



Протокол исследования **ISCHEMIA** Международное исследование по сравнению эффективности консервативной терапии и инвазивных вмешательств в лечении ИБС

Спонсор:	Национальный институт патологии сердца, легких и крови (NHLBI)
Руководитель исследования:	Джудит С. Хокман (Judith S. Hochman, MD)
Соруководитель исследования	Дэвид Дж. Марон (David J. Maron, MD)
<u>Клинический координационный центр</u>	Клинический центр исследований заболеваний сердечно-сосудистой системы Школа медицины Нью-Йоркского университета
<u>Координационный центр по статистическому анализу и управлению данными</u>	Клинический исследовательский институт Дьюка
<u>Версия протокола от:</u>	<u>18 января 2012 г.</u>

ВЕРСИЯ ПРОТОКОЛА И ОПИСАНИЕ ПОПРАВOK

Номер версии / Поправка	Дата одобрения

Страница подписей протокола

Подпись на этой странице означает утверждение этого протокола и сопутствующих документов и обеспечивает необходимые гарантии того, что это исследование будет проводиться в соответствии со всеми положениями протокола, включая все положения о конфиденциальности, и в соответствии с требованиями местного законодательства, местными нормативными требованиями и соответствующими нормативами и руководствами МКГ.

Версия протокола от: 18 января 2012 г.

Подпись главного исследователя Дата

Фамилия главного исследователя печатными буквами

Название учреждения

Местонахождение учреждения (город, страна)

КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ О КЛИНИЧЕСКОМ ИССЛЕДОВАНИИ

Название	Международное исследование по сравнению эффективности консервативной терапии и инвазивных вмешательств в лечении пациентов с ИБС
Цели исследования	<p><u>Основная цель</u> исследования ISCHEMIA — определить, позволит ли стратегия инвазивного лечения (СИЛ) (выполнение стандартной ранней катетеризации с обеспечением оптимальной реваскуляризации в дополнении к оптимальной консервативной терапии) снизить частоту случаев смерти от сердечно-сосудистых заболеваний и случаев нелетального инфаркта миокарда (комбинированного показателя) у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС) с умеренной или более выраженной ишемией по данным ДЛИ с нагрузкой по сравнению со стратегией консервативного лечения (СКЛ) (применение только оптимальной консервативной терапии с возможностью проведения катетеризации сердца только при симптомах рефрактерной стенокардии, остром коронарном синдроме, острой сердечной недостаточности на фоне ИБС или остановке сердца с успешной реанимацией).</p> <p><u>Дополнительные цели</u> — оценить, позволяет ли СИЛ по сравнению со СКЛ обеспечить лучший контроль стенокардии при оценке по шкале частоты приступов стенокардии Сизтлского опросника по стенокардии (SAQ) и более выраженное повышение качества жизни, связанного с заболеванием, при оценке по шкале качества жизни опросника SAQ.</p> <p>К другим дополнительным целям относится сравнение частоты достижения комбинированного показателя, учитывающего случаи смерти от сердечно-сосудистых заболеваний, случаи нелетального инфаркта миокарда, инсульта, остановки сердца с успешной реанимацией и госпитализации по поводу нестабильной стенокардии или сердечной недостаточности, частоты отдельных событий, входящих в этот показатель, использования ресурсов здравоохранения, затрат и эффективности затрат при применении двух выбранных стратегий лечения.</p>
Дизайн исследования	Исследование ISCHEMIA — международное исследование по сравнению эффективности применения разных стратегий лечения. Набор пациентов будет проводиться после выполненного по клиническим показаниям диагностического лучевого исследования с нагрузкой. Пациенты будут рандомизированы в группы СИЛ и СКЛ в соотношении 1:1.
Количество участников исследования	Примерно 8000 рандомизированных участников

Место проведения исследования	Международное исследование: около 500 центров в разных странах мира
Критерии включения	<ul style="list-style-type: none"> • Умеренная или более выраженная ишемия по результатам изотопного исследования перфузии с нагрузкой ($\geq 10\%$ ишемизированного миокарда), изучения движения стенок сердца с помощью ЭхоКГ или магнитно-резонансной томографии сердца ($\geq 3/16$ сегментов с тяжелой гипокинезией или акинезией, вызванной нагрузкой) или результатам изучения перфузии по данным магнитно-резонансной томографии сердца ($\geq 12\%$ ишемизированного миокарда). • Готовность участника соблюдать все требования протокола, в том числе выполнять назначения, входящие в стратегию консервативной терапии, и визиты периода последующего наблюдения. • Готовность участника предоставить информированное согласие в письменной форме. • Возраст не менее 21 года.
Критерии невключения	<ul style="list-style-type: none"> • ФВЛЖ $< 35\%$ • Стеноз «незащищенного» ствола левой коронарной артерии $\geq 50\%$ по данным предыдущей компьютерной томографии-ангиографии коронарных артерий (КТА-КА) или катетеризации сосудов сердца (если она проводилась). • «Необструктивная» ИБС (стеноз во всех крупных эпикардальных коронарных сосудах $< 50\%$) по данным предыдущей КТА-КА или катетеризации, проведенной в течение 12 месяцев до скрининга. • Наличие анатомических особенностей коронарных артерий, не позволяющих выполнить БА или АКШ (по данным анамнеза). • Неприемлемый уровень стенокардии несмотря на максимально возможное лекарственное лечение • Большая неудовлетворенность медикаментозным лечением стенокардии • В анамнезе пациента указания на несоблюдение рекомендаций по лекарственной терапии • Острый коронарный синдром в течение предшествующих 2 месяцев. • Проведение БА или АКШ в течение предшествующих 12 месяцев. • Инсульт в течение предшествующих 6 месяцев или

	<p>внутричерепное кровоизлияние в любое время.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Желудочковая тахикардия, для купирования которой требуется применение лекарственных препаратов, или стойкая желудочковая тахикардия с соответствующей симптоматикой в анамнезе. • Сердечная недостаточность III-IV класса по классификации NYHA на момент отбора или госпитализация по поводу прогрессирования хронической сердечной недостаточности в течение предшествующих 6 месяцев. • Дилатационная или гипертрофическая кардиомиопатия не ишемического генеза. • Заболевания почек в терминальной стадии с проведением диализа или расчетная скорость клубочковой фильтрации (pСКФ) < 30 мл/мин. • Тяжелое поражение клапанов сердца или заболевание клапанов, возможно, требующее хирургического вмешательства в течение 5 лет. • Аллергия на рентгенконтрастные средства при невозможности проведения адекватной премедикации или любые анафилактические реакции на рентгенконтрастные средства в анамнезе. • Запланированная крупная хирургическая операция, требующая прерывания двухкомпонентной антитромбоцитарной терапии. • Ожидаемая продолжительность жизни менее 5 лет в связи с наличием другой патологии, помимо сердечно-сосудистого заболевания. • Беременность (диагностированная беременность, диагноз беременности должен быть подтвержден до КТА-КА и (или) рандомизации в соответствующих случаях). • Величина pСКФ 30–59 мл/мин у пациентов, которые, по мнению врача, могут иметь выраженный стеноз «незащищенного» ствола левой коронарной артерии. • Участие в конкурирующем исследовании по изучению неодобренного лекарственного препарата или устройства, предназначенного для лечения патологии сердца. • Неспособность выполнения требований протокола исследования. • Превышение предельных значений массы или размеров тела, определенных в исследовательском центре для проведения КТА-КА или катетеризации сердца.
Основная конечная	Время до наступления смерти от сердечно-сосудистого заболевания или развития нелетального инфаркта миокарда

точка	
Дополнительные конечные точки	<ul style="list-style-type: none"> • Степень контроля стенокардии при оценке по шкале частоты приступов стенокардии опросника SAQ. • Качество жизни, связанное с заболеванием, при оценке по шкале качества жизни опросника SAQ. • Комбинированный показатель, учитывающий случаи смерти от сердечно-сосудистых заболеваний, случаи нелетального инфаркта миокарда и инсульта. • Комбинированный показатель, учитывающий случаи смерти от сердечно-сосудистых заболеваний, случаи нелетального инфаркта миокарда, остановки сердца с успешной реанимацией и госпитализации по поводу нестабильной стенокардии или сердечной недостаточности. • Все случаи смерти, независимо от причины. • Случаи смерть от сердечно-сосудистых заболеваний. • Случаи нелетального ИМ. • Случаи остановки сердца с успешной реанимацией. • Случаи госпитализация по поводу нестабильной стенокардии. • Случаи госпитализация по поводу сердечной недостаточности. • Случаи инсульта • Комбинированный показатель, учитывающий случаи смерти от сердечно-сосудистых заболеваний, случаи нелетального инфаркта миокарда, инсульта, остановки сердца с успешной реанимацией и госпитализации по поводу нестабильной стенокардии или сердечной недостаточности. • Использование ресурсов здравоохранения, затраты и эффективность затрат.
График оценок	Скрининг до определения соответствия критериям отбора, визит КТА-КА, рандомизация, визиты через 1,5; 3; 6; 12 месяцев, а затем каждые 12 месяцев.
Продолжительность исследования	Набор пациентов будет проводиться в течение примерно 4 лет. Планируемая продолжительность периода последующего наблюдения составит минимум 18–24 месяцев (в среднем 4 года).
Комитет по оценке клинических событий	Комитет по оценке клинических событий будет в слепом режиме оценивать следующие события: смерть (и ее причина), инфаркт миокарда, остановка сердца с успешной реанимацией, госпитализация по поводу нестабильной стенокардии,

	госпитализация по поводу сердечной недостаточности, инсульт и транзиторная ишемическая атака.
Комитет по мониторингу данных и безопасности	Независимый комитет по мониторингу данных и безопасности будет предоставлять рекомендации NHLBI и руководителям исследования по вопросам безопасности и общим вопросам проведения исследования.
Статистический анализ	Ожидается, что объем выборки в 8000 рандомизированных участников обеспечит 90%-ю мощность для определения 15%-го относительного частоты событий, относящихся к комбинированной основной конечной точке, в группе СИЛ по сравнению с группой СКЛ.

СОДЕРЖАНИЕ

1. СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И ОПРЕДЕЛЕНИЙ	12
2. ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ И ОБОСНОВАНИЕ	16
3. ГИПОТЕЗА	19
4. ЦЕЛИ ИССЛЕДОВАНИЯ	20
5. ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ	21
5.1 Схема исследования.....	21
5.2 Популяция исследования.....	24
5.3 Критерии включения и невключения	24
5.3.1 Критерии, оцениваемые до подписания информированного согласия	24
5.3.2 Критерии, оцениваемые после включения в исследование (после получения информированного согласия) и до рандомизации	25
6. ПРОЦЕДУРЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	27
6.1 Диагностическое лучевое исследование с нагрузкой для оценки соответствия критериям отбора	27
6.2 Процедура получения информированного согласия.....	28
6.3 Интерактивная система голосового ответа (ИСГО) и интерактивная система ответа через Интернет (ИСОИ).....	28
6.4 Подтверждение ишемии в центральной лаборатории.....	29
6.5 Компьютерная томография-ангиография коронарных артерий (КТА-КА).....	29
7. СТРАТЕГИИ ЛЕЧЕНИЯ	31
7.1 Стратегия консервативного лечения (СКЛ).....	31
7.2 Стратегия инвазивного лечения (СИЛ)	31
7.3 Оптимальная консервативная терапия (ОКТ)	31
7.3.1 Лечение стенокардии в группе СКЛ	32
7.3.2 Лечение стенокардии у участников в группе СИЛ.....	32
7.4 Оптимальное инвазивное лечение (реваскуляризация) (ОИЛ)	32
7.4.1 Критерии выбора БА или АКШ	33
7.4.2 Рекомендации по оптимальной баллонной ангиопластике	33
7.4.3 Рекомендации по оптимальной хирургической реваскуляризации	33
7.5 Соблюдение СКЛ в максимальном объеме	34
7.6 Катетеризация у участников, рандомизированных в группу СКЛ.....	34
8. ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЙ ЖУРНАЛ СКРИНИНГА И АНАЛИЗ СКРИНИНГА	36
8.1 Журнал скрининга	36
8.2 Анализ скрининга	36
9. Оценки исследования.....	38
9.1 Анализ на креатинин и тест на беременность.....	38
9.2 Стандартные анализы крови	38

9.3	Оценки конечных точек	38
9.4	Биомаркеры крови и хранение биологических образцов геномов	38
9.5	Приверженность к лечению	39
9.6	Оценка образа жизни	39
9.7	Оценка качества жизни	39
9.8	Экономическая оценка	40
10.	ГРАФИК ОЦЕНОК	41
11.	ЭКСПЕРТНАЯ ОЦЕНКА КЛИНИЧЕСКИХ СОБЫТИЙ	52
12.	СТАТИСТИЧЕСКИЕ ОЦЕНКИ И ПЛАН АНАЛИЗА	53
12.1	Определение объема выборки и статистическая мощность	53
12.1.1	Оценки и предположения	53
12.1.2	Сводка данных по мощности исследования и точности определения параметров	54
12.2	План статистического анализа	55
12.2.1	Анализ основной конечной точки	55
12.2.2	Анализ дополнительных конечных точек	56
12.2.3	Резервный план при недостаточном количестве событий, относящихся к основной конечной точке	56
12.2.4	Анализ качества жизни	57
12.2.5	Анализ экономических показателей лечения	58
12.2.6	Промежуточный анализ	59
13.	ОБРАЩЕНИЕ С ДАННЫМИ И ХРАНЕНИЕ ЗАПИСЕЙ	61
13.1	Электронная система регистрации данных (EDC)	61
13.2	Управление данными и их качество	61
13.3	Конфиденциальность и безопасность данных	61
13.4	Обучение	62
13.5	Хранение документации	62
13.6	Управление данными по экономическим показателям и качеству жизни	62
14.	ПЛАН МОНИТОРИНГА БЕЗОПАСНОСТИ	64
14.1	Комитет по мониторингу данных и безопасности	64
14.2	Риски и польза	64
14.3	Цели и обоснование мониторинга безопасности	65
14.4	Отчетность по нежелательным явлениям, предоставляемая исследователями	66
14.5	Явления, подлежащие мониторингу	66
15.	ЭТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ	69
15.1	Соответствие нормативным и этическим требованиям	69
15.2	Процедура получения информированного согласия	69
15.3	Обязанности исследователя и ЭСО/ЭКУ/КЭНИ	69
15.4	Поправки к протоколу	70

15.5	Преждевременное прекращение исследования	70
16.	ОРГАНИЗАЦИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ	71
17.	ДОСТУП К ДАННЫМ И ОБМЕН ДАННЫМИ	72
18.	ПОЛИТИКА В ОТНОШЕНИИ ПУБЛИКАЦИЙ ОБЗОР	73

1. СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И ОПРЕДЕЛЕНИЙ

ACC	Американская коллегия кардиологов (American College of Cardiology)
AHA	Американская кардиологическая ассоциация (American Heart Association)
BARI 2D	Исследование коронарного шунтирования и баллонной коронарной ангиопластики у больных сахарным диабетом 2-го типа (Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes trial)
CCS	Канадское кардиологическое общество (Canadian Cardiovascular Society)
COURAGE	Исследование по оценке клинических исходов при использовании реваскуляризации и агрессивной лекарственной терапии (Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation trial)
DASI	Индекс активности университета Дьюка (Duke Activity Status Index)
EDC	Электронная система регистрации данных (electronic data capture)
EQ-5D	Опросник EQ-5D – универсальный основанный на предпочтениях респондентов метод самооценки состояния здоровья, разработанный группой EuroQol
EQOL	Экономические показатели и качество жизни (economic and quality of life)
EQOLCC	Координационный центр по оценке EQOL
ERES	Электронная подпись (electronic signature)
HbA _{1c}	Гликозилированный гемоглобин
HIPAA	Закон США «Об обеспечении медицинским страхованием и передачи данных в сфере здравоохранения» (Health Insurance Portability and Accountability Act)
ICC	Координационный центр лучевых методов исследования ишемии (Ischemia Imaging Coordinating Center)
ISCHEMIA	Международное исследование по сравнению эффективности консервативной терапии и инвазивных вмешательств в лечении ИБС (International Study of Comparative Health Effectiveness with Medical and Invasive Approaches trial)
LOT-R	Тест на оценку жизненной ориентации (пересмотренная версия) (Life Orientation Test – Revised)
NHLBI	Национальный институт патологии сердца, легких и крови (National Heart, Lung, and Blood Institute)
NIH	Национальный институт здоровья (National Institutes of Health)
NINDS	Национальный институт неврологических нарушений и инсульта (National

	Institute of Neurological Disorders and Stroke)
NYHA	Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация (New York Heart Association)
PACE	Пособие для врачей по оценке состояния пациентов и проведению консультаций по вопросам физической активности и питания (Patient-centered Assessment and Counseling for Exercise and nutrition)
PHQ-8	Опросник о состоянии здоровья пациента-8 (Patient Health Questionnaire-8)
PIPEDA	Закон о защите личной информации и электронных документов (Personal Information Protection and Electronic Documents Act)
PSS	Тест самооценки стрессоустойчивости (Perceived Stress Scale)
SAQ	Сиэтлский опросник по стенокардии (Seattle Angina Questionnaire)
SDCC	Координационный центр по статистическому анализу и управлению данными (Statistical and Data Coordinating Center)
АКШ	Аортокоронарное шунтирование
АЛТ	Аланинаминотрансфераза
АСТ	Аспартатаминотрансфераза
БА	Баллонная ангиопластика
ВСУЗИ	Внутрисосудистое ультразвуковое исследование
ВФС	Всемирная федерация сердца
ГИ	Главный исследователь
Директива ЕС	Директива Европейского союза о конфиденциальности информации
ДНК	Дезоксирибонуклеиновая кислота
ЕКО	Европейское кардиологическое общество (European Society of Cardiology)
ЗМИ	Защищенная медицинская информация
ИАПФ	Ингибитор ангиотензинпревращающего фермента
ИБС	Ишемическая болезнь сердца
ИБС-СЛКА	Ишемическая болезнь сердца с поражением ствола левой коронарной артерии
ИМ	Инфаркт миокарда
ИСГО	Интерактивная система голосового ответа
ИСОИ	Интерактивная система ответа через Интернет

Кат.	Катетеризации сосудов сердца
КК-МВ	Фракция МВ креатинфосфокиназы
ККЦ	Клинический координационный центр
КМДБ	Комитет по мониторингу данных и безопасности
КОКС	Комитет по оценке клинических событий
КТА-КА	КТ-ангиография коронарных артерий
КЭНИ	Комиссия по этике научных исследований
ЛМПМ	Лучевые методы исследования перфузии миокарда
ЛПВП	Липопротеиды высокой плотности
МКГ	Международная конференция по гармонизации
МРТС	Магнитно-резонансная томография сердца
ОИЛ	Оптимальное инвазивное лечение (реваскуляризация)
ОКС	Острый коронарный синдром
ОКТ	Оптимальная консервативная терапия
ОРК	Относительный резерв кровотока
ОФЭКТ	Однофотонная эмиссионная компьютерная томография
ПП	Пределы погрешности
ПЭТ	Позитронно-эмиссионная томография
РНК	Рибонуклеиновая кислота
РПИ	Руководство по проведению исследования
рСКФ	Расчетная скорость клубочковой фильтрации
СИБС	Стабильная ишемическая болезнь сердца
СИЛ	Стратегия инвазивного лечения (катетеризация для обеспечения оптимальной реваскуляризации в сочетании с оптимальной консервативной терапией)
СКЛ	Стратегия консервативного лечения (изначально только ОКТ, катетеризация и реваскуляризация показаны только при неэффективности консервативной терапии или при появлении признаков острой ишемии)
СН	Сердечная недостаточность

СС	Сердечно-сосудистый
ФВЛЖ	Фракция выброса левого желудочка
ЦЛ	Центральная лаборатория
ЦСА	Центр статистических анализов
ЭДТА	Этилендиаминтетрауксусная кислота
эИРК	Электронная индивидуальная регистрационная карта
ЭКГ	Электрокардиограмма
ЭКУ	Этический комитет учреждения
ЭСО	Экспертный совет организации
ЭхоКГ	Эхокардиография (ультразвуковое исследование сердца)

рандомизация пациентов проводилась после катетеризации сердца. Катетеризация сердца — это инвазивное диагностическое исследование, результаты которого во многих случаях обуславливают проведение впоследствии лечебных вмешательств, в том числе и реваскуляризации.²⁵ Этот феномен связывают, в том числе, с часто встречающейся среди пациентов и врачей позицией, что визуализированный стеноз необходимо «вылечить» и что реваскуляризация продлит пациентам жизнь и (или) предотвратит ИМ, а не просто уменьшит проявления стенокардии.²⁶⁻²⁸ [ENREF 26](#) Вследствие этого решение о проведении реваскуляризации часто зависит от анатомических возможностей (особенностей) и не основывается на клинических преимуществах этого метода лечения.^{26, 28} [ENREF 26](#) Неотъемлемым принципом данного подхода является представление о том, что реваскуляризация коронарных артерий при наличии гемодинамически значимых стенозов предотвращает клинические события или снижает их частоту. Однако результаты современных рандомизированных исследований показали, что такое предположение не обосновано.

