

Protokół badania klinicznego **ISCHEMIA**

Międzynarodowe badanie porównawcze efektywności zdrowotnej postępowania zachowawczego i inwazyjnego

Sponsor:	Narodowy Instytut Chorób Serca, Płuc i Układu Krwiotwórczego (NHLBI)
Kierownik badania	Dr Judith S. Hochman, MD
Zastępca kierownika badania	Dr David J. Maron, MD
<u>Kliniczne centrum koordynujące</u>	Cardiovascular Clinical Research Center New York University School of Medicine
<u>Centrum Koordynujące Zbieranie i Analizę Statystyczną Danych</u>	Duke Clinical Research Institute
<u>Data wersji protokołu:</u>	<u>18 stycznia 2012 r.</u>

WERSJA PROTOKOŁU I ŚLEDZENIE POPRAWEK

Numer wersji/Poprawka	Data akceptacji

Strona zawierająca podpisy pod protokołem

Poniższy podpis potwierdza przyjęcie tego protokołu wraz z załącznikami i stanowi niezbędne zabezpieczenie wykonania badania klinicznego zgodnie ze wszystkimi warunkami protokołu, w tym wszystkimi deklaracjami poufności oraz zgodnie z lokalnymi wymogami prawnymi i administracyjnymi oraz przepisami mającymi zastosowanie i wytycznymi Międzynarodowej Konferencji ds. Harmonizacji Wymagań Dotyczących Dokumentacji Rejestracyjnej Produktów Leczniczych Ludzkich (ICH).

Data wersji: 18 stycznia 2012 r.

Podpis głównego badacza

Data

Imię i nazwisko głównego badacza (proszę wypełnić pismem drukowanym)

Nazwa instytucji

Lokalizacja instytucji (miasto, państwo)

KRÓTKI OPIS BADANIA KLINICZNEGO

Tytuł	Międzynarodowe badanie porównawcze efektywności zdrowotnej postępowania zachowawczego i inwazyjnego
Cele badania	<p><u>Głównym celem badania</u> jest określenie, czy inwazyjna strategia (INV) rutynowego, wczesnego cewnikowania serca w celu uzyskania optymalnej rewaskularyzacji, wspierana zoptymalizowanym leczeniem zachowawczym u osób ze stabilną chorobą niedokrwienną serca (SIHD) i niedokrwieniem przynajmniej umiarkowanego stopnia w próbie obciążeniowej, obniża łączną częstość występowania śmierci z przyczyn sercowo-naczyniowych lub zawału mięśnia sercowego niezakończonego zgonem w porównaniu z strategią konserwatywną (CON), polegającą na zastosowaniu wyłącznie zoptymalizowanego leczenia zachowawczego przy zachowaniu cewnikowania serca i rewaskularyzacji dla pacjentów z oporną na leczenie dławicą piersiową, ostrym zespołem wieńcowym, ostrą niewydolnością niedokrwienną serca lub resuscytowanych po zatrzymaniu krążenia.</p> <p><u>Drugorzędowym celem badania</u> jest określenie, czy strategia INV w porównaniu ze strategią CON pozwala na lepszą kontrolę dławicy piersiowej ocenianą według <i>Skali częstości napadów dławicy Kwestionariusza Seattle (SAQ)</i> oraz poprawę jakości życia związanej z chorobą, ocenianą według <i>Skali jakości życia SAQ</i>.</p> <p>Inne drugorzędowe cele badania obejmują porównanie łącznej częstości występowania śmierci z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału mięśnia sercowego niezakończonego zgonem, skutecznie resuscytowane zatrzymanie krążenia oraz hospitalizacji z powodu niestabilnej dławicy piersiowej lub niewydolności serca; poszczególnych składowych wyżej wymienionego, złożonego punktu końcowego; śmierci z dowolnej przyczyny; udaru mózgu oraz porównanie wykorzystania zasobów opieki zdrowotnej, kosztów i efektywności kosztów pomiędzy obiema randomizowanymi strategiami.</p>
Metodologia badania	ISCHEMIA jest międzynarodowym badaniem porównawczym efektywności. Pacjenci będą rekrutowani na podstawie wyników próby obciążeniowej wykonanej ze wskazań klinicznych, ale przed cewnikowaniem i przydzielani losowo w stosunku 1:1 do grup strategii INV lub CON.
Liczba uczestników	Około 8.000 zrandomizowanych uczestników.
Lokalizacja badania	Międzynarodowe: około 500 ośrodków na całym świecie.

Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> • Niedokrwienie w stopniu przynajmniej umiarkowanym udokumentowane w obrazowym badaniu obciążeniowym przy pomocy scyntygrafii perfuzyjnej serca ($\geq 10\%$ mięśnia sercowego), zaburzeń kurczliwości w badaniu echokardiograficznym lub metodą rezonansu magnetycznego serca ($\geq 3/16$ segmenty wykazujące ciężką hipokinezę lub akinezę indukowaną próbą obciążeniową), lub perfuzji ocenianej przy pomocy rezonansu magnetycznego serca ($\geq 12\%$ mięśnia sercowego). • Uczestnik wyraża chęć poddania się wszelkim wymogom protokołu, w tym stosowania się do zaleceń farmakoterapii i uczestnictwa w wizytach kontrolnych. • Uczestnik wyraża chęć udzielenia pisemnej świadomej zgody. • Wiek ≥ 21 lat.
Kryteria wyłączenia	<ul style="list-style-type: none"> • Frakcja wyrzutowa lewej komory (LVEF) $< 35\%$. • Obecność niezabezpieczonego zwężenia pnia lewej tętnicy wieńcowej $\geq 50\%$ uwidocznione w trakcie wykonanej uprzednio angiografii tętnic wieńcowych metodą tomografii komputerowej (CCTA) lub cewnikowania serca (o ile dane te są dostępne). • Obecność „nieobstrukcyjnej” choroby wieńcowej (ChW) (zwężenia głównych naczyń nasierdziowych $< 50\%$) w uprzedniej CCTA lub uprzednim cewnikowaniu serca, wykonanymi w czasie poprzedzających 12 miesięcy. • Stwierdzona uprzednio anatomia naczyń wieńcowych, która nie pozwala na przeprowadzenie przezskórnej interwencji wieńcowej (PCI) lub pomostowania aortalno-wieńcowego (CABG). • Nieakceptowalne nasilenie dławicy piersiowej mimo intensywnego leczenia farmakologicznego. • Brak satysfakcji z efektów leczenia zachowawczego dławicy piersiowej. • Wywiad niestosowania się do zaleceń leczenia zachowawczego. • Ostry zespół wieńcowy w ciągu ostatnich 2 miesięcy. • PCI lub CABG w ciągu ostatnich 12 miesięcy • Udar mózgu w ciągu ostatnich 6 miesięcy lub krwotok wewnątrzczaszkowy w dowolnym czasie. • Wystąpienie częstoskurczu komorowego wymagającego interwencji terapeutycznej celem przerwania lub utrwalonego objawowego

