成阶段2或非Bruce方案峰负荷小于7个运动当量，或 b) <75%最大预测心率时即达ST段标准。

SPECT = 单光子发射计算机断层成像，PET = 正电子发射断层显像；ECHO = 超声心动图；CMR = 心脏磁共振

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. 根据eGFR和缺血检查的类型，可能需要额外的确认阻塞性冠状动脉疾病的标准。见5.5章。
3. 附加的发现可能包括在中心实验室根据影像确认严重缺血的决定中（见MOO）

注意排除标准：由主管医生判断可能具有显著无保护左主干狭窄的患者将被排除（见4.3.1章）

21. 附件 B CIAO-ISCHEMIA 子研究

(不涉及中国, 略)

药物治疗与侵入性治疗疗效对比的国际性研究
International Study of Comparative Health Effectiveness
with Medical and Invasive Approaches

研究方案更正备忘录 #1

2014年2月4日

为

ISCHEMIA研究方案 V2.0_2014年1月6日

更正说明：本备忘录的目的是对研究方案附件A的一处脚注进行管理性校正。该修订不会对受试者安全性、风险获益比，及研究知情同意书有任何影响。

在方案附件A中，脚注2的参考“见5.5章”不正确。

表：各缺血检查方法至少中度缺血标准²

2. 根据eGFR和缺血检查的类型，可能需要额外的确认阻塞性冠状动脉疾病的标准。见5.5章。

本更正备忘录将该脚注参考改为MOO（研究操作手册），如下：

2. 根据eGFR和缺血检查的类型，可能需要额外的确认阻塞性冠状动脉疾病的标准。见MOO。