Умеренная или тяжелая ишемия это маркер повышенного риска развития сердечно-сосудистых явлений.²⁹ Остается не ясным, связан ли повышенный риск, связанный с значительным распространением ишемии, с развитием нежелательных явлений вследствие ишемии и окклюзии в месте выраженных стенозов, вызвавшей ишемию, или же более тяжелая ишемия — это просто маркер более распространенного атеросклероза и более нестабильных атеросклеротических бляшек. Нестабильные атеросклеротические бляшки, которые сами по себе могут не ограничивать поток крови, чаще разрываются и провоцируют образование тромбов. Именно они чаще являются причиной ИМ, а не тяжелый стеноз.³⁰⁻³³ [ENREF 30](#) [ENREF 30](#) Однако отдельные бляшки в сочетании с тяжелым стенозом просвета артерии с большей вероятностью приводят к окклюзии, чем бляшки с менее выраженным стенозом.³⁴ Такая результативность комплекса диагностических и лечебных мероприятий делает проблематичным широкое внедрение результатов исследований COURAGE и BARI 2D в практику. В обоих исследованиях рандомизацию пациентов проводили после изучения анатомии коронарных сосудов. Это вызывает опасения, что пациенты с наиболее тяжелыми и поддающимися лечению нарушениями не были включены в исследование, а вместо этого им превентивно выполняли реваскуляризация еще во время катетеризации, в результате чего из проспективного исследования со строгими рамками отбора была исключена важная группа высокого риска. Полученные результаты, свидетельствующие о том, что проведение ранней реваскуляризации у пациентов со стабильным заболеванием не предотвращает летальный исход и развитие ИМ, указывают на отсутствие необходимости в катетеризации сердца в этой группе. Тем не менее, из-за дизайна протокола этих двух монументальных исследований такое заключение не достоверно.

Результаты наблюдений позволяют предположить, что ранняя реваскуляризация снижает вероятность смерти и ИМ у пациентов с умеренной или более выраженной ишемией, выявленной с помощью лучевых методов исследования перфузии миокарда (ЛМПМ)³⁵⁻³⁷ [ENREF 35](#), но полноценно эта концепция никогда не изучалась в проспективных рандомизированных клинических исследованиях. В рамках небольшого (n=314) подисследования с выполнением ОФЭКТ в исследовании COURAGE в начале исследования и в периоде последующего наблюдения (через 6–18 месяцев) проводилась оценка перфузии миокарда после нагрузочных проб. У 105 пациентов в начале исследования была выявлена умеренная или более выраженная ишемия, что было подтверждено результатами ЛМПМ в центральной лаборатории. По данным ЛМПМ в периоде последующего наблюдения в этой группе пациентов было отмечено более выраженное снижение степени ишемии после применения БА и ОКТ, чем после

использования только ОКТ, и это различие было статистически значимым.³⁸ При объединении данных групп БА и ОМТ частота случаев смерти или ИМ в течение более 3,6 лет составила 16% среди пациентов со снижением степени ишемии; среди пациентов без существенного снижения степени ишемии по данным ЛМГПМ этот показатель составлял 34%. Эти результаты подтверждают гипотезу о том, что при СИБС эффект от применения инвазивной стратегии наиболее вероятен у пациентов с умеренной или более выраженной ишемией. Напротив, результаты нового, еще не опубликованного анализа данных исследования COURAGE, касающиеся исходов лечения *в зависимости от применявшей стратегии* в группе 189 пациентов с умеренной или более выраженной ишемией в начале исследования по данным ЛМГПМ центральной лаборатории независимо от подтверждения в периоде последующего наблюдения, показали отсутствие снижения частоты смерти или ИМ (24% в группе БА и ОКТ по сравнению с 21% в группе только ОКТ; отношение рисков [ОР] 1,19, 95%-й доверительный интервал [ДИ]: 0,65–2,18). Аналогичное отсутствие преимущества БА показано и при изучении данных более обширной группы из 468 пациентов с умеренной или тяжелой ишемией, выявленной в исследовательском центре в начале исследования.

Результаты 9 отчетов, включающие данные 5833 пациентов, указывают на то, что только 35–65% пациентов с умеренной или тяжелой ишемией по данным ЛМГПМ направляют на катетеризацию, отражая ситуацию в обществе.³⁹⁻⁴⁷

[ENREF 39 ENREF 39 ENREF 39 ENREF 39 ENREF 39 ENREF 39 ENREF 39](#) В настоящее время неизвестно, используются ли катетеризация и реваскуляризация в достаточной мере для обеспечения оптимального результата лечения. Результаты исследований COURAGE и BARI 2D исключительно ценны для лечащих врачей пациентов с СИБС. Однако до получения результатов исследований COURAGE и BARI 2D невозможно было провести клиническое исследование по определению оптимального метода лечения для всех пациентов с СИБС с высоким риском. Умеренная и тяжелая ишемия — это маркер повышенного риска смерти, однако, хорошо спланированных клинических исследований у пациентов с такой степенью ишемии по изучению вероятности улучшения клинических исходов и качества жизни при применении инвазивной стратегии, не проводилось. Учитывая потенциальную клиническую пользу реваскуляризации, с одной стороны, и значительную стоимость инвазивной стратегии, с другой стороны, решение этого вопроса имеет очень большое значение. Результаты исследования ISCHEMIA будут очень важны для создания клинических руководств, определения политики органов здравоохранения и клинической практики.

3. ГИПОТЕЗА

Инвазивный подход (стандартная ранняя катетеризация сердца [СИЛ] в целях реваскуляризации) в дополнении к ОКТ снижает частоту основных нежелательных явлений со стороны сердечно-сосудистой системы в течение в среднем около 4 лет у пациентов с ИИБС и умеренной или более выраженной ишемией по сравнению с исходно консервативным подходом (СКЛ) (применение только ОКТ с возможностью проведения катетеризации сердца только при симптомах рефрактерной стенокардии, остром коронарном синдроме, острой сердечной недостаточности на фоне ИИБС или остановке сердца с успешной реанимацией).

4. ЦЕЛИ ИССЛЕДОВАНИЯ

ОСНОВНАЯ ЦЕЛЬ

Основная цель исследования ISCHEMIA — определить, позволит ли инвазивная стратегия (выполнение стандартной ранней катетеризации с обеспечением оптимальной реваскуляризации в дополнении к ОКТ) снизить частоту случаев смерти от сердечно-сосудистых заболеваний и случаев нелетального инфаркта миокарда (комбинированной основной конечной точки) у пациентов с СИБС и умеренной или более выраженной ишемией в среднем в течение примерно 4 лет наблюдения по сравнению с исходно консервативной стратегией (применение только ОКТ с возможностью проведения катетеризации сердца только при симптомах рефрактерной стенокардии, остром коронарном синдроме, острой сердечной недостаточности на фоне ИБС или остановке сердца с успешной реанимацией).

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ЦЕЛИ

Дополнительные цели исследования — сравнить следующие клинические и экономические исходы у участников, рандомизированных в группы СИЛ и СКЛ:

- степень контроля стенокардии при оценке по шкале частоты приступов стенокардии Сиэтлского опросника по стенокардии (SAQ);
- качество жизни, связанное с заболеванием, при оценке по шкале качества жизни опросника SAQ;
- комбинированный показатель, учитывающий случаи смерти от сердечно-сосудистых заболеваний, случаи нелетального инфаркта миокарда и инсульта;
- комбинированный показатель, учитывающий случаи смерти от сердечно-сосудистых заболеваний, случаи нелетального инфаркта миокарда, остановки сердца с успешной реанимацией и госпитализации по поводу нестабильной стенокардии или сердечной недостаточности;
- все случаи смерти, независимо от причины;
- случаи смерти от сердечно-сосудистых заболеваний;
- случаи нелетального ИМ;
- случаи остановки сердца с успешной реанимацией;
- случаи госпитализация по поводу нестабильной стенокардии;
- случаи госпитализация по поводу сердечной недостаточности;
- случаи инсульта;
- комбинированный показатель, учитывающий случаи смерти от сердечно-сосудистых заболеваний, случаи нелетального инфаркта миокарда, инсульта, остановки сердца с успешной реанимацией и госпитализации по поводу нестабильной стенокардии или сердечной недостаточности;
- использование ресурсов здравоохранения, затраты и эффективность затрат.

5. ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование ISCHEMIA — международное рандомизированное исследование по сравнению эффективности применения разных стратегий лечения. Приблизительно 8000 участников с СИБС и умеренной или более выраженной ишемией по результатам диагностических лучевых исследований (ДЛИ) с нагрузкой будут рандомизированы примерно в 500 исследовательских центрах во всем мире в соотношении 1:1 в группы СИЛ и СКЛ.

5.1 Схема исследования

Подробная информация об исследовании представлена на рисунке 1. Скрининг пациентов будет проводиться в период между нагрузочным исследованием, выполненным по клиническим показаниям, и процедурой катетеризации. По результатам ДЛИ с нагрузкой будут выявлены пациенты с умеренной или более выраженной ишемией (см. раздел 6.1), которых будут оценивать на соответствие клиническим критериям включения/невключения в исследование (см. раздел 5.3). Пациенты, удовлетворяющие критериям отбора по клиническому состоянию и степени ишемии (по данным, полученным в исследовательском центре) и заинтересованные в участии в исследовании, будут включены в него после подписания формы информированного согласия и получения номера участника исследования с помощью интерактивной системы голосового ответа (ИСГО) или интерактивной системы ответа через Интернет (ИСОИ) (см. раздел 6.3). Снимки, полученные при ДЛИ с нагрузкой при обследовании всех участников, будут электронным способом переданы в центральную лабораторию оценки данных ДЛИ (см. рисунок 1). Всем участникам с показателем рСКФ ≥ 60 мл/мин будет проводиться КТА-КА по слепой методике. Снимки, полученные при КТА-КА, также будут переданы электронным способом в центральную лабораторию КТА-КА для интерпретации данных. Результаты КТА-КА будут интерпретироваться только в центральной лаборатории КТА-КА, а НЕ в исследовательских центрах. Участник исследования, его лечащий врач и персонал исследовательского центра не будут иметь информацию о результатах КТА-КА, за исключением случаев выявления в центральной лаборатории КТА-КА следующих результатов: 1) стеноз «незащищенного» ствола левой коронарной артерии (определяемый как сужение просвета на $\geq 50\%$ без выполнения в анамнезе коронарного шунтирования); 2) отсутствие обструкции (сужения просвета на $\geq 50\%$) в во всех крупных коронарных артериях или 3) случайные находки, имеющие клиническую значимость, такие как аневризма аорты или подозрение на новообразование. В случае обнаружения каких-либо из этих изменений пациент не сможет продолжать участие в исследовании, и данные результаты будут переданы в его исследовательский центр. После этого эти изображения будут доступны для использования в клинических целях в данном центре. Затем все участники, удовлетворяющие критериям отбора по результатам КТА-КА (см. раздел 6.5), будут рандомизированы в группы СИЛ или СКЛ с помощью ИСГО или ИСОИ.

При величине рСКФ 30–59 мл/мин КТА-КА проводиться не будет из-за повышенного риска развития контраст-индуцированной нефропатии. Участники с рСКФ 30–59 мл/мин, у которых по мнению врача маловероятно наличие значительного стеноза «незащищенного» ствола левой коронарной артерии, будут сразу рандомизированы в исследование. (Пациенты с рСКФ < 30 мл/мин не включаются в исследование.) Пациенты с рСКФ 30–59 мл/мин не будут включены в исследование, если их врач предполагает наличие значительного стеноза ствола левой коронарной артерии по результатам нагрузочного теста изучения гемодинамики, ЭКГ и ДЛУ.

Участники, подходящие для рандомизации, должны быть рандомизированы в течение 15 дней после подписания формы информированного согласия. Участникам, распределенным в группу СИЛ, в течение 30 дней после рандомизации должна быть проведена катетеризация, а вскоре после этого — оптимальное инвазивное лечение (ОИЛ) (реваскуляризация). Включение пациентов в исследование будет проводиться в течение примерно 4 лет. Рандомизированные пациенты будут находиться под наблюдением в среднем примерно 4 года. Минимальный период наблюдения рандомизированных пациентов составит примерно 18–24 месяцев с момента рандомизации последнего участника. График оценок представлен в [разделе 10](#).

Рисунок 1. Схема исследования



¹ Порядок проведения рандомизации участников, удовлетворяющих критериям отбора по степени ишемии, описан в РПИ.

² КТА-КА не проводится пациентам с показателем рСКФ 30–59 мл/мин.

³ К рандомизации допускаются участники с рСКФ 30–59 мл/мин без клинических признаков выраженного стеноза ствола левой коронарной артерии или признаков такого стеноза по данным ДЛИ с нагрузкой.

5.2 Популяция исследования

Пациенты с СИБС и умеренной или более выраженной ишемией по результатам ДЛИ с нагрузкой. СИБС — это термин для обозначения клинически стабильной ишемической болезни сердца (т. е. состояния, характеризующегося отсутствием признаков нестабильности, например таких, как острый коронарный синдром).

5.3 Критерии включения и невключения

Скрининг на соответствие критериям включения и невключения будет проводиться в два этапа. Первый этап: в исследовательском центре по клиническим критериям и критериям ишемии будет проводиться отбор пациентов для получения информированного согласия. Второй этап: после получения информированного согласия, но до рандомизации будет проводиться оценка соответствия критериям отбора в исследование по результатам КТА-КА. Исследовательские центры будут работать в сотрудничестве с центральной лабораторией, где будет проводиться оценка результатов ДЛИ с нагрузкой, что позволит гарантировать рандомизацию только участников с умеренной или более выраженной ишемией.

5.3.1 Критерии, оцениваемые до подписания информированного согласия

Скрининг пациентов будет проводиться по следующим критериям включения и невключения

Критерии включения (до получения информированного согласия)

1. Умеренная или более выраженная ишемия по результатам ДЛИ с нагрузкой (см. [таблицу 1](#)).
2. Готовность участника подписать информированное согласие.
3. Возраст не менее 21 года.

Критерии невключения (до получения информированного согласия)

1. ФВЛЖ < 35%
2. Стеноз «незащищенного» ствола левой коронарной артерии $\geq 50\%$ по данным предыдущей компьютерной томографии-ангиографии коронарных артерий (КТА-КА) или катетеризации сердца (если она проводилась).
3. «Необструктивная» ИБС (стеноз во всех крупных эпикардальных коронарных сосудах <50%) по данным предыдущей КТА-КА или катетеризации, проведенной в течение 12 месяцев до скрининга.
4. Наличие анатомических особенностей коронарных артерий, не позволяющих выполнить БА или АКШ (по данным анамнеза).
5. Неприемлемый уровень стенокардии, несмотря на проведение максимально возможной консервативной терапии.

6. Значительная неудовлетворенность консервативной терапией стенокардии.
7. Несоблюдение рекомендаций относительно консервативной терапии в анамнезе.
8. Острый коронарный синдром в течение предшествующих 2 месяцев.
9. Проведение БА или АКШ в течение предшествующих 12 месяцев.
10. Инсульт в течение предшествующих 6 месяцев или внутричерепное кровоизлияние в любое время.
11. Желудочковая тахикардия, для купирования которой требуется применение лекарственных препаратов, или стойкая желудочковая тахикардия с соответствующей симптоматикой в анамнезе.
12. Сердечная недостаточность III-IV класса по классификации NYHA на момент отбора или госпитализация по поводу прогрессирования хронической сердечной недостаточности в течение предшествующих 6 месяцев.
13. Дилатационная или гипертрофическая кардиомиопатия не ишемического генеза.
14. Заболевания почек в терминальной стадии с проведением диализа или расчетная скорость клубочковой фильтрации (pСКФ) < 30 мл/мин.
15. Тяжелое поражение клапанов сердца или заболевание клапанов, возможно, требующее хирургического вмешательства в течение 5 лет.
16. Аллергия на рентгенконтрастные средства при невозможности проведения адекватной премедикации или любые анафилактические реакции на рентгенконтрастные средства в анамнезе.
17. Запланированная крупная хирургическая операция, требующая прерывания двухкомпонентной антитромбоцитарной терапии.
18. Ожидаемая продолжительность жизни менее 5 лет в связи с наличием другой патологии, помимо сердечно-сосудистого заболевания.
19. Беременность (диагностированная беременность, диагноз беременности должен быть подтвержден до КТА-КА и (или) рандомизации в соответствующих случаях).
20. Величина pСКФ 30–59 мл/мин у пациентов, которые по мнению врача могут иметь выраженный стеноз «незащищенного» ствола левой коронарной артерии.
21. Участие в конкурирующем исследовании по изучению неодобренного лекарственного препарата или устройства, предназначенного для лечения патологии сердца.
22. Неспособность выполнения требований протокола исследования.
23. Превышение предельных значений массы или размеров тела, определенных в исследовательском центре для проведения КТА-КА или катетеризации сердца.

5.3.2 Критерии, оцениваемые после включения в исследование (после получения информированного согласия) и до рандомизации

Участники, предоставившие информированное согласие и соответствующие критериям отбора по клиническому состоянию, будут зарегистрированы с помощью ИСГО или ИСОИ. Эти участники считаются включенными в исследование, у них будет выполнена оценка степени ишемии с помощью ДЛИ с нагрузкой в центральной лаборатории и КТА-

КА по слепой методике (если рСКФ \geq 60 мл/мин). Участники, удовлетворяющие следующим критериям невключения, не будут рандомизированы.

Критерии невключения (после получения информированного согласия и до рандомизации)

1. Беременность (женщины, не достигшие менопаузы, должны иметь отрицательный результат на беременность до проведения КТА-КА).
2. Стеноз «незащищенного» ствола левой коронарной артерии \geq 50% по данным КТА-КА.
3. «Необструктивная» ишемическая болезнь сердца (стеноз во всех крупных эпикардиальных коронарных сосудах $<$ 50%) по данным КТА-КА.
4. Случайные находки на КТА-КА, имеющие клиническую значимость (например, новообразование в легких, предположительно злокачественной природы; подробная информация приведена в РПИ).
5. Появление со временем состояний, включенных в перечень клинических критериев невключения, или развитие события, соответствующего основной или дополнительным конечным точкам исследования.

6. ПРОЦЕДУРЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

6.1 Диагностическое лучевое исследование с нагрузкой для оценки соответствия критериям отбора

В исследовании разрешено использовать следующие диагностические лучевые исследования в сочетании с физической нагрузкой или фармакологическими пробами:

- изотопные исследования перфузии (однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ) или позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ);
- эхокардиография (ультразвуковое исследование сердца) (ЭхоКГ);
- магнитно-резонансная томография сердца (МРТС).