	<p>częstoskurczu komorowego.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Niewydolność serca klasy III lub IV w skali NYHA w czasie włączania do badania lub hospitalizacja z powodu zaostrzenia przewlekłej niewydolności serca w czasie ostatnich 6 miesięcy. • Inna niż niedokrwienna kardiomiopatia rozstrzeniowa lub kardiomiopatia przerostowa • Schyłkowa choroba nerek wymagająca dializoterapii lub szacowana szybkość przesączania kłębuszkowego (eGFR) <30ml/min. • Ciężka zastawkowa choroba serca lub zastawkowa choroba serca prawdopodobnie wymagająca operacji chirurgicznej w ciągu najbliższych 5 lat. • Uczulenie na radiologiczne środki cieniujące , któremu nie można skutecznie zapobiec farmakologicznie lub jakkolwiek wcześniejsza odpowiedź anafilaktyczna na radiologiczne środki cieniujące. • Planowana operacja chirurgiczna wymagająca przerwania podwójnej terapii przeciwplatekowej. • Oczekiwana długość życia krótsza niż 5 lat spowodowana chorobą współistniejącą inną niż choroby sercowo-naczyniowe. • Ciąża (pacjentka w ciąży; do potwierdzenia przed CCTA i/lub randomizacją, jeśli dotyczy). • Pacjent z eGFR w zakresie 30-59 ml/min, u którego, zdaniem jego lekarza prowadzącego, występuje prawdopodobieństwo istotnego zwężenia niezabezpieczonego pnia lewej tętnicy wieńcowej. • Udział w innym badaniu klinicznym z zastosowaniem niezatwierdzonego leku nasercowego lub urządzenia. • Niezdolność do przestrzegania protokołu badania. • Przekroczenie limitów wagi lub wymiarów ciała dla CCTA lub cewnikowania serca w danym ośrodku.
<p>Główny punkt końcowy</p>	<p>Czas, jaki minie do wystąpienia zgonu z powodu zaburzeń sercowo-naczyniowych lub do wystąpienia zawału mięśnia sercowego niezakończonego zgonem.</p>
<p>Drugorzędowe punkty końcowe</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Kontrola dławicy piersiowej zgodnie ze <i>Skalą częstości dławicy piersiowej SAQ</i>. • Jakość życia związana z chorobą zgodnie ze <i>Skalą jakości życia SAQ</i>. • Łączna częstość wystąpienia zgonu z powodu zaburzeń sercowo-

	<p>naczyniowych, zawału mięśnia sercowego niezakończony zgonem lub udaru mózgu.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Łączna częstość wystąpienia zgonu z powodu zaburzeń sercowo-naczyniowych, zawału mięśnia sercowego niezakończony zgonem, skutecznie resuscytowanego zatrzymania krążenia albo hospitalizacji z powodu niestabilnej dławicy piersiowej lub niewydolności serca. • Zgon z dowolnej przyczyny. • Zgon z powodu zaburzeń sercowo-naczyniowych. • Zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem. • Skutecznie resuscytowane zatrzymanie krążenia. • Hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej • Hospitalizacja z powodu niewydolności serca. • Udar mózgu. • Łączna częstość występowania zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału mięśnia sercowego niezakończony zgonem, udaru mózgu, skutecznie resuscytowanego zatrzymania krążenia, hospitalizacji z powodu niestabilnej dławicy piersiowej lub niewydolności serca. • Wykorzystanie zasobów opieki zdrowotnej, koszty i efektywność kosztów.
Harmonogram wizyt kontrolnych	Wstępne badanie przesiewowe, wizyta CCTA, randomizacja, wizyta po 1.5 miesiąca, 3 miesiącach, 12 miesiącach, a następnie co 6 miesięcy.
Długość trwania badania	Rekrutacja będzie trwała przez około 4 lata, z przewidywanym najkrótszym okresem obserwacji wynoszącym 18-24 miesiące i średnim okresem obserwacji wynoszącym 4 lata.
Komisja Orzekająca o Zdarzeniach Klinicznych	Następujące zdarzenia będą weryfikowane przez zaślepioną Komisję Orzekającą o Zdarzeniach Klinicznych: zgon, zawał mięśnia sercowego, skutecznie resuscytowane zatrzymanie krążenia, hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej, hospitalizacja z powodu niewydolności serca, udar mózgu i przejściowy atak niedokrwienny mózgu (TIA).
Komisja Monitorująca Zbieranie Danych i Bezpieczeństwo	Niezależna Komisja Monitorująca Zbieranie Danych i Bezpieczeństwo będzie doradzać NHLBI i kierownictwu badania w sprawach dotyczących bezpieczeństwa i ogólnych postępów badania.
Względy	Próba o wielkości około 8.000 przydzielonych losowo uczestników powinna umożliwić wykrycie zmniejszenia o około 15% łącznej częstości

statystyczne	występowania zdarzeń objętych głównym punktem końcowym w grupie INV w porównaniu z grupą CON z mocą testu powyżej 90%.
--------------	--

SPIS TREŚCI

1. LISTA SKRÓTÓW I DEFINICJI	12
2. WPROWADZENIE I UZASADNIENIE PODEJMOWANYCH BADAŃ	16
3. HIPOTEZA BADAWCZA	19
4. CELE BADANIA	20
5. METODOLOGIA BADANIA	22
5.1 Przebieg badania	22
5.2 Populacja badana	24
5.3 Kryteria włączenia/wyłączenia	24
5.3.1 Kryteria przed uzyskaniem świadomej zgody na udział w badaniu	24
5.3.2 Kryteria po włączeniu do badania (świadoma zgoda na udział w badaniu), a przed randomizacją	25
6. PROCEDURY BADAWCZE	27
6.1 Kwalifikujące obrazowe badanie obciążeniowe	27
6.2 Proces uzyskiwania świadomej zgody na udział w badaniu	28
6.3 Automatyczny system informacji głosowej (IVRS) lub interaktywny system informacji w Internecie (IXRS)	28
6.4 Weryfikacja stopnia niedokrwienia przez centralne laboratorium	29
6.5 Angiografia tętnic wieńcowych metodą tomografii komputerowej (CCTA)	29
7. STRATEGIE LECZENIA	31
7.1 Strategia konserwatywna (CON)	31
7.2 Strategia inwazyjna (INV)	31
7.3 Optymalne leczenie zachowawcze (OLZ)	31
7.3.1 Leczenie dławicy piersiowej u uczestników CON.....	32
7.3.2 Leczenie dławicy piersiowej u uczestników INV	32
7.4 Optymalna terapia rewaskularyzacyjna (OTR)	32
7.4.1 Kryteria wyboru PCI lub CABG	33
7.4.2 Wytyczne dla optymalnej przezskórnej interwencji wieńcowej	33
7.4.3 Wytyczne dla optymalnej rewaskularyzacji chirurgicznej	33
7.5 Maksymalizacja stosowania strategii CON	34
7.6 Cewn. uczestników przypisanych losowo do strategii CON	34
8. POMOCNICZY REJESTR SKRYNINGU I SONDAŻ	36
8.1 Rejestr skryningu	36
8.2 Sondaż skryningowy	36
9. ELEMENTY PODLEGAJĄCE OCENIE W BADANIU	38

9.1	Kreatynina i test ciążowy	38
9.2	Standardowe badania krwi	38
9.3	Ocena punktów końcowych	38
9.4	Biomarkery krwi i repozytorium próbek genomowych	38
9.5	Ocena stosowania się do zaleceń lekarskich w zakresie przyjmowania leków	39
9.6	Ocena stylu życia	39
9.7	Ocena jakości życia	39
9.8	Ocena ekonomiczna	40
10.	HARMONOGRAM WIZYT KONTROLNYCH	41
11.	ORZEKANIE O ZDARZENIACH KLINICZNYCH	52
12.	WZGLĘDY STATYSTYCZNE I PLAN ANALIZY	53
12.1	Określenie wielkości próby i moc statystyczna	53
12.1.1	Rozważania i założenia	53
12.1.2	Podsumowanie informacji o mocy testu i precyzji	54
12.2	Plan analizy statystycznej	55
12.2.1	Analiza głównego punktu końcowego	55
12.2.2	Analiza drugorzędowych punktów końcowych	56
12.2.3	Plan awaryjny na wypadek niedostatecznej liczby zdarzeń głównego punktu końcowego	56
12.2.4	Analiza jakości życia (QOL)	57
12.2.5	Analiza ekonomiczna opieki zdrowotnej	58
12.2.6	Analiza pośrednia	58
13.	PRZETWARZANIE DANYCH I UTRZYMYWANIE REJESTRÓW	61
13.1	System elektronicznego zapisu danych (EZD)	61
13.2	Zarządzanie danymi a jakość	61
13.3	Poufność danych i bezpieczeństwo	61
13.4	Szkolenie	62
13.5	Przechowywanie zapisów	62
13.6	Zarządzanie danymi ekonomicznymi i jakości życia (QOL)	62
14.	PLAN MONITOROWANIA BEZPIECZEŃSTWA	63
14.1	Komisja Monitorująca Zbieranie Danych i Bezpieczeństwo	63
14.2	Ryzyko i korzyści	63
14.3	Uzasadnienie i cele monitorowania bezpieczeństwa	65
14.4	Raportowanie przez badaczy o efektach ubocznych	65
14.5	Wydarzenia, które należy monitorować	65

15.	WZGLĘDY ETYCZNE.....	67
15.1	Zgodność z przepisami prawa i normami etycznymi.....	67
15.2	Proces uzyskiwania świadomej zgody na udział w badaniu	67
15.3	Odpowiedzialność badaczy oraz NKE/IKE	67
15.4	Poprawki do protokołu.....	68
15.5	Wcześniejsze przerwanie badania	68
16.	ORGANIZACJA BADANIA	69
17.	OCHRONA I UDOSTĘPNIANIE DANYCH.....	70
18.	POLITYKA PUBLIKACYJNA: ZARYS	71
19.	BIBLIOGRAFIA	72