Использование нагрузочных проб без получения изображения (только ЭКГ) не разрешено для оценки соответствия критериям отбора. Критерии умеренной или более выраженной ишемии при использовании каждого ДЛИ приведены в [таблице 1](#). Нагрузочные проб для оценки соответствия участника критериям отбора могут быть проведены до или после начала и изменения консервативной терапии по поводу СИБС. Подобным образом, в день проведения ДЛИ с нагрузкой с целью оценки соответствия критериям отбора участникам, уже принимающим лекарственные препараты по поводу СИБС, прием этих препаратов может быть разрешен или запрещен, что определяется стандартной клинической практикой.^{36, 37} Для исследовательских центров будет организована круглосуточная консультационная телефонная служба для консультаций по вопросам подтверждения соответствия участников критериям отбора, включения в исследование и соблюдения протокола.

Таблица 1. Критерии умеренной или более выраженной ишемии при использовании разных методов ДЛИ с нагрузкой

Метод ДЛИ	Диагностический критерий
Изотопное исследование перфузии (ОФЭКТ или ПЭТ)	≥ 10% ишемизированного миокарда
ЭхоКГ (УЗИ сердца)	≥ 3/16 сегментов с тяжелой гипокинезией или акинезией, вызванной нагрузкой
МРТС	перфузия: ≥ 12% ишемизированного миокарда и (или) движение стенки: ≥ 3/16 сегментов с тяжелой гипокинезией или акинезией, вызванной нагрузкой

ОФЭКТ – однофотонная эмиссионная компьютерная томография, ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография, ЭхоКГ (УЗИ) – эхокардиография (ультразвуковое исследование), МРТС — магнитно-резонансная томография сердца

6.2 Процедура получения информированного согласия

Исследователь или его (ее) уполномоченный представитель рассмотрит все аспекты исследования с потенциальным участником исследования. Потенциальному участнику исследования будет предоставлено достаточно времени для ознакомления с письменной формой информированного согласия. Исследователь или его (ее) уполномоченный представитель ответят на вопросы об исследовании, включая вопросы о процедурах исследования, рисках и альтернативах. Пациент подпишет и датирует форму информированного согласия согласно местному законодательству.

Кроме того, потенциальные участники исследования должны будут подписать согласие на хранение биологического образца и разрешить использовать этот образец для генетического исследования (ДНК). Потенциальные участники исследования будут информированы о том, что отказ от участия в части исследования по изучению биомаркеров или в генетическом исследовании не исключает их участия в основном исследовании. Копия подписанной формы информированного согласия передается участнику, а оригинал (-ы) хранит(-ят)ся вместе с записями об обследовании каждого участника в надежном месте.

На проведение каждой необходимой по протоколу процедуры, требующей согласия пациента (включая КТА-КА), будет получено отдельное согласие. Согласие получают для разрешения передачи защищенной медицинской информации (ЗМИ) в клинический координационный центр (ККЦ) и (или) региональную исследовательскую организацию, которая является координационным центром в стране (регионе), если это не запрещено законодательством. Это позволит другому клиническому центру в этой стране или зоне обслуживания ККЦ продолжать наблюдение за участниками при закрытии центра или невозможности наблюдения по разным причинам и получать сведения о выживаемости участников. При проведении исследования будут соблюдаться требования законодательств стран-участниц в отношении частной информации (например, закон «Об обеспечении медицинским страхованием и передачи данных в сфере здравоохранения» [HIPAA] в США; закон о защите личной информации и электронных документов [PIPEDA] в Канаде, Директива Европейского союза о конфиденциальности информации [Директива ЕС]). Только в Северной Америке ЗМИ участников также будет направлять в EQOLCC.

6.3 Интерактивная система голосового ответа (ИСГО) и интерактивная система ответа через Интернет (ИСОИ)

Набор пациентов в исследование и рандомизация будут проводиться с использованием ИСГО или ИСОИ. После того, как участник, соответствующий определенным исследовательским критериям отбора по клиническому состоянию и критериям ДЛИ с нагрузкой, предоставит информированное согласие, координатор исследования или исследователь центра позвонит в ИСГО или зарегистрируется в ИСОИ для получения идентификационного номера участника для пациента. В этот момент участник регистрируется как *включенный в исследование*.

В целях использования ИСГО и ИСОИ в центрах в разных странах будет предоставлена возможность пользования системами на нескольких языках. Для исключения любых ошибок при введении данных вручную ИСГО и ИСОИ будут передавать данные участника и его идентификационный номер в исследовании электронным способом для создания медицинской карты участника в электронной системе регистрации данных (EDC).

Для рандомизации участника координатор исследования или исследователь должен сделать еще один звонок в ИСГО или еще раз войти в ИСОИ. Затем все пациенты, соответствующие всем клиническим критериям, критериям исследовательского центра и критериям включения и невключения центральной лаборатории, будут рандомизированы в группы СИЛ и СКЛ и зарегистрированы как *рандомизированные участники*. Эта информация будет передана в электронную медицинскую карту участника в системе EDC.

Подробная информация о включении в исследование и рандомизации будет представлена в РПИ и материалах по пользованию ИСГО и ИСОИ.

6.4 Подтверждение ишемии в центральной лаборатории

После включения участника в исследование результаты его ДЛИ с нагрузкой будут переданы электронным способом в соответствующую центральную лабораторию оценки данных ДЛИ с нагрузкой. В центральной лаборатории будет проводиться анализ и оценка степени ишемии. Цель анализа центральной лаборатории — гарантировать рандомизацию только участников с умеренной или более выраженной ишемией. При соответствии результатов исследований критериям умеренной или более выраженной ишемии центральная лаборатория оценки данных ДЛИ с нагрузкой подтвердит, что исследовательские центры могут перевести участника на следующий этап исследования — выполнение КТА-КА (или рандомизация, если рСКФ составляет 30-59 мл/мин) (см. РПО).

6.5 Компьютерная томография-ангиография коронарных артерий (КТА-КА)

Компьютерная томография-ангиография коронарных артерий (КТА-КА) будет проводиться всем участникам с рСКФ ≥ 60 мл/мин для выявления и исключения участников с гемодинамически значимым (обструктивным) стенозом ствола левой коронарной артерии (определяемым как сужение просвета «незащищенного» ствола артерии на $\geq 50\%$) и участникам без обструктивного стеноза коронарных артерий (сужение просвета на $<50\%$ во всех эпикардальных коронарных сосудах). Персонал исследования не будет иметь информации о результатах КТА-КА. Результаты этого исследования будут интерпретировать только сотрудники центральной лаборатории КТА-КА, а для исследовательских центров эти результаты будут замаскированы. Полученные изображения (сканы) и результаты оценки результатов не будут храниться в местной системе клинических изображений. При величине рСКФ 30–59 мл/мин КТА-КА проводиться не будет из-за риска развития контраст-индуцированной нефропатии. В этой субпопуляции участники могут быть рандомизированы, если, по мнению врача, наличие у них значительного стеноза «незащищенного» ствола левой коронарной артерии по результатам ДЛИ с нагрузкой маловероятно. Однако, при подозрении на выраженный стеноз ствола левой коронарной артерии эти участники не будут включены в исследование.

Будут использоваться методики уменьшения дозы облучения. Мы представлен и рекомендован стандартизованный протокол, обеспечивающий индивидуальный подход к получению изображений, который позволяет получить при КТА-КА изображение высокого качества при низкой дозе облучения. Методы снижения дозы облучения будут включать коррекцию дозы при синхронизации с ЭКГ, регулицию рабочего напряжения разрядной лампы в зависимости от массы тела участника, минимизации охвата по оси Z, что ограничивает поле обзора, и автоматический контроль экспозиции. Важно, что все эти методы уменьшения дозы облучения дополняют друг друга и могут быть объединены в

отдельный стандартный протокол. Эти возможности доступны на всех компьютерных томографах как минимум с 64 рядами детекторов. Исследовательская группа оценила эффективность комбинированной методики снижения дозы облучения и выявила снижение биологической дозы облучения более чем на 90% (1-2 мЗв) без ухудшения качества изображения или диагностической точности.⁴⁸⁻

⁵² [ENREF 49 ENREF 49 ENREF 49](#) Всем центрам будет предоставлено четкое понятное руководство и видео-запись с инструкциями, подготовленные специально для этого исследования. В этих материалах будет дано объяснение методики получения изображения КТА-КА высокого качества при низкой дозе облучения. При использовании более новых сканеров будут применяться дополнительные алгоритмы снижения дозы, включая проспективную синхронизацию с ЭКГ, максимальное сокращение интервалов экспозиции и методы итеративной реконструкции.

Сотрудники центральной лаборатории КТА-КА проведут оценку полученных изображений и сообщат в исследовательские центры о соответствии (несоответствии) участника критериям отбора из-за наличия выраженного стеноза «незащищенного» ствола левой коронарной артерии или отсутствия обструктивного стеноза. Дополнительная информация об анатомических особенностях артерий не будет доступна ни участнику, ни лечащему врачу, ни персоналу исследовательского центра, за исключением случаев несоответствия участника критериям отбора для рандомизации. Участники со случайными находками, имеющими клиническое значение (аневризма аорты или подозрение на новообразование; подробная информация представлена в РПИ), не будут рандомизированы, а результаты оценки данных КТ, включая сведения об анатомии коронарных сосудов, будут доступны для лечащих врачей. При КТ также могут быть обнаружены изменения, потенциально имеющие клиническую значимость, наличие которых не исключает участия пациента из исследования, например, небольшие узелки в легких. В таких случаях лечащие врачи получают доступ к изображениям КТ и им будет предложено изучить их на месте.

Если пациент, подписавший форму информированного согласия, не рандомизирован после КТА-КА, несмотря на то, что его соответствие критериям отбора было подтверждено центральной лабораторией КТА-КА, будет изучаться вопрос о сохранение анонимности данных для исследователя.

Участники, удовлетворяющие критериям отбора по клиническому состоянию, степени ишемии и результатам КТА-КА (или по заключению лечащего врача для пациентов с рСКФ 30–59 мл/мин), будут рандомизированы в группы СИЛ и СКЛ через ИСГО или ИСОИ. После подписания формы информированного согласия пациент должен быть рандомизирован в течение 15 дней (см. рисунок 1).

7. СТРАТЕГИИ ЛЕЧЕНИЯ

Таблица 3. Компоненты стратегий консервативного (СКЛ) и инвазивного (СИЛ) лечения

СКЛ (раздел 7.1)	СИЛ (раздел 7.2)
<ul style="list-style-type: none">• Оптимальная лекарственная терапия (ОКТ; включает лечение стенокардии) (раздел 7.3)• Условная катетеризация сердца (раздел 7.6)	<ul style="list-style-type: none">• Оптимальная лекарственная терапия (ОКТ; включает лечение стенокардии) (раздел 7.3)• Катетеризация сердца• Оптимальное инвазивное лечение (ОИЛ) (реваскуляризация) (раздел 7.4)

7.1 Стратегия консервативного лечения (СКЛ)

Пациентам, рандомизированным в группу СКЛ, изначально **будет проводиться только ОКТ** (описание ниже). Фундаментальный принцип СКЛ заключается в том, чтобы проводить катетеризацию только в случае неэффективности ОКТ, то есть при развитии острого коронарного синдрома, острой сердечной недостаточности на фоне ИБС, остановке сердца с успешной реанимацией или устойчивости стенокардии к максимально возможной консервативной терапии. Участникам, которым потребуется катетеризации во время периода последующего наблюдения, реваскуляризацию необходимо проводить с использованием оптимального метода, как описано ниже.

7.2 Стратегия инвазивного лечения (СИЛ)

Пациентам, рандомизированным в группу СИЛ, изначально будет проводиться катетеризация с последующей реваскуляризацией (в соответствующих случаях), с учетом анатомии коронарных сосудов и других клинических соображений. Лечение будет проводиться исходя из принципа выбора оптимального метода реваскуляризации (описание ниже). Кроме того, **все участники в группе с СИЛ будут получать ОКТ, как указано ниже.**

7.3 Оптимальная консервативная терапия (ОКТ)

ОКТ будет состоять из интенсивной комплексной вторичной профилактики, включающей изменение образа жизни и фармакологическую терапию. Эта терапия будет проводиться в обеих группах лечения с использованием индивидуализированных схем, основанных на алгоритмах коррекции до достижения целевых значений под наблюдением ГИ исследовательского центра и при взаимодействии с лечащим врачом участника и (или) кардиологом. Исследовательская группа в сотрудничестве с лечащими врачами участника будет изменять консервативную терапию, придерживаясь рекомендаций в соответствующих руководствах. Исследовательская группа будет получать результаты стандартных лабораторных исследований, назначенных лечащим врачом для оценки целевых показателей в рамках вторичной профилактики, и предоставлять врачу

результаты всех анализов, полученных в исследовании. Изменение образа жизни будет включать следующие направления: отказ от курения, изменение характера питания, физическая активность, контроль массы тела и приверженности медикаментозному лечению. Медикаментозное лечение предполагает применение препаратов, предотвращающих развитие и прогрессирование атеросклероза и ишемии. Минимальными целями ОКТ являются цели терапии, рекомендованные для пациентов с СИБС национальными и международными организациями (например, Национальной образовательной программой по гиперхолестеринемии, Американской коллегией кардиологов, Американской кардиологической ассоциацией, Европейским кардиологическим обществом и Всемирной организацией здравоохранения). Подробное описание этой стратегии представлено в РПИ. Оно будет обновляться, по необходимости, в течение всего исследования.

7.3.1 Лечение стенокардии в группе СКЛ

Лечение стенокардии в группе СКЛ будет усилено в соответствии с алгоритмом лечения стенокардии исследования ISCHEMIA (см. РПИ). Цель, которую необходимо достигнуть для всех участников группы СКЛ, — такой уровень контроля стенокардии таким образом, чтобы участники сообщали о удовлетворительном качестве жизни, связанном со стенокардией. Если уровень стенокардии неприемлем для участника, несмотря на максимальную лекарственную терапию, рекомендуется катетеризация и возможная реваскуляризации, вместе с хорошим медицинским уходом.

7.3.2 Лечение стенокардии у участников в группе СИЛ

Участники, рандомизированные в группу СИЛ, с симптомами стенокардии после реваскуляризации, могут получать лекарственную терапию, в соответствии с алгоритмом лечения стенокардии исследования ISCHEMIA (см. РПИ). Цель лечения для всех участников группы СИЛ — достижение такого уровня контроля стенокардии, при котором пациенты оценивают качество жизни, связанное со стенокардией, как удовлетворительное. В отличие от подхода к лечению стенокардии в группе СКЛ, в группе СИЛ повторная катетеризация и реваскуляризация может проводиться без предшествующего максимального усиления консервативной терапии.

7.4 Оптимальное инвазивное лечение (реваскуляризация) (ОИЛ)

Оптимальное инвазивное лечение (реваскуляризация) будет проводиться на основании результатов диагностической катетеризации и соответствующей клинической информации. Несмотря на то, что выбор БА или АКШ (или только консервативной терапии при нормальных коронарных артериях, диффузной болезни мелких сосудов и т. д.) будет оставлен на усмотрение группы врачей, участвующих в лечении пациента согласно местным стандартам и опыту, необходимо следовать нескольким общим принципам.

- Выбранный метод реваскуляризации должен обеспечивать максимальную безопасность и максимально снижать степень выраженной ишемии на всех участках жизнеспособного миокарда как минимум до умеренной степени.
- Решение об оценке жизнеспособности миокарда и решение о реваскуляризации, основанное на результатах этой оценки, должны основываться на стандартной клинической практике.

- Цель реваскуляризации — улучшение кровоснабжения участков с выраженной ишемией, то есть ишемией, которая могла быть выявлена с помощью неинвазивного метода лучевой диагностики.
- До выбора метода реваскуляризации необходимо выявить ишемизированные участки. С этой целью проводятся неинвазивные исследования, ангиография и в отдельных случаях оценка ОРК (как указано в РПИ).

Подробное описание ОИЛ представлено в РПИ. Оно будет обновляться, по необходимости, в течение всего исследования.

7.4.1 Критерии выбора БА или АКШ

В общем, решение о выборе БА или АКШ будет приниматься в соответствии с местными стандартами и практикой. В процессе принятия решения необходимо учитывать рекомендации руководства профессиональных сообществ и критерии применимости каждого метода. Желательно, чтобы после проведения диагностической ангиографии члены кардиологической группы исследования (кардиолог-специалист по инвазивным вмешательствам и кардиохирург) отдельно обсуждали каждый случай для достижения консенсуса в отношении наилучшего метода реваскуляризации.

Тем не менее, общепризнанно, что в некоторых случаях неосложненной ишемической болезни сердца проведение «чрезвычайной» БА после диагностической ангиографии может быть предпочтительным решением участников и их лечащих врачей. По возможности кардиологическая группа должна представить заключение по каждому участнику в отношении наилучшего метода реваскуляризации, придя при этом к общему мнению или, если это невозможно, представив описание разногласий.

Более подробная информация содержится в РПИ.

7.4.2 Рекомендации по оптимальной балонной ангиопластике

Для БА необходимо использовать метод, который считается оптимальным в соответствии с современными стандартами и руководствами. При выборе оптимального метода необходимо учитывать технику выполнения вмешательства, выбор устройства, дополнительную лекарственную терапию, предоперационную подготовку, уход в послеоперационном периоде, дополнительные процедуры и опыт исследовательского центра и конкретного хирурга. Подробное описание этого вопроса представлено в РПИ. Оно будет обновляться, по необходимости, в течение всего исследования.

7.4.3 Рекомендации по оптимальной хирургической реваскуляризации

Под термином «оптимальное АКШ» понимается комплексный подход к хирургической реваскуляризации, который минимизирует связанный с вмешательством риск и позволяет достичь оптимальных результатов в краткосрочной и долгосрочной перспективе в отношении прогрессирования атеросклеротической болезни сердца. Этот подход выходит далеко за рамки технических аспектов самой процедуры хирургической реваскуляризации.

Принципы оптимального АКШ включают:

- тщательное изучение и точную оценку состояния кандидатов на выполнение АКШ;
- проведение полной реваскуляризации (анатомические и физиологические критерии);
- оптимизацию процедур, проводимых во время операции, включая защиту миокарда;
- минимизацию повреждения прилежащих органов и других систем;
- обеспечение наилучших условий для сохранения проходимости шунта в течение длительного времени;
- оптимизацию вторичной профилактики атеросклеротической болезни сердца после АКШ.

Более подробная информация об этих положениях содержится в РПИ.

7.5 Соблюдение СКЛ в максимальном объеме

Соблюдение СКЛ, что все участники в группе СКЛ получают ОКТ и ни одному из них не проводится катетеризация или реваскуляризация, за исключением случаев: 1) развития острого коронарного синдрома, остановки сердца с успешной реанимацией или острой сердечной недостаточности на фоне ИБС или 2) наличия неприемлемого уровня стенокардии, не поддающийся максимально возможной консервативной терапии (см. определения и рекомендации по лечению устойчивой стенокардии в РПИ). Проведение катетеризации по любым другим причинам, включая изменение мнения лечащего врача или участника о предпочтительной тактике лечения, не соответствует СКЛ и считается нарушением протокола. Все нарушения протокола будут регистрироваться в соответствии с указаниями, представленными в РПИ. В этих случаях может потребоваться направление уведомления в местный ЭСО (согласно местным правилам).