1. LISTA SKRÓTÓW I DEFINICJI

ACC	American College of Cardiology
ACE-I	Inhibitor konwertazy angiotensyny
AHA	American Heart Association
ALT	Aminotransferaza alaninowa
AST	Aminotransferaza asparaginianowa
BARI 2D	Badanie kliniczne Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes
CABG	Pomostowanie aortalno-wieńcowe
CAS	Centrum analiz statystycznych
CCS	Canadian Cardiovascular Society
CCTA	Angiografia naczyń wieńcowych metodą tomografii komputerowej
cewn.	Cewnikowanie serca
ChW	Choroba wieńcowa
CIZ	Chronione informacje zdrowotne
CK-MB	Izoenzym sercowy (MB) kinazy kreatynowej
CKON	Centrum Koordynujące Obrazowanie Niedokrwienia
CKZiASD	Centrum Koordynujące Zbieranie i Analizę Statystyczną Danych
CL	Centralne laboratorium
CMR	Rezonans magnetyczny serca
CON	Konserwatywna strategia leczenia (wstępnie wyłącznie optymalne leczenie zachowawcze przy zachowaniu cewnikowania serca i rewaskularyzacji dla pacjentów z objawami choroby odpornej na leczenie lub ostrymi epizodami niedokrwiennymi serca)

COURAGE	Badanie kliniczne Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation
CV	Sercowo-naczyniowy
DASI	wskaźnik DASI (Duke Activity Status Index)
DNA	Kwas deoksyrybonukleinowy
Dyrektywa EU	Dyrektywa Unii Europejskiej w sprawie ochrony danych
Echo	Echokardiografia
eCRF	Elektroniczny formularz opisu przypadku
EDTA	Kwas etylenodiaminotetraoctowy (wersenowy)
eGFR	Szacowana szybkość przesączania kłębuszkowego
EKG	Elektrokardiogram
EQ-5D	Kwestionariusz ogólnej oceny stanu zdrowia przeznaczony do wypełniania przez pacjenta, opracowany przez grupę EuroQoL
EQOL	Status ekonomiczny i jakość życia
EQOLCC	Centrum koordynujące EQOL
ERES	Podpis elektroniczny
ESC	European Society of Cardiology
EZD	Elektroniczny zapis danych
FFR	Cząstkowa rezerwa przepływu
GB	Główny badacz
HbA1c	Hemoglobina A1c
HDL	Lipoproteina o wysokiej gęstości
HIPAA	Amerykańska Ustawa o Ubezpieczeniu Zdrowotnym i Odpowiedzialności z Tego Tytułu (Health Insurance Portability and Accountability Act)

ICH	Międzynarodowa Konferencja ds. Harmonizacji
IKE	Komisja etyczna w danej instytucji
INV	Strategia leczenia inwazyjnego (cewnikowanie serca w celu osiągnięcia optymalnej rewaskularyzacji i optymalne leczenie zachowawcze)
ISCHEMIA	Międzynarodowe badanie porównawcze efektywności zdrowotnej postępowania nieinwazyjnego i inwazyjnego (International Study of Comparative Health Effectiveness with Medical and Invasive Approaches)
IVRS	Automatyczny system informacji głosowej
IVUS	Ultrasonografia wewnątrznaczyniowa
IXRS	Interaktywny system informacji w Internecie
KCK	Kliniczne Centrum Koordynujące
KMZDiB	Komisja Monitorująca Zbieranie Danych i Bezpieczeństwo
KOZK	Komisja Orzekająca o Zdarzeniach Klinicznych
LM CAD	Choroba pnia lewej tętnicy wieńcowej
LOT-R	Test Orientacji Życiowej, wersja poprawiona
LVEF	Fracja wyrzutowa lewej komory
MB	Margines błędu
MPI	Scyntygrafia perfuzyjna serca
NHLBI	Narodowy Instytut Chorób Serca, Płuc i Układu Krwiotwórczego
NIH	Narodowe Instytuty Zdrowia
NINDS	Narodowy Instytut Chorób Neurologicznych i Udarów
NKE	Niezależna komisja etyczna
NS	Niewydolność serca
NYHA	New York Heart Association
OLZ	Optymalne leczenie zachowawcze

OTR	Optymalna terapia rewaskularyzacyjna
OZW	Ostry zespół wieńcowy
PACE	Program PACE (Patient-centered Assessment and Counseling for Exercise and nutrition)
PCI	Przeżytkowa interwencja wieńcowa
PET	Pozytonowa tomografia emisyjna
PHQ-8	Kwestionariusz Zdrowia Pacjenta - 8
PIPEDA	Kanadyjska Ustawa o Ochronie Danych Osobowych i Dokumentach Elektronicznych (Personal Information Protection and Electronic Documents Act)
PP	Podręcznik procedur
REB	Rada Etyki Badań Naukowych
RNA	Kwas rybonukleinowy
SAQ	Kwestionariusz oceny stopnia zaawansowania dławicy piersiowej opracowany w Seattle (Seattle Angina Questionnaire)
SChNS	Stabilna choroba niedokrwienna serca
SPECT	Emisyjna komputerowa tomografia pojedynczych fotonów
SSS	Skala Spostrzeganego Stresu
WHF	Światowa Federacja Serca
ZMS	Zawał mięśnia sercowego

2. WPROWADZENIE I UZASADNIENIE PODEJMOWANYCH BADAŃ

Choroba wieńcowa (ChW) jest wiodącą przyczyną zgonów i niepełnosprawności na całym świecie. Dotyka 17,6 mln Amerykanów, powodując tylko w Stanach Zjednoczonych około 450.000 zgonów rocznie.¹ Globalnie ChW jest przyczyną 7,2 mln zgonów rocznie.² Inwazyjny sposób oceny stopnia zaawansowania i leczenia ChW jest powszechny, niemniej dowody, że takie podejście terapeutyczne jest długoterminowo korzystne dla pacjentów ze stabilną chorobą niedokrwinną serca (SChNS) uległy dezaktualizacji. Wyniki randomizowanych badań klinicznych prowadzonych w latach 70. ubiegłego wieku wskazują, że chirurgiczna rewaskularyzacja (pomostowanie aortalno-wieńcowe, CABG) wydłużała czas przeżycia pacjentów z SChNS w porównaniu z terapią zachowawczą.³⁻⁶ Korzyści były szczególnie widoczne w przypadku zmian o anatomii wysokiego ryzyka. Z wielu powodów, znaczenie tych badań dla chorych na SChNS dzisiaj jest niepewne. Co najważniejsze, efektywne leczenie zachowawcze, którego znaczenie dla obniżenia częstości powikłań klinicznych udowodniono w późniejszych badaniach, było stosowane w stopniu minimalnym, o ile w ogóle. Terapia zachowawcza obejmuje stosowanie aspiryny, beta-blokerów, statyn, inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE) i zmianę stylu życia.⁷⁻¹⁷ W szczególności wysokie dawki statyn okazały się silnie wpływać na przebieg choroby i rokowanie. Co więcej, można oczekiwać, że farmakoterapia łączona może spowodować 50% względną redukcję ryzyka wystąpienia powikłań klinicznych.^{9, 18-20} Tym samym, znaczenie wyników wcześniej prowadzonych badań klinicznych porównujących CABG z leczeniem zachowawczym jest co najmniej dyskusyjne.

Współcześnie prowadzono badania porównujące rewaskularyzację w połączeniu z terapią zachowawczą z samym leczeniem zachowawczym w kilku populacjach pacjentów. Badanie kliniczne STICH (Surgical Treatment for Ischemic Heart Failure) służyło porównaniu śmiertelności ogólnej pomiędzy grupą pacjentów poddanych CABG i leczonych wyłącznie zachowawczo u osób z niewydolnością serca z wysokim ryzykiem zgonu: z zaawansowaną NS, frakcją wyrzutową $\leq 35\%$ i chorobą wieńcową. Tacy pacjenci są wyłączeni z badania klinicznego ISCHEMIA. W badaniu STICH nie stwierdzono znaczącej różnicy w śmiertelności ogólnej (główny punkt końcowy) pomiędzy obiema strategiami terapeutycznymi ($P=0,12$); CABG obniżało łączną częstość zgonów SN i hospitalizacji.²¹ W badaniu cząstkowym STICH wykazano, że żywotność mięśnia sercowego nie identyfikuje pacjentów z odmienną odpowiedzią na leczenie CABG w porównaniu z leczeniem jedynie zachowawczym.²²

Badania COURAGE (Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation)²³ i BARI 2D (Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes)²⁴ wykazały, że strategia rewaskularyzacji z optymalnym leczeniem zachowawczym (OLZ) nie obniża ryzyka zgonu lub ZMS w porównaniu z wyłącznym OLZ u pacjentów ze SChNS, przeważnie bez ciężkiej dysfunkcji lewej komory. Co ważne, w obu tych badaniach pacjenci byli randomizowani po cewnikowaniu serca (cewn.). Cewnikowanie jest inwazyjnym testem diagnostycznym, który na ogół wyzwala kaskadę terapeutyczną pociągając za sobą rewaskularyzację.²⁵ To zjawisko można częściowo przypisać powszechnemu wśród pacjentów i lekarzy przekonaniu, że widoczne zwężenia należy „naprawić” i że procedura rewaskularyzacji wydłuży życie pacjentów i/lub uchroni ich przed ZMS, a nie tylko uwolni od dławicy piersiowej.²⁶⁻

²⁸ W konsekwencji decyzja o podjęciu rewaskularyzacji częściej zależy od anatomicznych możliwości rewaskularyzacji niż od dowodów, że jest ona korzystna klinicznie.^{26, 28} To, że rewaskularyzacja wieńcowa zwężeń ograniczających przepływ uchroni przed lub zmniejszy ryzyko wystąpienia niekorzystnych zdarzeń klinicznych jest nieodłącznym założeniem towarzyszącym takiemu podejściu. To założenie nie jest w żaden sposób poparte wynikami nowoczesnych badań randomizowanych.

Umiarkowane do ciężkiego niedokrwienie jest markerem podwyższonego ryzyka wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych.²⁹ Nie jest jasne, czy podwyższone ryzyko związane z większym stopniem niedokrwienia jest związane z niepożądanymi skutkami niedokrwienia, zamknięciem zwężeń, które powodują niedokrwienie, lub czy poważne niedokrwienie nie jest po prostu wyznacznikiem nasilonej miażdżycy i wyższej niestabilności blaszek miażdżycowych. Niestabilne blaszki miażdżycowe, które same w sobie nie muszą ograniczać przepływu, są częściej miejscami pęknięcia blaszki i powstawania skrzepliny, a tym samym przyczyną ZMS niż ciasne zwężenia.³⁰⁻³³ Niemniej blaszki w miejscach ciasnych zwężeń mają większą szansę zamknięcia światła naczynia niż blaszki w miejscach mniejszych zwężeń.³⁴ Siła kaskady diagnostyczno-terapeutycznej stanowi wyzwanie przed szerokim wdrożeniem wyników COURAGE i BARI 2D do praktyki. W obu badaniach klinicznych randomizacja pacjentów następowała po uwidocznieniu anatomii naczyń wieńcowych, co budzi obawy, że liczni pacjenci z najcięższymi, ale możliwymi do leczenia, zmianami nie byli rekrutowani do badania, a zamiast tego rewaskularyzowani jeszcze na stole do cewnikowania, co powodowało utratę ważnej grupy wysokiego ryzyka z rygorystycznego badania prospektywnego. Mimo iż odkrycie, że wczesna rewaskularyzacja stabilnych pacjentów nie zapobiega zgonom lub ZMS sugeruje, że cewnikowanie może nie być potrzebne w tej kohorcie pacjentów, to jednak wniosek taki jest bezpodstawny ze względu na metodologię badania w obu tych kluczowych badaniach klinicznych.