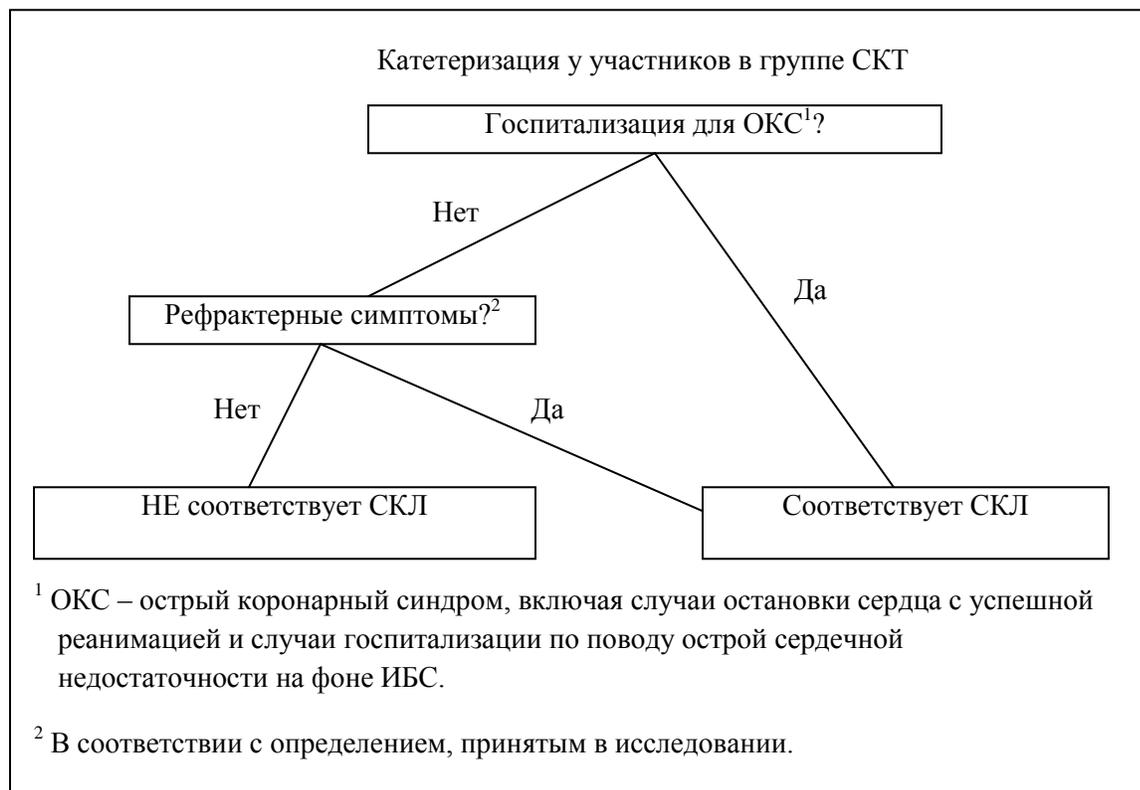
Исследователям не рекомендуется проводить нагрузочные пробы в целях контроля состояния участников с клинически стабильным заболеванием. Рекомендации по предотвращению перехода на перекрестный дизайн (перевода пациента в другую группу) при ухудшении симптоматики в отсутствие ОКС представлены в РПИ. В общем подход состоит в усилении лекарственной терапии при прогрессировании стенокардии. При отсутствии улучшения симптоматики на фоне максимально возможной консервативной терапии или появлении признаков нестабильности состояния необходимо провести катетеризацию. Исследователи должны предоставить документацию с указанием сведений об интенсивности используемой лекарственной терапии, частоте сердечных сокращений и артериальном давлении. Кроме этого, следует провести повторную оценку по опроснику SAQ для обоснования проведения катетеризации. При рассмотрении вопроса о проведении плановой катетеризации исследователи должны обратиться в круглосуточную службу поддержки и заполнить соответствующий бланк.

7.6 Катетеризация у участников, рандомизированных в группу СКЛ

Проведение катетеризации и (или) реваскуляризации по поводу острого коронарного синдрома, остановки сердца с успешной реанимацией или острой сердечной недостаточности на фоне ИБС согласуется со СКЛ. Выполнение катетеризации при устойчивых симптомах стенокардии (в соответствии с определением исследования) также согласуется с этой стратегией. На [рисунке 2](#) приведен алгоритм принятия решения о проведении катетеризации у участников, рандомизированных в группу СКЛ и связанные с этим определения соблюдения и не соблюдения требований протокола. После

принятия решения о том, что проведение катетеризации у участника из группы СКЛ согласуется со СКЛ, применяются принципы, описанные для оптимальной реваскуляризации (раздел [7.4](#)).

Рисунок 2. Катетеризация у участников, рандомизированных в группу СКЛ



8. ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЙ ЖУРНАЛ СКРИНИНГА И АНАЛИЗ СКРИНИНГА

8.1 Журнал скрининга

В период набора пациентов исследовательские центры будут вести (в письменной форме) журналы скрининга пациентов с умеренной или тяжелой ишемией, диагностированной в условиях центра, которым было выполнено ДЛИ с нагрузкой в основной выбранной центром лаборатории. Данные в журнале будут анонимизированы. В журнале будут указываться следующие сведения о пациентах: возраст (для пациентов моложе 90 лет указывается точный возраст; для пациентов старше 90 лет указывается возраст 90 лет), пол и причина (-ы) исключения, если пациент был исключен из исследования.

Журнал скрининга регулярно отправляют в ККЦ. В ККЦ представленные данные помогут выявить основные причины, по которым пациенты не были включены в исследование, что позволит разработать корректирующий план действий для исследовательских центров, в которых не достигаются целевые показатели набора пациентов. В зависимости от скорости набора пациентов в определенный момент ККЦ может принять решение об отсутствии необходимости дальнейшего предоставления журнала скрининга; однако, персонал центра должен продолжать ведение журнала до конца набора в исследование. При включении в исследование недостаточного количества пациентов у исследовательских центров может быть запрошена сравнительная информация о пациентах, направленных на катетеризацию без предварительного ДЛИ с нагрузкой.

8.2 Анализ скрининга

В течение заранее определенных коротких периодов времени клинические центры будут собирать анонимизированные данные обо всех пациентах с умеренной или более выраженной ишемией, которые прошли скрининг, но не были включены в исследование по решению исследовательской группы. Это необходимо для того, чтобы описать характеристики пациентов, прошедших скрининг, но не включенных в исследование, и документально зарегистрировать основные причины исключения. Такой анализ скрининга будет включать изучение данных, полученных в основной лаборатории исследовательского центра, где проводились ДЛИ с нагрузкой, и всех других данных, полученных при скрининге и направлении пациентов к другим специалистам. Анонимизированные данные будут вносить в систему EDC с веб-интерфейсом, которая не будет связана с основной EDC системой. Для анализа будет проведено сравнение исходных характеристик пациентов и планов их лечения в подгруппе пациентов, которые прошли скрининг, соответствовали критериям включения, но не были рандомизированы, и подгруппе рандомизированных пациентов. Эта информация позволит выявить возможные систематические ошибки при включении пациентов в исследование. Например, по возможности будет проводиться сбор следующих сведений:

- возраст (исключая сведения о возрасте ≥ 90 лет);
- пол;
- раса, этническая принадлежность;
- ФВЛЖ;

- результаты ДПИ с нагрузкой (тяжесть и локализация ишемии);
- основные данные анамнеза из протокола ДПИ с нагрузкой (при наличии);
- наличие или отсутствие стеноза ЛКА $\geq 50\%$ по результатам предыдущей КТА-КА или катетеризации сердца;
- наличие в анамнезе ОКС в течение предшествующих 2 месяцев;
- проведение БА или АКШ в течение предшествующих 12 месяцев;
- инсульт в течение предшествующих 6 месяцев или внутримозговое кровоизлияние в любое время;
- наличие заболевания почек в терминальной стадии или рСКФ 15–29 мл/мин;
- наличие в анамнезе сердечной недостаточности III-IV класса по классификации NYHA или госпитализация в течение предшествующих 6 месяцев;
- запланированное хирургическое вмешательство, не связанное с патологией сердца в течение следующих 12 месяцев;
- тяжесть симптомов стенокардии;
- сведения об антиангинальной терапии, проводимой на момент обследования;
- желание принимать лекарственные препараты;
- план лечения (например, катетеризации сердца, реваскуляризация с указанием метода, если применимо);
- фактически проведенное лечение (например, катетеризация сердца, реваскуляризация с указанием метода, если применимо);
- причина неучастия в исследовании.

Во всех случаях информацию будут регистрировать только в анонимизированной форме. В соответствующих случаях будет получено разрешение об отмене требования о получении информированного согласия. Дальнейшее наблюдение за пациентами, чьи данные были включены в анализ скрининга, не проводится.

9. Оценки исследования

9.1 Анализ на креатинин и тест на беременность

Во время визита скрининга необходимо определить уровень креатинина в сыворотке крови, если это исследование не проводилось в течение предшествующих 90 дней. Пациенткам, не достигшим менопаузы, необходимо выполнить тест на беременность.

9.2 Стандартные анализы крови

В этой популяции пациентов (лица с подтвержденной ишемической болезнью сердца) лечащие врачи будут проводить следующие стандартные анализы в рамках обычной тактики ведения пациентов: общий анализ крови, определение уровней электролитов, креатинина, глюкозы, HbA_{1c}, активности печеночных трансаминаз и изучение липидного спектра. При наличии данных об уровне HbA_{1c} у пациентов, не страдающих сахарным диабетом они также будут зарегистрированы. Если эти данные не получены в течение определенного временного промежутка (временного «окна» относительно визита рандомизации; см. РПИ), их необходимо получить (выполнение анализа на HbA_{1c} требуется только для пациентов с сахарным диабетом, но рекомендуется для всех участников). Следует постараться согласовать график визитов в периоде последующего наблюдения таким образом, чтобы обеспечить небольшие интервалы времени между визитами в целях исследования и обычными контрольными визитами, назначаемыми лечащим врачом с целью проведения стандартных анализов крови. Если на момент визитов в периоде последующего наблюдения отсутствуют результаты исследования липидного спектра (и анализа на HbA_{1c} на момент ежегодных визитов для пациентов с сахарным диабетом) и эти результаты не были получены в течение определенного временного промежутка, данные анализы будут выполнены координатором исследования или пациенты будут направлены к лечащему врачу для их выполнения.

9.3 Оценки конечных точек

При каждом визите после рандомизации координатор исследования будет спрашивать участников о наличии у них каких-либо симптомов или документов от лечащего врача с информацией о развитии события, относящегося к конечным точкам, с момента последнего визита в рамках исследования. Подробные инструкции по сбору первичной документации представлены в РПИ.

9.4 Биомаркеры крови и хранение биологических образцов геномов

Рандомизированным пациентам будет предложено участие в программе хранения биологических образцов, если это не запрещено местным законодательством. Участникам, предоставившим информированное согласие, будет предложено дать разрешение на хранение образцов их крови в соответствии с двумя протоколам хранения биологического материала. Один протокол разработан для исследования биомаркеров, а другой — для генетического тестирования. Участники, отказавшиеся принимать участие в одной или обеих программах хранения биологических образцов, смогут продолжить участие в основном исследовании. Созданные банки биологических образцов будут служить источником материала для будущих исследований. Несмотря на то, что в настоящем исследовании не выдвинуто никаких конкретных научных предположений, мы

рассматриваем возможности проведения вспомогательных исследований и обмена ресурсами с другими исследователями. Участникам будет предложено подписать отдельные формы согласие на использование образцов крови из банков для исследования на биомаркеры и для генетического исследования (ДНК). Если в клиническом центре нет возможности обработать образцы крови, их все равно можно включить в банк образцов для генетического исследования (в этом случае можно проводить сбор образцов слюны).

Образцы крови для банка биологических образцов будут отобраны во время рандомизации и, возможно, через 3 месяца наблюдения. Во время рандомизации будет взято не более 49 мл цельной крови, которая будет обработана и будет храниться в виде сыворотки, плазмы, РНК, и, если разрешено, в виде ДНК. Через 3 месяца наблюдения также можно провести забор образца цельной крови объемом не более 49 мл.

В исследовательском центре будут предприняты меры по сохранению тайны личности донора образцов крови. С этой целью образцы биологического материала будут обезличены. Персонал, обрабатывающий кровь из банка образцов, и другой персонал исследования, представляющий запросы на доступ к образцам, не будет иметь информацию, позволяющую установить связь между личностью участника и цифровым кодом. Сбор и хранение образцов биологического материала будет проводиться в условиях строгой конфиденциальности с созданием цепи обеспечения сохранности данных. Более подробная информация о программах хранения образцов биологического материала приведена в РПИ.

9.5 Приверженность к лечению

На визите рандомизации, визите через 6 месяцев и на всех последующих визитах будет проводиться оценка приверженности лечению с помощью модифицированного опросника Мориски из 4 вопросов (ответы на 4 вопроса по шкале Ликерта)⁵³⁻⁵⁶
[ENREF 54 ENREF 54.](#)

9.6 Оценка образа жизни

Для оценки готовности каждого участника к изменению влияющих на здоровье особенностей поведения координаторы исследования будут использовать опросники, разработанные в рамках подготовки «Пособия для врачей по оценке состояния пациентов и проведению консультаций по вопросам физической активности и питания (PACE)». Ответы, полученные при заполнении этих кратких опросников, будут использованы для определения рекомендаций по изменению образа жизни. Эти оценки будут проводиться во время рандомизации, через 3 месяца, через 12 месяцев, ежегодно и при визите завершения исследования.

9.7 Оценка качества жизни

Для количественной оценки всех связанных с качеством жизни результатах лечения, о которых сообщают пациенты, в исследовании ISCHEMIA будет применяться целый ряд апробированных методик. Исследователи будут использовать Сиэтлский опросник по стенокардии (SAQ) (для оценки качества жизни, связанного со стенокардией); шкалу оценки одышки Роуза (для оценки одышки); индекс активности заболевания университета

Дьюка (DASI) и подшкалу оценки ограничения физических возможностей опросника по стенокардии SAQ (для оценки функционального состояния), а также опросник для оценки общего состояния здоровья Rand; тест самооценки стрессоустойчивости (PSS) и опросник о состоянии здоровья пациента-8 (для оценки психологического состояния и скрининга на наличие симптомов депрессии); тест на оценку жизненной ориентации (пересмотренную версию) (LOT-R) (для оценки оптимистического настроения на будущее) и опросник EQ-5D (для оценки общего состояния здоровья и демографических показателей [например, семейное положение, образование, доходы]). Эти данные будут использоваться для анализа динамики состояния здоровья участников в обеих группах, для оценки интенсивности и направленности процесса восстановления здоровья в зависимости от выбранной при рандомизации стратегии лечения.

9.8 Экономическая оценка

Для оценки использования ресурсов здравоохранения координаторы клинических центров будут проводить сбор данных об использовании этих ресурсов, включая информацию о случаях госпитализации, посещениях отделений скорой помощи и проведении определенных кардиологических процедур и исследований при каждом визите в ходе исследования ISCHEMIA или при контакте с пациентами. Эти данные будут вносить в основную базу данных EDC исследования. Эти данные вместе с данными о счетах будут использованы для оценки и сравнения затрат на медицинскую помощь с точки зрения здравоохранения США для обеих стратегий лечения (сбор данных о счетах будет проводить экономическая группа Координационного центра EQOL; эти данные будут собирать только у участников исследования в США и будут вносить их в другую, не основную, базу данных EDC). Их также будут использовать вместе с клиническими данными о конечных точках и данными о качестве жизни, для подсчета чистых дополнительных затрат и продолжительности жизни с учетом количества сохраненных лет жизни за счет реализации инвазивной стратегии и полученного в ходе исследования коэффициента приращения эффективности затрат. Более подробная информация содержится в РПИ.

10. ГРАФИК ОЦЕНОК

Обзор визитов

Все участники пройдут скрининг на предмет соответствия критериям отбора, процедуру получения информированного согласия, им будет выполнена КТА-КА (при рСКФ ≥ 60 мл/мин) и они будут рандомизированы.

Последующее наблюдение рандомизированных участников будет осуществляться через 1,5; 3; 6 и 12 месяцев после рандомизации в течение первого года исследования и затем каждые 6 месяцев посредством визитов в клинику, телефонных звонков и других процедур, описанных ниже (полный график оценок и процедур приведен в [таблице 4](#)). В графике оценок и процедур ([таблица 4](#)) указан предпочтительный способ связи с пациентом на каждом визите. Общение с пациентом в рамках визитов, выполняемых раз в шесть месяцев, может осуществляться по телефону или электронной почте, в зависимости от стабильности состояния пациента, степени контроля факторов риска и удаленности пациента от клиники («географии») ([см. таблицу 4](#)). Если запланированный визит в клинику невозможен, для последующего наблюдения следует использовать другие способы связи, такие как телефон, электронная почта, общение с лечащим врачом, другим близким пациенту медицинским работником или членом семьи либо просмотр электронных медицинских карт или документов в публичном доступе. По прошествии первого года состояние участников будут контролировать каждые 6 месяцев до завершения исследования, непосредственно перед которым центры будут уведомлены о необходимости провести визит завершения исследования.

При наличии дополнительного финансирования контрольное наблюдение посредством телефонных звонков или общения по электронной почте каждые 6 месяцев или подтверждение актуальности информации о выживании в базе данных могут продолжаться и после завершения всех визитов в клинику, если это не запрещено местным законодательством. Во время этих контактов в рамках долгосрочного последующего наблюдения будет проводиться сбор информации о состоянии здоровья и принимаемых препаратах, а также о периодических госпитализациях.

При наличии дополнительного финансирования возможно контрольное наблюдение (посредством телефонных звонков, личных встреч или общения по электронной почте) за участниками, которых включили в исследование и затем исключили из него в связи с обнаружением в ходе КТА-КА необструктивной ИБС или ИБС с поражением ствола левой коронарной артерии. Такое наблюдение может включать до 5 визитов в первые 18 месяцев и затем до 2 визитов в год вплоть до окончания исследования. Участников, исключенных из исследования по результатам КТА-КА или нагрузочной пробы, попросят дать согласие на контакты с ними в будущем в научных целях.

Исключение из исследования Очень важно проведение полного и точного последующего наблюдения в течение всего исследования. Однако участник может отказаться от назначенного ему лечения в любое время. Это не означает исключение участника из исследования. Последующее наблюдение будет продолжаться в соответствии с графиком оценок. Если пациент в какой-либо момент откажется от последующих визитов в рамках исследования, будут предприняты все возможные попытки связаться с ним по телефону, почте, электронной почте, через членов его семьи, друзей или близких медицинских работников либо изучить медицинскую карту — с целью выявления исхода, если только пациент целенаправленно не откажется и от такого наблюдения. Если это не запрещено местным законодательством, для проверки

выживания пациента будут использованы национальные базы данных, содержащие сведения о смерти. Будет задокументирована причина исключения пациента из исследования в каждом случае, общая доля пациентов, исключенных из исследования, а также доля пациентов, исключенных из исследования и не полностью прошедших последующее наблюдение. В момент обсуждения исключения из исследования пациент должен в письменном виде указать, на какое последующее наблюдение он дает свое согласие.

Обзор экономических показателей и качества жизни

Сбор данных по экономическим показателям и качеству жизни, в том числе с помощью полных валидированных шкал для оценки качества жизни в рамках последующего наблюдения, будет проводиться на 3-м, 12-м, 24-м и 36-м месяцах с момента рандомизации и на последнем визите в рамках исследования ISCHEMIA. У пациентов, включенных в исследование в Северной Америке, данные будут собирать специально обученные проведению интервью по телефону сотрудники Координационного центра EQOL, а у пациентов, включенных в других регионах, — координаторы центров. Если участник умер в период последующего наблюдения, слишком болен, недееспособен или по другой причине не может участвовать в опросе, будут использованы данные опросника Proxy QOL, заполненного родственником или лицом, осуществляющим уход, либо данные из медицинской карты. Наконец, координатор центра будет собирать данные с помощью краткого опросника по влиянию симптомов стенокардии и одышки на качество жизни в выбранном промежутке времени (Brief/Symptom/QOL) и вводить эти данные в базу данных EDC исследования на каждом визите в течение 36 месяцев и затем каждые 6 месяцев до визита завершения исследования ISCHEMIA. Все данные по симптомам и качеству жизни будут обработаны и проанализированы группой по оценке качества жизни Координационного центра EQOL. В основную базу данных EDC исследования будут заносить данные о случаях госпитализации всех прошедших рандомизацию участников ISCHEMIA в каждом промежутке времени в рамках последующего наблюдения в течение всего исследования; эти данные служат показателем использования ресурсов. Кроме того, из данных по случаям госпитализации экономическая группа Координационного центра EQOL будет в течение исследования извлекать информацию о счетах за медицинские услуги участников, набранных в центрах на территории США. Координационный центр EQOL будет собирать сведения о счетах за медицинские услуги, извлекать необходимые данные, обрабатывать и анализировать их.

Таблица 4. График оценок и процедур, предусмотренных исследованием (интервалы между визитами см. в «Руководстве по проведению исследования»)

	Визит скрининга	Визит КТА-КА	Визит рандомизации (исходный визит)	Катетеризация и БА или АКШ	Контрольное наблюдение								
					1,5 м ^А 1-й визит	3 м mError! Book mark not defined 2-й визит	6 м ^В 3-й визит	12 м mError! Book mark not defined 4-й визит	18 м mError! Book mark not defined 5-й визит	24 м 6-й визит	30 м mError! Book mark not defined 7-й визит	36 м ^С 8-й визит	Частота по прошествии 36 месяцев
Проверка соответствия критериям отбора	X												
Информированное согласие (в том числе согласие на хранение биологических образцов в банке, если применимо)	X												
Тест на уровень креатинина и тест на беременность ^D	X												
Анамнез / состояние здоровья	X		X		X	X	X	X	X	X	X	X	1 раз в 6 мес.
Препараты для лечения сердечно-сосудистых заболеваний	X		X		X	X	X	X	X	X	X	X	1 раз в 6 мес.
Передача результатов ДЛИ с нагрузкой в центральную лабораторию ^E	X												
Класс по NYHA* и CCS**	X		X		X	X	X	X	X	X	X	X	1 раз в 6 мес.
Подписание разрешения на передачу медицинских карт			X				X		X		X		1 раз в 12 мес.

Компьютерная томография-ангиография коронарных артерий (КТА-КА)		X ^F											
Оценка безопасности ^G		X		X									
Жизненно важные показатели, масса тела, рост ^H			X		X	X	X	X	X	X	X	X	1 раз в 12 мес.
Стандартные лабораторные анализы ^I			X ^J		X	X	X	X	X	X	X	X	1 раз в 12 мес.
Взятие крови для банка биологических образцов			X			X ^K							
Сердечные биомаркеры ^L				X									
Электрокардиограмма (ЭКГ) ^M			X	X ^N				X		X			визит завершения исследования
Оценка образа жизни (РАСЕ) ^{***}			X			X		X		X		X	1 раз в 12 мес.
Консультация по образу жизни (РАСЕ) ^{***}			X		X	X	X	X	X	X	X	X	1 раз в 6 мес.
Модифицированный опросник Мориски для оценки приверженности пациентов лечению			X				X	X	X	X	X	X	1 раз в 6 мес.
Полная оценка качества жизни ^O			X			X		X		X		X	визит завершения исследования
Краткая шкала оценки влияния симптомов на качество жизни ^P			X		X	X	X	X	X	X	X	X	1 раз в 6 мес.
Исходная оптимальная консервативная терапия (ОКТ)			X										
Оценка и оптимизация консервативной терапии ^Q					X	X	X	X	X	X	X	X	1 раз в 6 мес.
Назначение даты выполнения катетеризации для участников группы СИЛ ^R			X										
Оценка госпитализаций					X	X	X	X	X	X	X	X	1 раз в 6 мес.
Оценка конечных точек				X	X	X	X	X	X	X	X	X	1 раз в 6 мес.

Расписание визитов последующего наблюдения будет составлено относительно даты рандомизации (исходного визита).

*NYHA — Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация **CCS — Канадское кардиологическое общество ***РАСЕ — Пособие для врачей по оценке состояния пациентов и проведению консультаций по вопросам физической активности и питания

- ^A Визиты на 1,5; 3 и 12-м месяцах должны проходить в клинике, если это позволяет стабильное состояние пациента, степень контроля факторов риска и география.
- ^B Визиты на 6; 18 и 30-м месяцах должны проходить в клинике, если это позволяет стабильное состояние пациента, степень контроля факторов риска и география.
- ^C После визита на 36-м месяце визиты последующего наблюдения должны хотя бы раз в год проходить в клинике. Визиты в клинику можно заменить контактом по телефону или электронной почте в зависимости от стабильности состояния пациента, степени контроля факторов риска и географии.
- ^D Уровень креатинина не определяют, если такой анализ проводился в течение предшествующих 90 дней; тест на беременность сдают только женщины, не достигших менопаузы.
- ^E Отправка в центральную лабораторию результатов ДЛИ с нагрузкой (выполненного сразу после набора и перед рандомизацией), протоколов и отчетов по расшифровке результатов этого исследования местными специалистами (специалистами центра).
- ^F КТА-КА не проводится при расчетной скорости клубочковой фильтрации < 60 мл/мин. В центральную лабораторию КТА-КА будут переданы замаскированные изображения КТА-КА и протоколы.
- ^G Оценка безопасности (см. раздел 14.4).
- ^H Рост измеряют только на визите рандомизации. Все эти показатели определяют только при проведении визита в клинике.
- ^I Должны быть проведены следующие анализы: липидный спектр (желательно натощак) и активность печеночных трансаминаз (по показаниям), уровень HbA_{1c} у больных сахарным диабетом на 4, 6 и 8-м визитах и затем ежегодно). Результаты этих анализов будут запрашивать у лечащего врача. Если результаты анализов отсутствуют, анализы должен провести лечащий врач пациента или персонал исследования.
- ^J Для рандомизации нужны результаты следующих стандартных анализов: общий анализ крови, уровни электролитов, креатинина, глюкозы, активности печеночных трансаминаз, липидный спектр и уровень HbA_{1c} у больных сахарным диабетом. Результаты анализов запрашивают у лечащего врача, поскольку ожидается, что эти анализы были выполнены в обычном порядке в течение предшествующих 6 месяцев. Если результатов нет, анализы выполняют на данном визите.
- ^K Может быть запрошено.
- ^L Для пациентов, которым выполняют БА: КК-МВ через 8–16 ± 2 часов или при выписке из больницы, в зависимости от того, какой интервал меньше (при невозможности выполнения анализа на КК-МВ определяют уровень тропонина). Для пациентов, которым выполняют АКШ: КК-МВ через 18 ± 6 часов (при невозможности выполнения анализа на КК-МВ определяют уровень тропонина). Результаты всех анализов на биомаркеры записывают в ЭИРК. Рекомендуется определять уровни биомаркеров перед всеми процедурами БА и АКШ.
- ^M ЭКГ отправляют в центральную лабораторию; ЭКГ требуется при каждом поступлении в больницу по поводу заболевания сердца и при проведении реваскуляризации; ЭКГ, выполненную через 1 год, отправлять в лабораторию не обязательно (запись хранится в центре).
- ^N После процедуры выполняют ЭКГ (через 60 ± 30 мин после БА, через 3 дня после АКШ).
- ^O Сиэтлский опросник по стенокардии / индекс активности университета Дьюка / Опросник для оценки общего состояния здоровья Rand / тест самооценки стрессоустойчивости / опросник о состоянии здоровья пациента / тест на оценку жизненной ориентации (пересмотренная версия) / опросник EQ-5D / демографические данные.
- ^P Ряд показателей Сиэтлского опросника по стенокардии / шкала оценки одышки Роуза / опросник EQ-5D.
- ^Q На каждом визите последующего наблюдения исследовательская группа, в сотрудничестве с лечащим (-ми) врачом (-ами), будет оценивать эффективность консервативной терапии и при необходимости оптимизировать ее в соответствии с рекомендациями и алгоритмами исследования.
- ^R Плановая катетеризация и реваскуляризация проводится только в группе СИЛ. Временные интервалы проведения катетеризации и реваскуляризации после рандомизации указаны в РПИ. Катетеризацию и оптимальную реваскуляризацию следует проводить в течение 30 дней после рандомизации в группу стратегии инвазивного лечения. В группе консервативного лечения катетеризация и оптимальная реваскуляризация проводится только участникам с симптомами рефрактерной стенокардии и участникам, перенесшим острую ишемию.

Визит скрининга

- Оценка состояния пациентов с умеренной или более выраженной ишемией по результатам ДЛИ с нагрузкой (см. [таблицу 1](#)) на соответствие критериям отбора.
- Оценка общего анамнеза и анамнестических сведений о сердечно-сосудистых заболеваниях на предмет соответствия критериям включения и невключения, перечисленным в [разделе 5.3](#).
- Подтверждение готовности потенциального участника исследования и его лечащего врача полностью пройти исследование.
- Внесение информации обо всех прошедших скрининг потенциальных участниках в бумажный журнал скрининга.
- Получение согласия на участие у потенциальных участников, соответствующих критериям включения и невключения по клиническому состоянию и критериям центра по выраженности ишемии и проявляющих интерес к участию в исследовании.
- Присвоение идентификационного номера пациента через ИСГО или ИСОИ участникам с рСКФ ≥ 30 мл/мин, предоставившим согласие на участие. Эти участники считаются включенными в исследование, (но не рандомизированными).
- Анализ на уровень креатинина, если он не был выполнен в предыдущие 90 дней.
- Тест на беременность для женщин, не достигших пременопаузы.
- Передача изображений, полученные при ДЛИ с нагрузкой у включенных в исследование участников электронном виде в соответствующую центральную лабораторию. (см. [раздел 6.4](#))

Визит КТА-КА

- Выполнение КТА-КА по слепой методике участникам с рСКФ ≥ 60 мл/мин.
- Передача замаскированных изображений КТА-КА в центральную лабораторию КТА-КА для интерпретации.
- Участникам с рСКФ 30-59 мл/мин выполнение КТА-КА перед рандомизацией не требуется.
- Оценка безопасности (например, осложнений КТА-КА).

Визит рандомизации (исходный визит) (планируется в течение 15 дней после получения согласия участника)

- Подтверждение соответствия критериям отбора по выраженности ишемии и результатам КТА-КА.
- Сбор анамнеза, включая информацию о прием препаратов для лечения ССЗ.
- Определение класса по классификации NYHA и CCS (см. РПИ).

- Оценка по краткой шкале оценки влияния симптомов на качество жизни (до рандомизации).
- Полная оценка качества жизни (до рандомизации).
- Заполнение модифицированного опросника Мориски для оценки приверженности пациентов лечению (см. РПИ).
- Регистрация жизненно важных показателей, измерение роста и массы тела.
- Выполнение ЭКГ в 12 отведениях и отправка данных в соответствующую центральную лабораторию ЭКГ; результаты ЭКГ с нагрузкой, описание симптомов и данные о гемодинамических показателях отправляют в ту же центральную лабораторию.
- Регистрация результатов стандартных лабораторных анализов, проведенных в течение предшествующих 6 месяцев, в том числе анализа по определению уровня HbA_{1c} у пациентов с сахарным диабетом. Если результаты этих анализов отсутствуют, на данном визите берут образец крови для их проведения (см. РПИ).
- Забор исходного образца крови для помещения в банк биологических образцов с целью анализа на биомаркеры и (или) генетического анализа.
- Рандомизация участников, соответствующих критериям отбора, в группы СИЛ или СКЛ с помощью ИСГО или ИСОИ. (После этого участник считается прошедшим рандомизацию.)
- Если участника распределили в группу СИЛ, планируется проведение катетеризации с оптимальной реваскуляризацией в течение 30 дней после рандомизации.
- Всем участникам будет выполнена оценка по RACE.
- Начало ОКТ у всех прошедших рандомизацию участников в соответствии с рекомендациями и алгоритмами исследования.

Катетеризация и реваскуляризация у участников, распределенных в группу СИЛ (согласно протоколу); также применимо ко всем процедурам реваскуляризации у участников обеих групп

- Катетеризация сосудов сердца и реваскуляризация (у участников группы СИЛ) согласно протоколу планируется в течение 30 дней после рандомизации.
- Реваскуляризация проводится оптимальным способом (ОИЛ) (см. РПИ).
- Пациентам, которым выполняют БА, проводят следующие процедуры:
 - ЭКГ в 12 отведениях через 60 ± 30 мин после БА и по необходимости при боли в груди;
 - забор крови для анализа на КК-МВ через $8-16 \pm 2$ часов после БА или при выписке из больницы, в зависимости от того, какой интервал меньше, (при невозможности анализа на КК-МВ определяют уровень тропонина);

- регистрация в ЭИРК информации об уровнях биомаркеров до и после процедуры.
- Пациентам, которым выполняют АКШ, проводят следующие процедуры:
 - ЭКГ в 12 отведениях через 3 дня после АКШ или при выписке из больницы, в зависимости от того, какой интервал меньше, и по необходимости при боли в груди;
 - забор крови для анализа на КК-МВ через 18 ± 6 часов после АКШ (при невозможности анализа на КК-МВ определяют уровень тропонина);
 - регистрация в ЭИРК информации об уровнях биомаркеров до и после процедуры.

Визит через 1,5 месяца (6 недель) (1-й визит)

- Оценка состояния здоровья
- Определение класса по классификации NYHA и CCS (см. РПИ).
- Регистрация жизненно важных показателей, измерение массы тела.
- Консультирование по образу жизни с использованием пособия PACE.
- Оценка по краткой шкале оценки влияния симптомов на качество жизни.
- Сбор данных по случаям госпитализации.
- Оценка конечных точек.
- Получение от лечащего врача участника результатов анализов на липидный спектр (желательно натоцак) и активность печеночных трансаминаз (по показаниям). Если результаты анализов отсутствуют, анализы должен провести лечащий врач пациента или персонал исследования.
- Исследовательская группа в сотрудничестве с лечащим (-им) врачом (-ми) оценивает эффективность консервативной терапии и при необходимости оптимизирует ее в соответствии с рекомендациями и алгоритмами исследования.

Визит на 3-м месяце (2-й визит)

- Оценка состояния здоровья.
- Определение класса по классификации NYHA и CCS (см. РПИ).
- Регистрация жизненно важных показателей, измерение массы тела.
- Оценка образа жизни и консультирование с использованием пособия PACE.
- Оценка по краткой шкале оценки влияния симптомов на качество жизни.
- Полная оценка качества жизни.
- Сбор данных по случаям госпитализации.

- Забор образца крови для помещения в банк биологических образцов.
- Оценка конечных точек.
- Получение от лечащего врача участника результатов анализов на липидный спектр (желательно натоцак) и активность печеночных трансаминаз (по показаниям). Если результаты анализов отсутствуют, анализы должен провести лечащий врач участника или персонал исследования.
- Исследовательская группа в сотрудничестве с лечащим (-им) врачом (-ми) оценивает эффективность консервативной терапии и при необходимости оптимизирует ее в соответствии с рекомендациями и алгоритмами исследования.

Визиты на 6, 18, 30-м месяцах (3, 5, 7-й визиты соответственно)

- Оценка состояния здоровья.
- Определение класса по классификации NYHA и CCS (см. РПИ).
- Регистрация жизненно важных показателей, измерение массы тела (только при проведении визита в клинике).
- Заполнение модифицированного опросника Мориски для оценки приверженности пациентов лечению (см. РПИ).
- Консультирование по образу жизни с использованием пособия PACE.
- Оценка по краткой шкале оценки влияния симптомов на качество жизни.
- Сбор данных по случаям госпитализации.
- Оценка конечных точек.
- Получение от лечащего врача участника результатов анализов на липидный спектр (желательно натоцак) и активность печеночных трансаминаз (по показаниям). Если результаты анализов отсутствуют, анализы должен провести лечащий врач участника или персонал исследования.
- Исследовательская группа в сотрудничестве с лечащим (-им) врачом (-ми) оценивает эффективность консервативной терапии и при необходимости оптимизирует ее в соответствии с рекомендациями и алгоритмами исследования.

Визиты на 12, 24, 36-м месяцах (4, 6, 8-й визиты соответственно)

- Оценка состояния здоровья.
- Определение класса по классификации NYHA и CCS (см. РПИ).
- Регистрация жизненно важных показателей, измерение массы тела.
- Выполнение ЭКГ в 12 отведениях и передача результатов в центральную лабораторию — только на визите на 24-м месяце. Кроме этого, ЭКГ можно выполнить через 12 месяцев (результаты этого исследования хранятся в центре).

- Заполнение модифицированного опросника Мориски для оценки приверженности пациентов лечению (см. РПИ).
- Оценка образа жизни и консультирование с использованием пособия PACE.
- Оценка по краткой шкале оценки влияния симптомов на качество жизни.
- Полная оценка качества жизни (до 36 месяцев).
- Сбор данных по случаям госпитализации.
- Оценка конечных точек.
- Получение от лечащего врача участника результатов анализов на липидный спектр (желательно натошак) и печеночные трансаминазы (по показаниям), а также HbA_{1c} у пациентов с сахарным диабетом. Если результаты анализов отсутствуют, анализы должен провести лечащий врач участника или персонал исследования.
- Исследовательская группа в сотрудничестве с лечащим (-им) врачом (-ми) оценивает эффективность консервативной терапии и при необходимости оптимизирует ее в соответствии с рекомендациями и алгоритмами исследования.

Продолжающиеся визиты последующего наблюдения (каждые 6 месяцев после визита на 36-м месяце и до завершения исследования)

- Оценка состояния здоровья.
- Определение класса по классификации NYHA и CCS (см. РПИ).
- Регистрация жизненно важных показателей, измерение массы тела (только раз в год на визитах в клинике).
- Заполнение модифицированного опросника Мориски для оценки приверженности пациентов лечению.
- Оценка образа жизни по пособию PACE (только раз в год).
- Консультирование по образу жизни с использованием пособия PACE.
- Оценка по краткой шкале оценки влияния симптомов на качество жизни.
- Сбор данных по случаям госпитализации.
- Оценка конечных точек.
- Получение от лечащего врача участника результатов анализов на липидный спектр (желательно натошак) и активность печеночных трансаминаз (по показаниям). Определение уровня HbA_{1c} (только у пациентов с сахарным диабетом раз в год). Если результаты анализов отсутствуют, анализы должен провести лечащий врач участника или персонал исследования.
- Исследовательская группа в сотрудничестве с лечащим (-им) врачом (-ми) оценивает эффективность консервативной терапии и при необходимости оптимизирует ее в соответствии с рекомендациями и алгоритмами исследования.

Визит завершения исследования (в дополнение ко всем обследованиям, проводимым на регулярных плановых визитах)

- Выполнение ЭКГ в 12 отведениях и передача результатов в центральную лабораторию.
- Полная оценка качества жизни.
- Получение от лечащего врача участника результатов анализа на липидный спектр (желательно натошак), а также анализа на HbA_{1c} у пациентов с сахарным диабетом. Если у лечащего врача результаты анализов отсутствуют, анализы должен провести лечащий врач участника или персонал исследования.

11. ЭКСПЕРТНАЯ ОЦЕНКА КЛИНИЧЕСКИХ СОБЫТИЙ

Независимый комитет по оценке клинических событий (КОКС) будет изучать данные и оценивать все события, относящиеся к основной и некоторым дополнительным конечным точкам в маскированном режиме на основании определений, данных в протоколе исследования. Будут оценены следующие конечные точки: смерть (и ее причина), инфаркт миокарда, остановка сердца с успешной реанимацией, госпитализация по поводу нестабильной стенокардии, госпитализация по поводу сердечной недостаточности, инсульт и транзиторная ишемическая атака. Поскольку данное исследование не является слепым, для устранения предубежденности при оценке событий будут применены несколько стратегий выявления всех предполагаемых событий, относящихся к конечным точкам у всех участников, в том числе тщательно проработанные инструменты сбора данных, сосредотачивающие внимание сотрудников центров на ключевых событиях, относящихся к конечным точкам, скрининг данных центральной лаборатории по интерпретации ЭКГ, обучение исследователей и координаторов центров процедурам КОКС, а также обработка данных по событиям, обнаруженным врачами во время изучения исходных документов по уже выявленным событиям, относящимся к конечным точкам. Будут соблюдаться меры предосторожности с целью сокрытия от экспертов данных, по которым можно идентифицировать участника или группу, в которую он был распределен. Членам КОКС во избежание их предубежденности не будет предоставлен доступ к данным по рандомизации, что является важным аспектом данного неслепого исследования.