Dane obserwacyjne sugerują, że wczesna rewaskularyzacja jest związana z niższym prawdopodobieństwem zgonu i ZMS u pacjentów z przynajmniej umiarkowanym niedokrwieniem widocznym w scyntygrafii perfuzyjnej serca (MPI),³⁵⁻³⁷ ale ta koncepcja nie była nigdy we właściwy sposób sprawdzana w prospektywnym, randomizowanym badaniu klinicznym. W obrębie małej (n=314) podgrupy pacjentów badania COURAGE, która miała wykonywane obciążeniowe scyntygraficzne skany perfuzyjne z użyciem radioizotopów wyjściowo i w trakcie obserwacji w 6-18 miesiącu badania, znalazło się 105 pacjentów o co najmniej umiarkowanym stopniu niedokrwienia w badaniu wyjściowym MPI ocenianym w centralnym laboratorium. U tych 105 pacjentów podczas obserwacji stwierdzono znacząco większą redukcję niedokrwienia w MPI w grupie leczonej PCI i OLZ, w porównaniu z grupą, gdzie stosowano wyłącznie OLZ.³⁸ W grupie, gdzie łącznie stosowano PCI i OLZ częstość zgonów lub ZMS przez 3,6 roku wynosiła 16% wśród osób o zmniejszonym stopniu niedokrwienia w porównaniu z 34% dla tych, u których w badaniu kontrolnym MPI nie stwierdzono znaczącej poprawy ukrwienia. Te wyniki wspierają hipotezę, że korzyści ze strategii inwazyjnej odniosą najprawdopodobniej chorzy na SChNS o co najmniej umiarkowanym niedokrwieniu. Dla kontrastu, nowsza, niepublikowana analiza wyników COURAGE *ze względu na sposób leczenia* dla grupy 189 pacjentów z przynajmniej umiarkowanym niedokrwieniem

w wyjściowym badaniu MPI ocenianym w centralnym laboratorium, bez uwzględnienia wyników badania kontrolnego, wykazała brak różnic w częstości zgonów/ZMS (PCI i OLZ w porównaniu z OLZ, odpowiednio 25% i 21%, współczynnik ryzyka [HR] 1,19, przedział ufności 95% [CI] 0,65 – 2,18). Taki sam brak korzyści z PCI wykazano dla większej kohorty 468 pacjentów z umiarkowanym lub poważnym stopniem niedokrwienia w badaniu wyjściowym ocenianym w ośrodku.

Dane 9 raportów obejmujące łącznie 5.833 pacjentów sugerują, że tylko 35 do 65% pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim niedokrwieniem widocznym w MPI jest kierowanych na cewnikowanie, co odzwierciedla pewną równowagę.³⁹⁻⁴⁷ Na razie nie wiadomo, czy częstość stosowania cewnikowania i rewaskularyzacji jest właściwa dla optymalnego leczenia pacjentów. Wyniki COURAGE i BARI 2D są niezwykle cenne dla lekarzy prowadzących chorych na SChNS. Jednakże badanie kliniczne w celu określenia optymalnego sposobu leczenia pacjentów ze SChNS o podwyższonym ryzyku nie mogło zostać przeprowadzone zanim nie poznano wyników COURAGE i BARI 2D. Umiarkowane lub ciężkie niedokrwienie jest wyznacznikiem zwiększonego ryzyka zgonu, ale żadne dobrze zaplanowane badanie kliniczne dotyczące pacjentów o tym stopniu niedokrwienia nie dotyczyło problemu czy strategia inwazyjna polepsza wyniki kliniczne i jakość życia. Zważywszy na z jednej strony korzystne skutki kliniczne rewaskularyzacji, a drugiej wysokie koszty strategii inwazyjnej, rozwiązanie tego problemu staje się krytycznie istotne. Wyniki ISCHEMIA będą miały poważny wpływ na wytyczne, politykę zdrowotną i praktykę kliniczną.

3. HIPOTEZA BADAWCZA

Inwazyjny (INV) sposób leczenia polegający na rutynowym wczesnym cewnikowaniu serca w celu uzyskania optymalnej rewaskularyzacji wsparty OLZ obniży częstość ciężkich powikłań klinicznych w okresie średnio 4 lat u uczestników ze SChNS i przynajmniej umiarkowanym stopniem niedokrwienia w porównaniu z początkowo konserwatywną (CON) terapią opartą wyłącznie na OLZ i cewnikowaniem zarezerwowanym dla objawów dławicy piersiowej odpornej na leczenie, ostrego zespołu wieńcowego, ostrej niedokrwiennej niewydolności serca lub skutecznie resuscytowanego zatrzymania krążenia.

4. CELE BADANIA

CEL GŁÓWNY

Zasadniczym celem badania klinicznego ISCHEMIA jest stwierdzenie, czy strategia inwazyjna polegająca na rutynowym wczesnym cewnikowaniu serca i następującej rewaskularyzacji połączona z OLZ obniży częstość występowania głównego punktu końcowego w postaci zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych i zawału mięśnia sercowego niezakończonego zgonem u uczestników ze SChNS i przynajmniej umiarkowanym niedokrwieniem przez średnio czteroletni okres obserwacji w porównaniu z początkowo konserwatywną strategią polegającą na wyłącznym stosowaniu OLZ i cewnikowaniem zarezerwowanym dla objawów dławicy piersiowej odpornej na leczenie, ostrego zespołu wieńcowego, ostrej niewydolności niedokrwiennej serca lub skutecznie resuscytowanego zatrzymania krążenia.

CELE DRUGORZĘDOWE

Cele drugorzędowe to porównanie następujących wyników klinicznych i ekonomicznych między losowo dobranymi grupami uczestników poddawanych leczeniu zgodnie ze strategią INV lub CON:

- Kontrola dławicy piersiowej oceniana według *Skali częstości napadów dławicy kwestionariusza Seattle (SAQ)*.
- Zależna od choroby jakość życia oceniana przez *Kwestionariusz jakości życia SAQ*.
- Łączna częstość wystąpienia zgonu z powodów sercowo-naczyniowych, zawału mięśnia sercowego niezakończonego zgonem lub udaru mózgu.
- Łączna częstość wystąpienia zgonu z powodów sercowo-naczyniowych, zawału mięśnia sercowego niezakończonego zgonem, skutecznie resuscytowanego zatrzymania krążenia albo hospitalizacji z powodu niestabilnej dławicy piersiowej lub niewydolności serca.
- Zgon niezależnie od przyczyny.
- Zgon z powodów sercowo-naczyniowych.
- Zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem.
- Skutecznie resuscytowane zatrzymanie krążenia.
- Hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej.
- Hospitalizacja z powodu niewydolności serca.
- Udar mózgu.