12. СТАТИСТИЧЕСКИЕ ОЦЕНКИ И ПЛАН АНАЛИЗА

12.1 Определение объема выборки и статистическая мощность

12.1.1 Оценки и предположения

Планируемый объем выборки в этом исследовании составляет приблизительно 8000 рандомизированных пациентов, что обеспечивает высокую мощность критерия проверки основной гипотезы о превосходстве СИЛ при некоторых обоснованных предположениях о частоте событий, относящихся к комбинированной основной конечной точке, о величине различия групп СИЛ и СКЛ по частоте событий, а также о схеме набора пациентов в исследование и их исключении. Предполагается, что события, относящиеся к комбинированной основной конечной точке, будут отмечены у 20% (диапазон 15–25%) пациентов в группе СКЛ в течение 4 лет после рандомизации. Эта оценка получена на основе предполагаемого распределения ИБС в данной популяции (по документированным данным центральных лабораторий о случаях умеренной или более выраженной ишемии и по данным КТА-КА о случаях ИБС со стенозом КА), а также на неопубликованных данных исследования COURAGE и данных нескольких сводных реестров, содержащих результаты диагностических лучевых исследований с нагрузкой. Помимо частоты событий в группе СКЛ еще одним ключевым фактором, влияющим на оценку объема выборки, является более высокая эффективность лечения, которую можно обоснованно ожидать при использовании СИЛ. При расчете объема выборки учитывался ряд показателей, включая следующие: (i) оценки величины эффекта лечения, полученные в других исследованиях; (ii) ожидаемое увеличение эффекта лечения при использовании КТА-КА для исключения ИБС без стеноза КА; (iii) возможность проведения катетеризации в группе СКЛ с нарушением данного протокола и (iv) оценки минимальной величины эффекта лечения, которая по мнению исследователей необходима для того, чтобы признать его существенным и клинически значимым. В результате тщательного анализа вышеперечисленных и других факторов объем выборки был выбран так, чтобы обеспечить достаточно высокую мощность для определения 15%-го относительного уменьшения (с 20% до 17%) 4-летней частоты событий, относящихся к комбинированной основной конечной точке, в группе СИЛ по сравнению с группой СКЛ (остальные предположения см. в подписи к [таблице 5](#)). Ввиду того что сделанные предположения о частоте событий и различии в результатах лечения могут частично не выполняться в ходе исследования ISCHEMIA, объем выборки был также рассчитан для нескольких возможных комбинаций значений параметров. Окончательный объем выборки выбирался так, чтобы обеспечить необходимую мощность исследования даже в том случае, если принятые предположения окажутся слишком оптимистичными. Снижение мощности из-за нарушений протокола учитывалось при анализе объема выборки путем вычисления мощности при относительно более низком предполагаемом эффекте лечения (20% вместо 17%). В идеальном случае при точном соблюдении протокола можно ожидать большей величины эффекта лечения. Помимо основных целей исследования, сформулированных в терминах проверки гипотезы (о превосходстве СИЛ), еще одной важной целью является оценка величины различия результатов (с приемлемым уровнем статистической точности) вне зависимости от того, имеет ли преимущество одна из стратегий или они равнозначны. По этой причине данное исследование обеспечивает необходимую статистическую мощность как для проверки указанной гипотезы, так и для точной оценки параметров (с узкими доверительными интервалами).

12.1.2 Сводка данных по мощности исследования и точности определения параметров

Как показано в приведенных ниже [таблицах 5](#) и [6](#), при планируемом объеме выборки в приблизительно 8000 рандомизированных пациентов оценка отношения рисков будет отличаться от истинного значения множителем, не превосходящим значения 1,11 с вероятностью 95%. Кроме того, такой объем выборки обеспечит мощность исследования $\geq 90\%$ при сравнении двух рандомизированных групп по комбинированной основной конечной точке, исходя из предположения, что общая 4-летняя частота событий, относящихся к комбинированной основной конечной точке, в группе СКЛ составит 20%, а относительное снижение этой частоты в группе СИЛ составит 15% (т. е. частота событий уменьшится с 20% до 17%). Если вместо 15%-го снижения 4-летней частоты событий в группе СИЛ будет достигнуто 13%-е снижение при сохранении 20%-й 4-летней частоты событий в группе СКЛ, то мощность исследования составит $\geq 80\%$. Таким образом, необходимая мощность исследования достигается даже при более консервативном предположении о величине эффекта лечения. Наконец, если общая 4-летняя частота событий, относящихся к комбинированной основной конечной точке, в группе СКЛ составит 15% вместо 20%, а относительное снижение этой частоты в группе СИЛ будет по-прежнему равно 15%, то мощность исследования также будет $\geq 80\%$. Отсюда следует, что необходимая мощность исследования достигается даже при более консервативной оценке частоты событий, связанных с основной конечной точкой. Значения мощности исследования и точности определения параметров при других предположениях представлены соответственно в [таблице 5](#) и [таблице 6](#) ниже.

Таблица 5. Оценка мощности исследования в зависимости от общей 4-летней частоты событий в группе СКЛ и общего 4-летнего снижения риска в группе СИЛ (Δ)

Предполагаемая 4-летняя частота событий в группе СКЛ	Оценка мощности		
	$\Delta = 0,13$	$\Delta = 0,15$	$\Delta = 0,17$
Частота событий, %			
10%	48%	60%	72%
15%	67%	80%	89%
20%	82%	92%	97%
25%	92%	97%	99%
30%	97%	99%	$\geq 99\%$

ПРИМЕЧАНИЕ. Δ — относительное снижение 4-летней частоты событий в группе СИЛ по сравнению с группой СКЛ. **Допущения.** Двухсторонний логранговый критерий с уровнем значимости 0,05; по 4000 пациентов в каждой группе; средний период наблюдения 3,7 года; ежегодные потери для наблюдения 0,85%; экспоненциальное распределение выживаемости.

Таблица 6. Оценка точности (пределы погрешности) вычислений в зависимости от предполагаемой 4-летней частоты событий в группе СКЛ и общего 4-летнего снижения риска в группе СИЛ (Δ)

Предполагаемая 4-летняя частота событий в группе СКЛ	Предел погрешности		
	$\Delta = 0,13$	$\Delta = 0,15$	$\Delta = 0,17$
Частота событий, %			
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

ПРИМЕЧАНИЕ. Предел погрешности рассчитывается как антилогарифм полуширины 95%-го доверительного интервала, полученного для оценки логарифма отношения рисков.

Предположения: Использовалась одномерная регрессионная модель Кокса с бинарной переменной стратегии лечения и 95%-е доверительные интервалы, рассчитанные методом Вальда. Описание дополнительных предположений приведено в подписи к таблице 5.

12.2 План статистического анализа

Все сравнения результатов лечения в рандомизированных группах будут выполнены в соответствии с принципом «исходно назначенного лечения», то есть анализ (и регистрация событий, относящихся к конечным точкам) будет проводиться в соответствии со стратегией рандомизации пациентов, вне зависимости от последующего назначения инвазивного лечения или направления на инвазивные диагностические процедуры. Для статистического сравнения групп будут использоваться двухсторонние критерии значимости. Окончательный план статистического анализа будет составлен до завершения исследования и начала анализа данных.

12.2.1 Анализ основной конечной точки

Статистическое сравнение двух рандомизированных групп по комбинированной основной конечной точке будет проводится методами анализа «времени до события» с использованием данных о времени, прошедшем от момента рандомизации пациента до наступления любого события, относящегося к комбинированной основной конечной точке (смерти от ССЗ или нелетального ИМ). Основным средством оценки различий между двумя рандомизированными группами по результату лечения будет служить модель пропорциональных рисков Кокса. Чтобы сохранить необходимую мощность исследования при неоднородном составе пациентов, при сравнении групп могут быть учтены некоторые прогностически важные исходные переменные, которые будут подробно описаны и заранее определены в плане статистического анализа. Для сравнения групп по основной конечной точке будет использоваться уровень значимости $\alpha = 0,05$. Помимо параметров

регрессионной модели Кокса для каждой группы лечения будет получена оценка вероятности бессобытийной выживаемости в зависимости от времени наблюдения. Для получения этой оценки будет использован метод Каплана — Майера, а результаты будут представлены вместе с поточечными 95%-ми доверительными интервалами. Если полученные данные будут свидетельствовать о различии результатов лечения в двух группах, будет проведен дополнительный анализ однородности лечебного эффекта, чтобы понять, является ли он схожим для всех пациентов или зависит от определенных характеристик пациентов, которые будут заранее определены в плане статистического анализа.

12.2.2 Анализ дополнительных конечных точек

Будут получены оценки для следующих дополнительных конечных точек: (1) качество жизни при оценке по шкале частоты приступов стенокардии и шкале качества жизни опросника SAQ; (2) комбинированный показатель, учитывающий случаи смерти от сердечно-сосудистых заболеваний, случаи нелетального инфаркта миокарда и инсульта; (3) комбинированный показатель, учитывающий случаи смерти от сердечно-сосудистых заболеваний, случаи нелетального ИМ, остановки сердца с успешной реанимацией и госпитализации по поводу нестабильной стенокардии или сердечной недостаточности; (4) все случаи смерти, независимо от причины; (5) случаи смерти от ССЗ; (6) случаи ИМ; (7) случаи остановки сердца с успешной реанимацией; (8) случаи госпитализации по поводу нестабильной стенокардии; (9) случаи госпитализации по поводу сердечной недостаточности; (10) случаи инсульта; (11) комбинированный показатель, учитывающий случаи смерти от сердечно-сосудистых заболеваний, нелетального ИМ, инсульта, остановки сердца с успешной реанимацией и госпитализации по поводу нестабильной стенокардии или сердечной недостаточности; а также (12) использование ресурсов здравоохранения, затраты и экономическая эффективность. Планы анализа качества жизни и экономических конечных точек рассматриваются ниже, в [разделах 12.2.4](#) и [12.2.5](#). Анализ других дополнительных конечных точек будет проводиться аналогично анализу основной конечной точки, с использованием времени от рандомизации пациента до первой регистрации события, относящегося к соответствующей дополнительной конечной точке и характеризующего ответ на лечение.

Однозначные рабочие определения всех конечных точек исследования будут приведены в уставе комитета по оценке клинических событий и в плане статистического анализа до проведения незамаскированного анализа. Главное определение ИМ для основного анализа основных и дополнительных конечных точек будет сформулировано исходя из общепринятого определения ИМ⁵⁷. Другие определения будут сформулированы исходя из общепринятого определения ИМ и критериев классификации обширных инфарктов. Эти определения будут использованы при дополнительных анализах. В дополнение к этому, методики сбора данных и процедура оценки событий позволяют также формулировать альтернативные определения ИМ для анализа конечных точек.

12.2.3 Резервный план при недостаточном количестве событий, относящихся к основной конечной точке

Предполагается, что 4-летняя частота событий, относящихся к основной конечной точке, в группе СКЛ составит 20%. Эта оценка основана на данных, полученных из нескольких источников, включая подисследование с выполнением ОФЭКТ в исследовании COURAGE

и несколько реестров диагностических лучевых исследований с нагрузкой. Хотя считается, что это значение является достаточно консервативной оценкой, приемлемая точность определения частоты событий, связанных с основной конечной точкой, может быть достигнута только в процессе последующего набора пациентов и их последующего наблюдения. Чтобы обеспечить необходимую мощность и информативность основного анализа, до получения первого набора незамаскированных данных будет создан проспективный план, позволяющий продлить период последующего наблюдения и (или) заменить основную конечную точку в соответствии с данными об общей частоте событий. В определенный момент в период исследования будет получена оценка общей частоты событий, относящихся к основной конечной точке, и прогностическая оценка окончательного количества таких событий. Если после этого оценка абсолютной мощности (т. е. полученная на основе суммарных данных о частоте событий без разделения по группам) окажется меньше исходного целевого значения 90%, то будет предпринято одно из следующих действий.

1. Увеличение периода последующего наблюдения для реализации большего количества событий.
2. Замена основной конечной точки на ту, которая встречается чаще.
 - При этом текущая основная конечная точка станет дополнительной конечной точкой.
 - В качестве новой основной конечной точки предлагается использовать комбинированный показатель, учитывающий случаи смерти от ССЗ, ИМ, остановки сердца с успешной реанимацией и госпитализации по поводу нестабильной стенокардии или сердечной недостаточности.
3. Использование рекомендаций независимой консультативной группы.

Независимая консультативная группа будет сформирована вне структуры КМДБ для анализа оценок абсолютной мощности и составления рекомендаций директору NHLBI. Члены этой группы не будут иметь доступа к незамаскированным данным, разделенным по группам лечения, и другой информации, которая может повлиять на их рекомендации.^{58, 59} Все дополнения будут окончательно сформулированы совместно с КМДБ и внесены в план статистического анализа до проведения первого промежуточного незамаскированного анализа.

12.2.4 Анализ качества жизни

Все сравнительные анализы качества жизни будут проводиться в соответствии с принципом «исходно назначенного лечения». Анализ данных для каждого показателя качества жизни, используемого в исследовании, будет проводиться в несколько этапов. Сначала будет проведен простейший описательный и сравнительный анализ в группах исходно назначенного лечения. Оценки мощности для этого этапа анализа, полученные на основе данных исследования COURAGE, показывают, что для определения различия в $\frac{1}{4}$ стандартного отклонения по 3 вышеуказанным основным показателям качества жизни мощность критерия должна быть больше 99%. На втором этапе будут исследованы временные изменения показателей относительно их исходных значений и выявлены основные определяющие факторы этих изменений с помощью регрессионного анализа. Так как в современной статистической литературе нет единого мнения по поводу выбора

наилучшего способа решения задачи множественных сравнений, возникающей при использовании независимых балльных оценок от каждого пациента, в этом исследовании предлагается использовать два взаимодополняющих подхода. Во-первых, в качестве наиболее важных показателей у пациентов с ИБС будут указаны частота приступов стенокардии и оценка качества жизни по шкалам опросника SAQ, а сравнительные анализы по всем остальным показателям будут отнесены к категории дополнительных (описательных). Во-вторых, при анализе будет использоваться модель со смешанными эффектами, в которой для моделирования временной зависимости (фиксированного эффекта) будут использоваться все имеющиеся данные о качестве жизни в каждый момент времени получения оценок. С помощью этой адаптированной модели можно будет оценить суммарное различие между группами по показателям качества жизни, а также проверить общую гипотезу об отсутствии таких различий по прошествии длительного времени. Кроме этого, можно будет оценить разность площадей под кривыми качества жизни для двух групп лечения (и проверить гипотезу о том, что в среднем различия между группами по этому показателю отсутствуют). Эта модель также позволит оценить различия между группами по качеству жизни в конце исследования и в промежуточные моменты времени. Наконец, для учета региональных различий в показателях качества жизни, которые могут проявиться несмотря на использование нами методик, в значительной степени учитывающих особенности разных культур, будет исследована взаимосвязь между показателями качества жизни, лечением и географическим регионом.

12.2.5 Анализ экономических показателей лечения

Анализ экономических показателей лечения в исследовании ISCHEMIA будет состоять из двух основных частей — эмпирического сравнения затрат в группах исходно назначенного лечения и анализа эффективности затрат. Основное статистическое сравнение двух групп по эмпирическим данным о затратах будет проводиться в соответствии с принципом «исходно назначенного лечения». Пациенты, набранные в исследование за пределами США, будут исключены из этого анализа. Доверительные интервалы для найденных разностей затрат будут вычисляться с помощью бутстреп-методов.

При анализах эффективности затрат будет получена оценка дополнительных затрат, которые требуются для сохранения одного года жизни в группе СИЛ по сравнению с группой СКЛ. При дополнительных анализах мы введем весовые факторы полезности, которые позволят учесть показатели качества жизни при оценке дополнительных затрат, возникающих при использовании СИЛ по сравнению с СКЛ, в течение дополнительного года жизни. Эти анализы будут проводиться с учетом их социальной значимости: максимальная продолжительность жизни в этих анализах будет выбираться так, чтобы полученные оценки коэффициента приращения эффективности и полезности затрат можно было сравнить с существующими социальными стандартами. Будут также вычислены величины эффективности затрат и полезности затрат за время исследования, хотя эти показатели являются менее важными, так как они не учитывают долгосрочных преимуществ и затрат и их нельзя сравнить с социальными стандартами. Все затраты будут рассчитываться с учетом инфляции, после чего и затраты, и ожидаемая продолжительность жизни будут пересчитаны на текущий момент с учетом 3%-го ежегодного снижения. Будут построены графики приемлемости эффективности затрат, характеризующие вероятность того, что вмешательство окажется экономически эффективным при некотором приемлемом ценовом диапазоне (диапазоне значений

«порога готовности платить»). Кроме этого, будет проведен всесторонний анализ чувствительности.

12.2.6 Промежуточный анализ

По этическим соображениям промежуточный анализ клинических конечных точек и событий, имеющих ключевое значение для безопасности, будет проводиться через равные интервалы времени в течение всего исследования. Независимый комитет по мониторингу данных и безопасности (КМДБ), назначенный NHLBI, будет следить за безопасностью пациентов и наблюдать за проведением исследования ([см. раздел 14.1](#)). Основной целью этих промежуточных анализов является обеспечение безопасности пациентов в исследовании и анализ собранных данных о конечных точках по группам лечения для определения возможных различий, которые свидетельствуют о превосходстве одной из рандомизированных стратегий лечения. Кроме того, промежуточный мониторинг будет включать наблюдение за набором пациентов, контроль соответствия протоколу исследования, отслеживание состояния набора данных, оценку соответствия частоты событий в контрольной группе тем значениям, которые использовались при расчете объема выборки и наблюдение за другими факторами, характеризующими общий ход исследования и правильность его проведения. Так как на момент проведения промежуточных анализов процедура оценки некоторых событий может быть еще не закончена, в этих анализах, будут использоваться, во-первых, данные по событиям, в отношении которых имеется оценка, а во-вторых — данные обо всех событиях, о которых имеется доступная информация. Ко второй категории относятся события, в отношении которых имеется оценка КОКСа, и события, внесенные в эИРК или выявленные исследователями, в отношении которых оценка КОКСа еще не представлена. Результаты промежуточных анализов и отчеты о состоянии будут тщательно анализироваться КМДБ с соблюдением конфиденциальности. Подробные планы промежуточного мониторинга будут представлены в отдельном плане анализа, разработанном КМДБ.

При промежуточных сравнениях стратегий лечения основное внимание будет уделяться всем случаям смерти, независимо от причины, и событиям, относящимся к комбинированной основной конечной точке (смерть от сердечно-сосудистых заболеваний и ИМ). Для анализа будут использоваться модели пропорциональных рисков Кокса, в которых стратегия лечения будет рассматриваться в качестве ковариаты. Будут представлены результаты вычисления отношения рисков и 95%-е доверительные интервалы для групп СИЛ и СКЛ. Чтобы учесть последовательный характер использования критериев значимости в процессе накопления данных, при интерпретации данных промежуточных анализов будет использоваться групповой последовательный метод Лана — ДеМетса⁶⁰. Границы мониторинга по каждой конечной точке будут устанавливаться на основе двусторонней симметричной функции альфа-затрат О'Брайена — Флеминга с общим уровнем значимости двустороннего критерия $\alpha = 0,05$. Критические граничные значения в подходе О'Брайена — Флеминга являются большими на ранних этапах исследования и постепенно уменьшаются на более поздних стадиях.⁶¹ Эти границы мониторинга предназначены для интерпретации результатов промежуточных анализов и не будут использоваться для досрочного прекращения исследования.