- Łączna częstość wystąpienia zgonu z powodów sercowo-naczyniowych, zawału mięśnia sercowego niezakończony zgonem, udaru mózgu, skutecznie resuscytowanego zatrzymania krążenia, hospitalizacji z powodu niestabilnej dławicy piersiowej lub niewydolności serca.
- Wykorzystanie zasobów opieki zdrowotnej, koszty i efektywność kosztów.

5. METODOLOGIA BADANIA

ISCHEMIA jest międzynarodowym randomizowanym badaniem porównawczym efektywności. Około 8.000 uczestników pochodzących z około 500 ośrodków na całym świecie chorych na SChNS i wykazujących przynajmniej umiarkowany stopień niedokrwienia uwidoczniony podczas próby obciążeniowej zostanie przydzielonych losowo w proporcji 1:1 do strategii INV lub CON.

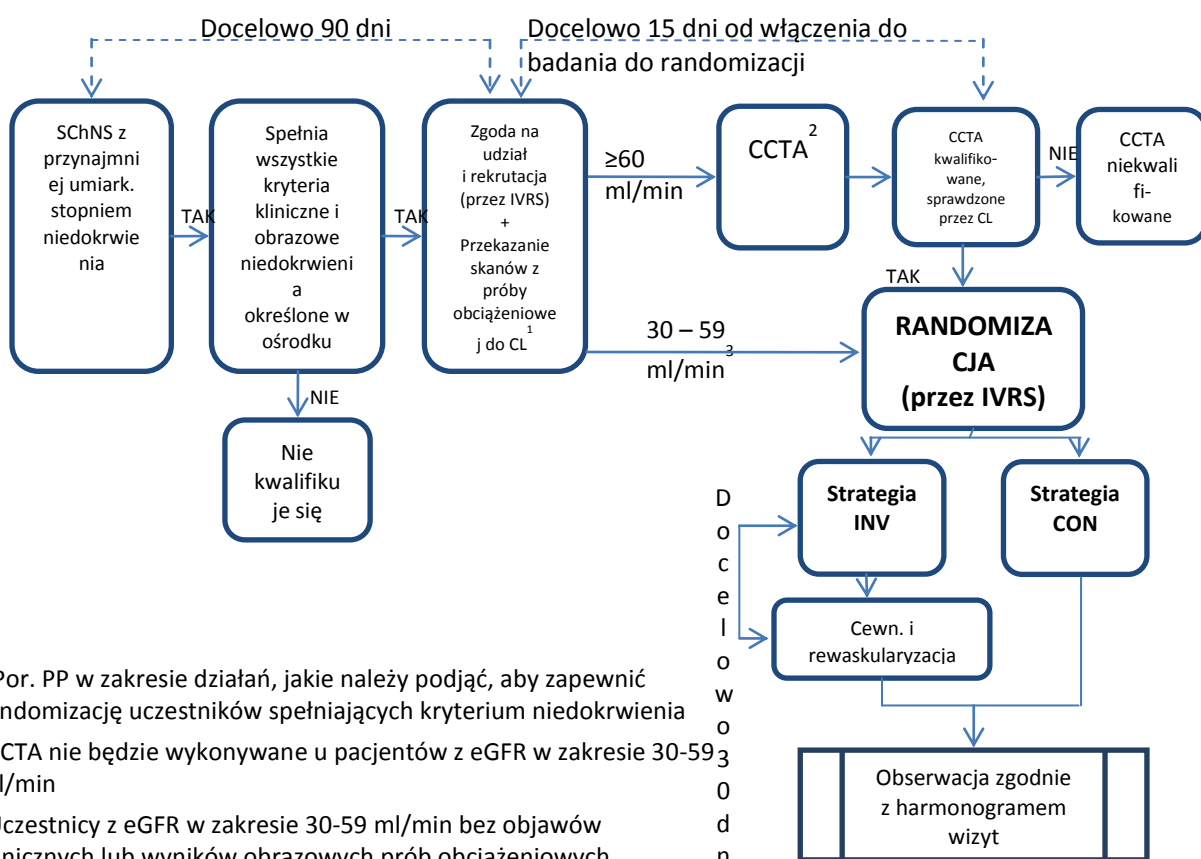
5.1 Przebieg badania

Szczegóły przedstawiono na rycinie 1. Pacjenci będą wstępnie kwalifikowani po poddaniu próbie obciążeniowej wykonanej ze wskazań klinicznych, ale przed cewnikowaniem. Zidentyfikowani zostaną pacjenci o przynajmniej umiarkowanym stopniu niedokrwienia w próbie obciążeniowej (por. sekcja 6.1), którzy zostaną następnie sprawdzeni pod kątem kryteriów włączenia/wyłączenia (por. sekcja 5.1). Pacjenci spełniający kryteria kliniczne, o odpowiednim ze względu na cele badania stopniu niedokrwienia (ocenianym w ośrodku), którzy będą zainteresowani udziałem w badaniu, będą włączani do badania po podpisaniu świadomej zgody na udział i nadaniu numeru badania przez automatyczny system informacji głosowej (IVRS) lub interaktywny system informacji w Internecie (IXRS, por. sekcja 6.3). Wyniki obciążeniowego badania obrazowego wszystkich zakwalifikowanych uczestników będą przekazywane do centralnego laboratorium obrazowania drogą elektroniczną (por. Ryc. 1). Wszyscy uczestnicy o $eGFR \geq 60$ ml/min przejdą anonimizowane CCTA. Wyniki CCTA będą także przekazywane drogą elektroniczną do centralnego laboratorium CCTA celem interpretacji. Wyniki CCTA będą interpretowane wyłącznie przez centralne laboratorium CCTA, a NIE w ośrodku. Uczestnik, lekarz prowadzący oraz ośrodek biorący udział w badaniu nie będą mieli dostępu do wyników CCTA, o ile centralne laboratorium nie stwierdzi, że wyniki ujawniają: 1) zwężenie niezabezpieczonego pnia lewej tętnicy wieńcowej (definiowane jako $\geq 50\%$ i wcześniej niepomostowane); 2) brak zmian zawężających ($\geq 50\%$) w którejkolwiek większej, nasierdziowej tętnicy wieńcowej lub 3) przypadkowe odkrycie zmian istotnych klinicznie, jak tętniak aorty lub podejrzenie nowotworu. W wypadku któregośkolwiek z tych trzech rodzajów zmian uczestnik nie będzie kwalifikowany do dalszego udziału w badaniu, zaś wyniki zostaną przekazane ośrodkowi. Obrazy zostaną przekazane ośrodkowi do użytku klinicznego. Wszyscy uczestnicy spełniający kryteria CCTA (por. sekcja 6.5) zostaną przydzieleni losowo do strategii INV lub CON za pośrednictwem systemu IVRS/IXRS.

Uczestnicy z $eGFR$ w zakresie 30-59 ml/min nie zostaną poddani CCTA ze względu na podwyższone ryzyko nefropatii wywołanej przez środek cieniujący. Uczestnicy z $eGFR$ w zakresie 30-59 ml/min, u których, zdaniem ich lekarza prowadzącego, nie istnieje prawdopodobieństwo wystąpienia zwężenia niezabezpieczonego pnia lewej tętnicy wieńcowej będą na tym etapie poddawani randomizacji (pacjenci z $eGFR < 30$ ml/min nie kwalifikują się do tego badania). Pacjenci z $eGFR$ w zakresie 30-59 ml/min nie będą włączani do badania, jeżeli ich lekarz prowadzący podejrzewa istotne zwężenie pnia lewej tętnicy wieńcowej na podstawie wyników badania obciążeniowego, EKG lub wyników obrazowania.