При промежуточном мониторинге также будет проанализирован дополнительный ключевой параметр — частота случаев досрочной катетеризации среди пациентов, рандомизированных в группу СКЛ. Все случаи катетеризации будут классифицированы по

следующим критериям: (1) допускается ли данный случай катетеризации протоколом (например, в случае зарегистрированных рефрактерных симптомов заболевания) и (2) предшествовало ли катетеризации событие, относящееся к основной конечной точке (т. е. ИМ). Высокая частота случаев досрочной катетеризации в группе СКЛ без предшествующих событий, относящихся к конечной точке, будет означать, что фактическая статистическая мощность исследования может оказаться недостаточной. Более того, если случаи катетеризации сопровождались частым нарушением протокола, то вывод об отсутствии лечебного эффекта может оказаться малоинформативным. В связи с этим, частота случаев досрочной катетеризации в группе СКЛ будет тщательно проанализирована и документирована. Основное внимание будет уделяться оценке вероятности катетеризации для пациентов группы СКЛ в заданный период времени и до возникновения одного из событий, относящихся к конечной точке. Для расчета этой вероятности будет получена оценка распределения «времени, прошедшего от рандомизации до катетеризации» для пациентов группы СКЛ. Для этого будет использоваться кумулятивная функция частоты событий для конкурирующих рисков.⁶² При проведении этого последнего анализа наблюдения будут либо цензурированы по дате последнего контакта, либо прекращены при регистрации у пациента первого события, относящегося к основной конечной точке (в зависимости от того, какая дата является более ранней).

Решение о продолжении исследования будет основываться не только на данных о величине различий между рандомизированными группами лечения и статистической значимости полученных результатов, но и на тщательном анализе множества других важных факторов, включая необходимость в уточнении оценок параметров, общий ход и правильность проведения исследования (в том числе с учетом обсуждаемой выше частоты случаев катетеризации в группе СКЛ), а также информации, которая будет доступна из других исследований на момент принятия решения КМДБ. При достижении критической границы остановки исследования на его ранних стадиях необходимо также учитывать тот факт, что реваскуляризация может повысить риски для пациента в послеоперационный период, но в долгосрочной перспективе приводит к улучшениям. Хотя в данном исследовании принята гипотеза о том, что клинические исходы улучшаются при использовании СИЛ, следует подчеркнуть, что небольшая величина лечебного эффекта для основной конечной точки еще не означает, что в ходе исследования не достигнуто никаких результатов. В действительности, данные, свидетельствующие об отсутствии значительного превосходства стратегии инвазивного лечения, имели бы исключительно важное значение для клинической практики и при составлении рекомендаций по оказанию медицинской помощи. Вместе с тем, для получения такого рода данных требуется большой объем выборки. При прекращении исследования на ранних стадиях, когда выборка еще не сформирована в полном объеме, отсутствие статистически значимого различия между группами может сопровождаться слишком широкими доверительными интервалами, в результате чего будет невозможно прийти к каким-либо четким выводам. КМДБ будет учитывать эти обстоятельства вместе с другими факторами при формулировании рекомендаций относительно продолжения исследования.

13. ОБРАЩЕНИЕ С ДАННЫМИ И ХРАНЕНИЕ ЗАПИСЕЙ

13.1 Электронная система регистрации данных (EDC)

В отношении пациентов, вступивших в рандомизированный этап исследования, будет собран полный набор данных. Основная система сбора данных в ISCHEMIA — электронная система регистрации данных (EDC) с веб-интерфейсом, основанная на валидированной и соответствующей нормативным требованиям (Свод федеральных нормативных актов США [CFR], глава 21, часть 11) платформе электронных документов и электронных подписей. В эту систему будут вноситься все данные, получаемые на протяжении всего исследования, кроме информации об экономических показателях и качестве жизни.

13.2 Управление данными и их качество

В процессе ввода данных в реальном времени будут помечаться все не соответствующие нормальному диапазону значения и отсутствующие или противоречивые значения основных переменных, и в центр будут сразу направляться запросы по этим данным. При создании запроса по конкретному значению устанавливается флажок в поле базы данных, позволяющий системе отслеживать запросы и создавать отчеты по неразрешенным запросам. Запросы также можно создавать при просмотре заполненных форм вручную. Эти запросы будут вводиться в базу данных и отслеживаться тем же образом, что и запросы, созданные компьютером. Через равные промежутки времени все данные будут передаваться из базы данных EDC в ЦСА для статистического обобщения, описания и анализа. В ЦСА будет проводиться дальнейшая перекрестная проверка данных, обнаруженные несоответствия будут помечаться и разрешаться через систему запросов. Координационный центр по статистическому анализу и управлению данными (SDCC) будет проводить внутренние проверки качества базы данных и аудиты данных в течение исследования.

13.3 Конфиденциальность и безопасность данных

Доступ к хранящимся в компьютерной системе данным будет предоставляться только по паролю; централизованная система контроля будет записывать все эпизоды доступа к данным и составлять отчеты. Компьютерная сеть DCRI защищена файрволом. Для обеспечения анонимности участников в электронных ИРК (эИРК) будет указан только идентификационный номер пациента в исследовании. При представлении данных не будет использована информация, позволяющая идентифицировать участников. Исследовательская документация, позволяющая идентифицировать участников, будет сохраняться в конфиденциальности в соответствии с требованиями законодательства. Если иное не требуется законодательством, участников в документах по исследованию не будут идентифицировать по имени, личному идентификационному номеру (например, номеру по системе социального страхования), адресу, номеру телефона или любому другому персональному идентификатору. Эта информация будет храниться в каждом отдельном центре и не будет разглашаться координационному центру, за исключением случаев, когда это нужно для централизованного последующего наблюдения за клиническим состоянием, качеством жизни и экономическими показателями участников.

Участников проинформируют, что врач-исследователь и его (ее) исследовательский персонал передадут результаты анализов, проведенных в рамках исследования, в координационный центр и в NIH. Участников проинформируют о том, что их документация может изучаться третьими лицами в соответствии с федеральными, региональными (местными) нормами или нормами штата. Третьи лица могут включать мониторов ККЦ/SDCC, ЭСО/ЭК, NIH, других государственных органов, согласно местному законодательству, или представителей этих организаций.

Идентификаторы изображений, содержащиеся в заголовке DICOM, будут удалены в процессе загрузки изображений поставщиком услуги передачи и хранения изображений в этом исследовании.

13.4 Обучение

Все сотрудники исследовательских центров и центральных лабораторий, имеющие доступ к данным по исследованию ISCHEMIA, пройдут обучение по пользованию системой EDC. Записи о пройденном обучении будут храниться в службе технической поддержки EDC в SDCC.

13.5 Хранение документации

Документация по исследованию будет храниться исследователями центров в течение шести (6) лет после окончания срока действия гранта или в течение периода времени, установленного местным законодательством, если этот период времени превышает 6 лет.

13.6 Управление данными по экономическим показателям и качеству жизни

Исследования экономических показателей и качества жизни будут неотъемлемой частью клинического исследования и будут упомянуты в форме информированного согласия на участие в основном исследовании. Специалисты, проводящие интервью, не будут знать, в какой группе находится тот или иной пациент. Обработку данных, контроль качества и анализ данных по EQOL будут проводить сотрудники EQOLCC. Хотя компьютерная сеть EQOL не является столь же контролируемой средой, как клинические базы данных, в EQOL используются те же протоколы безопасности сетей, включая защиту паролем, ограничение времени сеанса и ограничение доступа. Документы с информацией об участниках будут храниться с соблюдением конфиденциальности в отдельной защищенной базе данных SQL Server, при этом имя участника не будет разглашаться ни при каких обстоятельствах. Несмотря на необходимость раскрытия личности пациентов для проводящих интервью специалистов в целях сбора данных по EQOL, доступ к размаскированной информации будет ограничен, не будут указаны ни в файлах электронных баз данных, ни файлах с результатами анализов. В электронных базах данных используются (закодированные) идентификаторы участников исследования. Помимо того, что идентификаторы участников никак не будут связаны с клинической базой данных, их не будут передавать ни спонсору, ни третьей стороне ни при каких условиях. Перед проведением интервью специалисты будут получать от участника по телефону согласие по форме, утвержденной ЭСО университета Дьюка. Все данные EQOL анализируют только с использованием закодированных идентификаторов пациентов (а не

прямых идентификаторов участников), и ни один индивидуальный идентификационный номер данных (участника) не будет представлен ни в устной, ни в письменной форме. В данных по исследованию и в отчетах не будут использованы ни имя, ни другие данные, позволяющие установить личность участника.

14. ПЛАН МОНИТОРИНГА БЕЗОПАСНОСТИ

14.1 Комитет по мониторингу данных и безопасности

Комитет по мониторингу данных и безопасности (КМДБ) будет назначен NHLBI с целью мониторинга безопасности участников и наблюдения за проведением исследования. Устав КМДБ, содержащий рекомендации по работе комитета и процедурам промежуточной оценки данных исследования, будет разработан NHLBI и согласован с КМДБ. Комитет SDCC будет регулярно, в соответствии с изложенным в уставе планом, и по запросу КМДБ составлять отчеты, содержащие результаты промежуточных анализов основных и дополнительных конечных точек, информацию по другим явлениям, связанным с безопасностью, и прочие данные, запрошенные комитетом. После каждого собрания КМДБ будет предоставлять NHLBI и руководству исследования рекомендации касательно продолжения исследования. После утверждения директором NHLBI краткий обзор отчета и рекомендаций КМДБ будет направлен ККЦ исследователям для передачи этой информации в местные, региональные и национальные ЭСО и (или) этические комитеты, если применимо. Отчеты КМДБ будут основным средством передачи информации о проблемах, связанных с безопасностью, в НИИ и ЭСО.

14.2 Риски и польза

Все процедуры и анализы, проводимые в настоящем исследовании, являются обычными в клинической практике и хорошо изучены с точки зрения безопасности. Кроме того, все проводимые в рамках исследования процедуры, за исключением КТА-КА, являются обычными в популяции пациентов, отбираемых в исследование, т. е. пациентов с СИБС и умеренной и более выраженной ишемией. Единственная процедура, проводимая исключительно в целях исследования, — КТА-КА. Хотя КТА-КА все чаще используется для оценки наличия и степени тяжести поражения коронарных артерий, она не является стандартной процедурой обследования в клиническом исследовании. Риски, возникающие при катетеризации и реваскуляризации, будут сведены к минимуму путем отбора опытных врачей, которые соответствуют сертификационным критериям, установленным в данном исследовании. Эти риски оправданы потенциальной пользой (сокращение частоты неблагоприятных событий в результате реваскуляризации в долгосрочной перспективе, что обсуждается во вводном разделе).

Риски

Риски, связанные с КТА-КА. Основной риск представляет излучение компьютерного томографа. В среднем, общая доза облучения при данном обследовании (одно КТА-КА изображение) составляет 4–8 мЗв. Для сравнения, приблизительные дозы облучения при других медицинских процедурах составляют: 0,05 мЗв при рентгенограмме грудной клетки, 5–7 мЗв при катетеризации сердца, 10–16 мЗв при БА, 12–30 мЗв при радионуклидном нагрузочном тесте. Человек, живущий на уровне моря, за один год подвергается воздействию естественной радиации в дозе примерно 3 мЗв, ожидаемая доза облучения при КТА-КА примерно в 1–3 раза больше.

Другой известный риск при КТА-КА — аллергические реакции. Участникам с выявленной аллергией на рентгенконтрастные средства будут проводить премедикацию, а участники

с анафилактическими реакциями на рентгенконтрастные средства в анамнезе не будут включены в исследование. Как указано выше, участникам с рСКФ 30–59 мл/мин не будут выполнять КТА-КА с целью исключения рисков, связанных с этой процедурой. Пациенты с рСКФ <30 мл/мин не будут включены в исследование. Бета-блокаторы, обычно используемые во время КТА-КА, могут вызвать брадикардию, гипотензию или бронхоспазм, а нитроглицерин может понизить артериальное давление и вызвать головную боль. Во время процедуры состояние участников будут контролировать на предмет развития этих явлений, и при необходимости будет назначено лечение.

Все женщины, не достигшие менопаузы, будут направлены на КТА-КА или распределены в одну из двух групп исследования только при отрицательном тесте на беременность.

Риски, связанные с катетеризацией, БА и АКШ Все эти процедуры проводятся пациентам, соответствующим критериям отбора в данном исследовании, и в обычной клинической практике. Основные риски этих процедур включают смерть, инфаркт миокарда и инсульт. Другие риски катетеризации и БА включают тяжелые реакции на рентгенконтрастное вещество, в том числе анафилактические реакции, необходимость проведения экстренного АКШ, кровотечения, потребность в переливании крови, контраст-индуцированную нефропатию и осложнения в месте доступа, в том числе псевдоаневризму, АВ фистулу, забрюшинное кровотечение или инфицирование. Другие риски АКШ включают повторное хирургическое вмешательство по поводу кровотечения, потребность в переливании крови, инфицирование, длительную интубацию, медиастинит и фибрилляцию предсердий. Вероятность развития каждого из этих осложнений зависит от состояния пациента и наличия у него факторов риска.

Меры по снижению рисков

Процедуры исследования разработаны таким образом, чтобы обеспечить контроль и свести к минимуму все риски путем тщательного отбора участников исследования. Состояние здоровья пациентов будут неоднократно проверять в течение всего исследования. Кроме того, независимый КМДБ будет контролировать безопасность пациентов на протяжении всего исследования (см. [раздел 14.1](#))

Польза

Исследование ISCHEMIA должно предоставить доказательные данные в пользу определенной стратегии лечения пациентов с СИБС.

Участие в этом исследовании может принести пациенту пользу в виде получения препаратов и консультирования по образу жизни, которые, как было доказано, улучшают исходы заболевания. Кроме этого, польза может заключаться в привлечении дополнительных специалистов к наблюдению за состоянием пациента. Участники могут получать некоторые препараты и стенты бесплатно (при их наличии). Мы надеемся, что полученные данные в будущем принесут пользу другим пациентам с таким же заболеванием.

14.3 Цели и обоснование мониторинга безопасности

Основные цели анализа безопасности в исследовании ISCHEMIA — изучение профиля риска двух стратегий лечения и контроль возникновения у пациентов непредвиденных

рисков. Все препараты и процедуры, используемые в настоящем исследовании, являются стандартом лечения при изучаемых заболеваниях и хорошо изучены с точки зрения безопасности. Поскольку в данном сравнительном исследовании эффективности не используются никакие экспериментальные устройства, препараты, диагностические или лечебные процедуры, отчетность будет преимущественно проводиться согласно Федеральному правилу (CFR, глава 45, часть 46, подраздел А), а также рекомендациям МКГ, ЭСО и местному законодательству.

14.4 Отчетность по нежелательным явлениям, предоставляемая исследователями

Данные, необходимые для мониторинга безопасности участников, будут занесены в базу данных EDC вместе с другими данными, требуемыми в настоящем исследовании. Дополнительные требования к отчетности в этом исследовании не предъявляются. Исследователи в центрах должны следовать обычной принятой в их учреждениях практике по предоставлению в регулирующие органы отчетности по серьезным и (или) непредвиденным явлениям, связанным с использованием стандартных препаратов и устройств.

14.5 Явления, подлежащие мониторингу

Мониторинг безопасности в ISCHEMIA будет представлять собой оценку частоты клинических событий следующих типов:

1. Осложнения обследований сердечно-сосудистой системы (например, КТ ангиографии коронарных артерий, катетеризации сосудов сердца) и лечебных вмешательств (например, БА, АКШ).
2. Явления в период между подписанием согласия и рандомизацией.
3. Явления, относящиеся к конечным точкам исследования.

1. Осложнения обследований сердечно-сосудистой системы и терапевтических процедур

Все препараты, диагностические и лечебные процедуры, которые будут использованы в настоящем исследовании, уже тщательно изучены, в том числе с точки зрения безопасности, известны их риски и польза, они регулярно применяются в обычной клинической практике. При развитии перечисленных ниже явлений в течение 72 часов после процедуры, они будут считаться осложнениями данной процедуры. Некоторые явления, связанные с определенными исследованиями и процедурами и угрожающие безопасности, помимо смерти и инфаркта миокарда, которые будут занесены в систему EDC:

(при проведении КТ ангиографии коронарных артерий)

1. Тяжелая реакция на рентгенконтрастное средство, например, анафилактическая реакция.
2. Нестабильность гемодинамических показателей, в том числе брадикардия с характерной симптоматикой или гипотензия в связи с действием бета-блокаторов или нитратов, которые применяют при КТА-КА.
3. Острый бронхоспазм в связи с действием бета-блокаторов, которые применяют при КТА-КА.

4. Контраст-индуцированная нефропатия.
5. Облучение.

Кроме того, будет проводиться регистрация случаев обнаружения при катетеризации сосудов сердца значимого стеноза ствола левой коронарной артерии ($\geq 50\%$), не выявленного при КТ ангиографии коронарных артерий, и данные о частоте таких случаев будут передаваться в КМДБ. Персоналу центра будут сообщать о случайных находках во время КТА-КА, имеющих клиническую значимость, (например, аневризме аорты или подозрении на злокачественное новообразование), по причине чего участника могут исключить из исследования.

(при проведении катетеризация и БА сосудов сердца)

1. Тяжелая реакция на рентгенконтрастное средство, например, анафилактическая реакция.
2. инсульт во время процедуры или через некоторое время после нее.
3. Экстренное АКШ.
4. Контраст-индуцированная нефропатия.
5. Осложнения в месте доступа, в том числе псевдоаневризма, АВ фистула, забрюшинное кровотечение.

(при проведении АКШ)

1. Повторное хирургическое вмешательство по поводу кровотечения.
2. Длительная интубация.
3. Медиастинит.
4. Фибрилляция предсердий.

2. Явления в период между подписанием согласия и рандомизацией

В целом, в момент набора пациентов их соответствие критериям пригодности к рандомизации не будет известно полностью и будет уточняться после дополнительных процедур скрининга (например, тест на беременность и КТА-КА в слепом режиме). Следовательно, с момента подписания согласия до рандомизации может пройти несколько дней. Сведения о частоте клинических событий (например, смерть, ИМ) в этом периоде будут регистрироваться и передаваться в КМДБ.

3. Явления, относящиеся к конечным точкам

В течение исследования через равные промежутки времени будет проводиться контроль выбранных конечных точек (например, смертность от любых причин) с целью обеспечения безопасности участников. КМДБ будет изучать сведения о частоте событий в каждой группе лечения с сохранением конфиденциальности. Такой анализ позволит КМДБ принять решение о необходимости остановки исследования, возможности его продолжения или необходимости внесения поправок в протокол (см. [раздел 12.2.6](#)).

15. ЭТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

15.1 Соответствие нормативным и этическим требованиям

Это клиническое исследование было запланировано и должно проводиться в соответствии с Гармонизированным согласованным трехсторонним руководством по надлежащей клинической практике международной конференции по гармонизации (МКГ), местными нормативными требованиями (включая Директиву Европейского союза 2001/20/ЕС, Свод федеральных нормативных актов США, глава 45, и требованиями Министерства здравоохранения, труда и социального обеспечения Японии) и этическими принципами, изложенными в Хельсинкской декларации. Публикацию всех связанных с исследованием материалов также необходимо выполнять в соответствии с этими принципами.

15.2 Процедура получения информированного согласия

Исследователи должны гарантировать, что участники исследования получили полную и четкую информацию о цели, потенциальных рисках и других важных аспектах, касающихся клинических исследований, в которых они добровольно участвуют. Добровольное информированное согласие должно быть получено от всех участников, или, в тех ситуациях, когда такое согласие не может быть предоставлено самими участниками, от их законных представителей до участия в клиническом исследовании. Это согласие распространяется на проведение всех скрининговых процедур, проводимых для оценки соответствия пациентов критериям отбора в исследование (например, КТКА). Права, безопасность и благополучие участников исследования имеют приоритет и должны превалировать над интересами науки и общества. Женщины с сохраненной репродуктивной функцией будут информированы о том, что наступление беременности во время исследования может быть сопряжено с некоторыми возможными рисками для плода, если женщине выполнялись рентгенологические исследования или процедуры (например, КТА-КА, катетеризация сердца и реваскуляризация при рандомизации в группу СИЛ). Эти женщины должны согласиться использовать противозачаточные средства в течение всего периода исследования для того, чтобы в нем участвовать. При наличии любых сомнений в том, что возможный участник не сможет точно выполнять процедуры исследования и (или) периода последующего наблюдения, его не следует включать в исследование.

15.3 Обязанности исследователя и ЭСО/ЭКУ/КЭНИ

Протокол и предложенные формы информированного согласия (основная форма информированного согласия и форма информированного согласия на генетическое исследование) будут рассмотрены и утверждены экспертным советом организации / независимым этическим комитетом учреждения / комиссией по этике научных исследований (ЭСО/ЭКУ/КЭНИ), должным образом учрежденными в каждом клиническом центре. До начала деятельности клинического центра необходимо предоставить подписанное заявление с указанной датой о том, что протокол и формы информированного согласия утверждены ЭСО/ЭКУ/КЭНИ. В соответствии с местным законодательством, для анализа скрининга может потребоваться отдельное разрешение ЭСО/ЭКУ/КЭНИ об отмене требования о получении информированного согласия. До начала исследования главный исследователь исследовательского центра должен

поставить подпись на странице подписей протокола, подтверждая свое согласие на проведение исследования в соответствии с этими документами, согласие со всеми инструкциями и процедурами, описанными в протоколе, согласие обеспечивать при необходимости доступ мониторам, аудиторам, представителям клинического отдела обеспечения качества, уполномоченным представителям ККЦ, ЭСО/ЭКУ/КЭНИ и регулирующих органов ко всем значимым данным и отчетам. Исследователи должны выразить согласия прилагать надлежащие усилия для предупреждения отклонений от протокола.

15.4 Поправки к протоколу

Любое изменение или дополнение к протоколу может быть сделано только в форме письменной поправки к протоколу, которая должна быть утверждена ККЦ, органами здравоохранения и при необходимости ЭСО/ЭКУ/КЭНИ. До получения одобрения ЭСО/ЭКУ/КЭНИ могут применяться только те поправки, которые необходимы для обеспечения безопасности пациентов. По возможности в максимально короткие сроки описание внесенного отклонения или изменения в протоколе с указанием его причины и, в соответствующих случаях, предложенная (-ые) поправка (-и) к протоколу будут представлены: а) в ЭСО/ЭКУ/КЭНИ для анализа и утверждения (вынесения положительного решения); б) спонсору, NIH/NHLBI для согласования и в) в регулирующие органы (при необходимости). Несмотря на необходимость утверждения официальных поправок к протоколу, исследователь должен предпринимать любые экстренные меры, необходимые для обеспечения безопасности всех участников, включенных в это исследование, даже если эти действия представляет собой отклонение от протокола. В таких случаях необходимо уведомить об этом ККЦ и ЭСО/ЭКУ/КЭНИ исследовательского центра.

15.5 Преждевременное прекращение исследования

ККЦ и NHLBI оставляют за собой право досрочно прекратить исследование, прекратить работу любого исследовательского центра или исследователя в любой момент. ККЦ будет контролировать ход исследования. При наличии данных о возникновении проблем безопасности, в связи с которыми имеется неприемлемый риск для исследуемой популяции, исследование может быть приостановлено или прекращено досрочно. При досрочном прекращении исследования ККЦ направит главному исследователю клинического центра письменное сообщение для уведомления ЭСО/ЭКУ/КЭНИ исследовательского центра и участников исследования. ККЦ также проинформирует соответствующие компетентные органы. ККЦ может прекратить набор пациентов в исследование в отдельном исследовательском центре или участие в исследовании исследователя и исследовательского центра при наличии доказательств несоблюдения исследователем соответствующих клинических стандартов или требований протокола. Уведомление о приостановлении набора пациентов в исследование или досрочном прекращении исследования или работы отдельного исследовательского центра или исследователя будет направлено исследователю и в ЭСО/ЭКУ/КЭНИ.

16. ОРГАНИЗАЦИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ

Спонсором исследования ISCHEMIA является Национальный институт патологии сердца, легких и крови (NHLBI). Клинический координационный центр (ККЦ), руководитель исследования и соруководитель исследования отвечают за общее проведение исследования, включая управление исследовательскими центрами и контроль работы центров в странах-участницах, а также за проведение анализов и отчетность. Координационный центр по статистическому анализу и управлению данными (SDCC) ответственен за назначение лечения участникам, соответствующим критериям отбора, получение и обработку данных, полученных в исследовательских центрах, центральных лабораториях и координационных центрах, реализацию программы контроля качества, статистический анализ и отчетность. Координационный центр лучевых методов исследования ишемии (ICC) организует и контролирует работу центральных лабораторий по проведению ДЛИ с нагрузкой, координирует и внедряет образовательные системы в исследовательских центрах и контролирует проведение в центрах нагрузочных проб. Координационный центр по оценке экономических показателей и качества жизни (EQOLCC) ответственен за оценку качества жизни и экономических показателей, в том числе эффективности затрат, в этом исследовании. Центральная лаборатория компьютерной томографии-ангиографии коронарных артерий (ЦЛ КТА-КА) будет проводить интерпретацию всех изображений, полученных при КТА-КА и предоставлять техническую поддержку. Центральные лаборатории ангиографии (ЦЛА) будут предоставлять описание анатомии коронарных артерий участников после проведения коронарной ангиографии и результаты БА. Сотрудники NHLBI будут участвовать в управлении исследованием. Подробная информация о центральных и координационных центрах представлена в РПИ.

Подробная информация о комитетах, их обязанностях и членах представлена в РПИ. К этим комитетам относятся руководящий, исполнительный и рабочий комитет, комитет по вопросам оптимальной консервативной терапии и оптимального инвазивного лечения, комитет по набору в исследование женщин и несовершеннолетних, комитет по организации банка биологических образцов, статистический комитет, комитет вспомогательных исследований и комитет по публикациям.

17. ДОСТУП К ДАННЫМ И ОБМЕН ДАННЫМИ

Комитет по публикациям будет предоставлять доступ к данным исследования и биологическим образцам. Исследователи должны подать запрос на получение доступа к результатам и (или) образцам материала, полученным в исследовании ISCHEMIA. Исследование ISCHEMIA будет включено в программу NHLBI по созданию центрального банка данных и образцов материала.

Доступ ко всем данным будет осуществляться в соответствии с положениями, описанным в документах NHLBI «Политика ограничения доступа к данным» (www.nhlbi.nih.gov/resources/deca/policy_new.htm), «Политика обмена данными» (<http://grants.nih.gov/grants/gwas/index.htm>) и «Политика обмена данными, полученными в исследованиях, спонсируемых NIH, и широкомасштабных исследованиях генома» (GWAS) (<http://grants.nih.gov/grants/gwas/index.htm>) в отношении документации, содержания данных, их хранения и соответствующих временных интервалов.

18. ПОЛИТИКА В ОТНОШЕНИИ ПУБЛИКАЦИЙ ОБЗОР

Основной отчет и дополнительные отчеты о результатах исследования будут опубликованы в рецензируемых журналах. Планируемые презентации и публикации, содержащие данные, полученные в исследование ISCHEMIA, должны быть представлены на рецензирование в комитет по публикациям. Авторами основной публикации будут члены авторского комитета исследования. Исследовательские центры не имеют права представлять или публиковать данные, полученные во время проведения этого исследования, без предварительного разрешения комитета по публикациям. Авторство публикаций, связанных с исследованием ISCHEMIA, будет определяться комитетом по публикациям с учетом вклада в проведение исследования и соответствующих анализов. Подробная информация о политике по вопросам публикаций представлена в РПИ.

-
1. Lloyd-Jones D, Adams RJ, Brown TM, Carnethon M, Dai S, De Simone G, Ferguson TB, Ford E, Furie K, Gillespie C, Go A, Greenlund K, Haase N, Hailpern S, Ho PM, Howard V, Kissela B, Kittner S, Lackland D, Lisabeth L, Marelli A, McDermott MM, Meigs J, Mozaffarian D, Mussolino M, Nichol G, Roger VL, Rosamond W, Sacco R, Sorlie P, Roger VL, Thom T, Wasserthiel-Smoller S, Wong ND, Wylie-Rosett J. Heart disease and stroke statistics--2010 update: A report from the american heart association. *Circulation*. 2010;121:e46-e215
 2. WHO.
 3. Yusuf S, Zucker D, Peduzzi P, Fisher LD, Takaro T, Kennedy JW, Davis K, Killip T, Passamani E, Norris R, 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;344:563-570
 4. Coronary artery surgery study (cass): A randomized trial of coronary artery bypass surgery. Survival data. *Circulation*. 1983;68:939-950
 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;311:1333-1339
 6. Varnauskas E. Twelve-year follow-up of survival in the randomized european coronary surgery study. *The New England journal of medicine*. 1988;319:332-337
 7. O'Connor GT, Buring JE, Yusuf S, Goldhaber SZ, Olmstead EM, Paffenbarger RS, Jr., Hennekens CH. An overview of randomized trials of rehabilitation with exercise after myocardial infarction. *Circulation*. 1989;80:234-244
 8. Oldridge NB, Guyatt GH, Fischer ME, Rimm AA. Cardiac rehabilitation after myocardial infarction. Combined experience of randomized clinical trials. *Jama*. 1988;260:945-950
 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;99:779-785
 10. Leren P. The oslo diet-heart study. Eleven-year report. *Circulation*. 1970;42:935-942
 11. Critchley JA, Capewell S. Mortality risk reduction associated with smoking cessation in patients with coronary heart disease: A systematic review. *Jama*. 2003;290:86-97
 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;327:248-254
 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;27:335-371
 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;47:1576-1583
 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;324:71-86
 16. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, Kirby A, Sourjina T, Peto R, Collins R, Simes R. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: Prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet*. 2005;366:1267-1278

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;37:1757-1764
18. Brown BG, Zhao XQ, Chait A, Fisher LD, Cheung MC, Morse JS, Dowdy AA, Marino EK, Bolson EL, Alaupovic P, Frohlich J, Albers JJ. Simvastatin and niacin, antioxidant vitamins, or the combination for the prevention of coronary disease. *The New England journal of medicine*. 2001;345:1583-1592
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;348:383-393
20. Haskell WL, Alderman EL, Fair JM, Maron DJ, Mackey SF, Superko HR, Williams PT, Johnstone IM, Champagne MA, Krauss RM, 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;89:975-990
21. Velazquez EJ, Lee KL, Deja MA, Jain A, Sopko G, Marchenko A, Ali IS, Pohost G, Gradinac S, Abraham WT, Yii M, Prabhakaran D, Szwed H, Ferrazzi P, Petrie MC, O'Connor CM, Panchavinnin P, She L, Bonow RO, Rankin GR, Jones RH, Rouleau JL. Coronary-artery bypass surgery in patients with left ventricular dysfunction. *The New England journal of medicine*. 2011;364:1607-1616
22. Bonow RO, Maurer G, Lee KL, Holly TA, Binkley PF, Desvigne-Nickens P, Drozdz J, Farsky PS, Feldman AM, Doenst T, Michler RE, Berman DS, Nicolau JC, Pellikka PA, Wrobel K, Alotti N, Asch FM, Favalaro LE, She L, Velazquez EJ, Jones RH, Panza JA. Myocardial viability and survival in ischemic left ventricular dysfunction. *The New England journal of medicine*. 2011;364:1617-1625
23. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, Hartigan PM, Maron DJ, Kostuk WJ, Knudtson M, Dada M, Casperson P, Harris CL, Chaitman BR, Shaw L, Gosselin G, Nawaz S, Title LM, Gau G, Blaustein AS, Booth DC, Bates ER, Spertus JA, Berman DS, Mancini GB, Weintraub WS. Optimal medical therapy with or without pci for stable coronary disease. *The New England journal of medicine*. 2007;356:1503-1516
24. Frye RL, August P, Brooks MM, Hardison RM, Kelsey SF, MacGregor JM, Orchard TJ, Chaitman BR, Genuth SM, Goldberg SH, Hlatky MA, Jones TL, Molitch ME, Nesto RW, Sako EY, Sobel BE. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *The New England journal of medicine*. 2009;360:2503-2515
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;118:2797-2802
26. Topol EJ, Nissen SE. Our preoccupation with coronary luminology. The dissociation between clinical and angiographic findings in ischemic heart disease. *Circulation*. 1995;92:2333-2342
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;15:632-637
28. Lin GA, Dudley RA, Redberg RF. Cardiologists' use of percutaneous coronary interventions for stable coronary artery disease. *Arch Intern Med*. 2007;167:1604-1609
29. Marwick TH, Shaw LJ, Lauer MS, Kesler K, Hachamovitch R, Heller GV, Travin MI, Borges-Neto S, Berman DS, Miller DD. 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;106:172-178
30. Virmani R, Burke AP, Farb A, Kolodgie FD. Pathology of the vulnerable plaque. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006;47:C13-18

31. Shah PK. Mechanisms of plaque vulnerability and rupture. *Journal of the American College of Cardiology*. 2003;41:15S-22S
32. Fuster V, Badimon J, Chesebro JH, Fallon JT. Plaque rupture, thrombosis, and therapeutic implications. *Haemostasis*. 1996;26 Suppl 4:269-284
33. Shin J, Edelberg JE, Hong MK. Vulnerable atherosclerotic plaque: Clinical implications. *Current vascular pharmacology*. 2003;1:183-204
34. Alderman EL, Corley SD, Fisher LD, Chaitman BR, Faxon DP, Foster ED, Killip T, Sosa JA, Bourassa MG. 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;22:1141-1154
35. Hachamovitch R, Kang X, Amanullah AM, Abidov A, Hayes SW, Friedman JD, Cohen I, Thomson LE, Germano G, Berman DS. Prognostic implications of myocardial perfusion single-photon emission computed tomography in the elderly. *Circulation*. 2009;120:2197-2206
36. 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;107:2900-2907
37. Hachamovitch R, Rozanski A, Hayes SW, Thomson LE, Germano G, Friedman JD, Cohen I, Berman DS. 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;13:768-778
38. Shaw LJ, Berman DS, Maron DJ, Mancini GB, Hayes SW, Hartigan PM, Weintraub WS, O'Rourke RA, Dada M, Spertus JA, Chaitman BR, Friedman J, Slomka P, Heller GV, Germano G, Gosselin G, Berger P, Kostuk WJ, Schwartz RG, Knudtson M, Veledar E, Bates ER, McCallister B, Teo KK, Boden WE. 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;117:1283-1291
39. 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;2:334-338
40. 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;2:217-223
41. Shaw LJ, Hachamovitch R, Berman DS, Marwick TH, Lauer MS, Heller GV, Iskandrian AE, Kesler KL, Travin MI, Lewin HC, Hendel RC, Borges-Neto S, Miller DD. 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;33:661-669
42. Hachamovitch R, Johnson J, Hlatky MA, Branscomb E, Ridner ML, Beanlands RS, Chow BJ, Berman DS, Shaw L, Lesser J, Chareonthaitawee P, Johnson BD, Gaber M, Hainer J, Di Carli M. 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
43. Berman DS, Kang X, Hayes SW, Friedman JD, Cohen I, Abidov A, Shaw LJ, Amanullah AM, Germano G, Hachamovitch R. 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;41:1125-1133
44. 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;43:200-208
 45. Hachamovitch R, Hayes SW, Friedman JD, Cohen I, Kang X, Germano G, Berman DS. 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;42:1286-1294
 46. Shaw LJ, Hachamovitch R, Heller GV, Marwick TH, Travin MI, Iskandrian AE, Kesler K, Lauer MS, Hendel R, Borges-Neto S, Lewin HC, Berman DS, Miller D. 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;86:1-7
 47. Thomas GS, Miyamoto MI, Morello AP, 3rd, Majmundar H, Thomas JJ, Sampson CH, Hachamovitch R, Shaw LJ. 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;43:213-223
 48. LaBounty T, Earls J, Leipsic J, Heilbron B, Mancini G, Lin F, Dunning A, Min J. Effect of a standardized quality-improvement protocol on radiation dose in coronary computed tomographic angiography. *The American journal of cardiology*. 2010 (in press)
 49. Leipsic J, Labounty TM, Heilbron B, Min JK, Mancini GB, Lin FY, Taylor C, Dunning A, Earls JP. Adaptive statistical iterative reconstruction: Assessment of image noise and image quality in coronary ct angiography. *AJR Am J Roentgenol*. 2010;195:649-654
 50. LaBounty TM, Leipsic J, Min JK, Heilbron B, Mancini GB, Lin FY, Earls JP. Effect of padding duration on radiation dose and image interpretation in prospectively ecg-triggered coronary ct angiography. *AJR Am J Roentgenol*. 2010;194:933-937
 51. LaBounty TM, Leipsic J, Mancini GB, Heilbron B, Patel S, Kazerooni EA, Sundaram B, Lin FY, Dunning A, Saltzman AJ, Weisz G, Weinsaft JW, Choi JH, Koduru S, Min JK. Effect of a standardized radiation dose reduction protocol on diagnostic accuracy of coronary computed tomographic angiography. *The American journal of cardiology*. 2010;106:287-292
 52. Leipsic J, Labounty TM, Heilbron B, Min JK, Mancini GB, Lin FY, Taylor C, Dunning A, Earls JP. Estimated radiation dose reduction using adaptive statistical iterative reconstruction in coronary ct angiography: The erasir study. *AJR Am J Roentgenol*. 2010;195:655-660
 53. Trivedi RB, Ayotte BJ, Thorpe CT, Edelman D, Bosworth HB. Is there a nonadherent subtype of hypertensive patient? A latent class analysis approach. *Patient preference and adherence*. 2010;4:255-262
 54. Bosworth HB, Olsen MK, Grubber JM, Neary AM, Orr MM, Powers BJ, Adams MB, Svetkey LP, Reed SD, Li Y, Dolor RJ, Oddone EZ. Two self-management interventions to improve hypertension control: A randomized trial. *Annals of internal medicine*. 2009;151:687-695
 55. Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Medical care*. 1986;24:67-74

56. Lowry KP, Dudley TK, Oddone EZ, Bosworth HB. Intentional and unintentional nonadherence to antihypertensive medication. *The Annals of pharmacotherapy*. 2005;39:1198-1203
57. Thygesen K, Alpert JS, White HD, Jaffe AS, Apple FS, Galvani M, Katus HA, Newby LK, Ravkilde J, Chaitman B, Clemmensen PM, Dellborg M, Hod H, Porela P, Underwood R, Bax JJ, Beller GA, Bonow R, Van der Wall EE, Bassand JP, Wijns W, Ferguson TB, Steg PG, Uretsky BF, Williams DO, Armstrong PW, Antman EM, Fox KA, Hamm CW, Ohman EM, Simoons ML, Poole-Wilson PA, Gurfinkel EP, Lopez-Sendon JL, Pais P, Mendis S, Zhu JR, Wallentin LC, Fernandez-Aviles F, Fox KM, Parkhomenko AN, Priori SG, Tendera M, Voipio-Pulkki LM, Vahanian A, Camm AJ, De Caterina R, Dean V, Dickstein K, Filippatos G, Funck-Brentano C, Hellems I, Kristensen SD, McGregor K, Sechtem U, Silber S, Tendera M, Widimsky P, Zamorano JL, Morais J, Brener S, Harrington R, Morrow D, Lim M, Martinez-Rios MA, Steinhubl S, Levine GN, Gibler WB, Goff D, Tubaro M, Dudek D, Al-Attar N. Universal definition of myocardial infarction. *Circulation*. 2007;116:2634-2653
58. Wittes J. On changing a long-term clinical trial midstream. *Statistics in medicine*. 2002;21:2789-2795
59. S. E. When and how can endpoints be changed after initiation of a randomized clinical trial? *PLoS Clin Trials*. 2007;2:e18.
60. Lan KKG DD. Discrete sequential boundaries for clinical trials. *Biometrika*. 1983;70:659-663
61. O'Brien PC, Fleming TR. A multiple testing procedure for clinical trials. *Biometrics*. 1979;35:549-556
62. Kalbfleisch JD PR. The statistical analysis of failure time data. 2002;2nd Edition:J. Wiley

Certification of Translator's Competency

We, the undersigned company; 7brands Translation, a certified translation company, do hereby certify that this is a faithful translation of a document submitted to us in English to be translated into Russian

7Brands Inc.,

4101 B Broadway # 204 - L.I.C. NY 11103



CERTIFIED TRANSLATION
Document Translated by
Professional Translator:

A handwritten signature in black ink, consisting of several loops and a long horizontal stroke at the end.