Uczestnicy uznani zakwalifikowani do randomizacji powinni zostać losowo przydzieleni do grupy badawczej w ciągu 15 dni od wyrażenia zgody na uczestnictwo w badaniu, uczestnicy przydzieleni do grupy INV powinni przejść cewnikowanie w ciągu 30 dni od randomizacji i zostać wkrótce potem poddani optymalnej terapii rewaskularyzacyjnej jeśli jest to wskazane. Uczestnicy będą rekrutowani przez około 4 lata. Randomizowani uczestnicy będą podlegali obserwacji przez okres około 4 lat. Minimalny okres obserwacji randomizowanych uczestników wyniesie około 18-24 miesięcy od czasu zrandomizowania ostatniego uczestnika. Harmonogram wizyt kontrolnych znajduje się w sekcji 10.

Rycina 1 Przebieg badania



¹ Por. PP w zakresie działań, jakie należy podjąć, aby zapewnić randomizację uczestników spełniających kryterium niedokrwienia

² CCTA nie będzie wykonywane u pacjentów z eGFR w zakresie 30-59 ml/min

³ Uczestnicy z eGFR w zakresie 30-59 ml/min bez objawów klinicznych lub wyników obrazowych prób obciążeniowych sugerujących istotne zwężenie pnia lewej tętnicy wieńcowej, kwalifikują się do randomizacji

5.2 Populacja badana

Pacjenci ze SChNS i przynajmniej umiarkowanym stopniem niedokrwienia w próbie obciążeniowej. SChNS jest synonimem stabilnej choroby wieńcowej i dotyczy stabilnych klinicznie pacjentów z chorobą wieńcową (tj. tych, którzy nie znaleźli się w fazie niestabilnej takiej jak ostry zespół wieńcowy).

5.3 Kryteria włączenia/wyłączenia

Badanie przesiewowe pod kątem spełniania kryteriów włączenia/wyłączenia będzie prowadzone w dwóch fazach: najpierw lokalny ośrodek wykorzysta kryteria kliniczne i stopnia niedokrwienia do uzyskania świadomej zgody na udział w badaniu, a następnie, po uzyskaniu zgody, ale przed randomizacją, oceniane będą kryteria włączenia z uwzględnieniem wyniku CCTA. Centralne laboratoria obrazowych prób obciążeniowych będą współpracować z ośrodkami, aby zapewnić randomizację pacjentów z przynajmniej umiarkowanym niedokrwieniem.

5.3.1 Kryteria przed uzyskaniem świadomej zgody na udział w badaniu

Pacjenci będą sprawdzani pod kątem następujących kryteriów włączenia lub wyłączenia:

Włączenie (przed uzyskaniem świadomej zgody na udział w badaniu)

1. Niedokrwienie w stopniu co najmniej umiarkowanym widoczne w obrazowej próbie obciążeniowej (por. Tabela 1).
2. Uczestnik wyraża chęć udzielenia świadomej zgody.
3. Wiek ≥ 21 lat.

Wyłączenie (przed uzyskaniem świadomej zgody na udział w badaniu)

1. LVEF $<35\%$.
2. Występowanie zwężenia niezabezpieczonego pnia lewej tętnicy wieńcowej $\geq 50\%$ uwidocznione w trakcie wykonanej uprzednio angiografii tętnic wieńcowych metodą tomografii komputerowej (CCTA) lub cewnikowania serca (o ile dane te są dostępne).
3. Wykazanie „nieobstrukcyjnej” ChW (zwężenie głównych naczyń nasierdziowych $<50\%$) uprzednią CCTA lub cewnikowaniem serca wykonanymi w czasie poprzedzających 12 miesięcy.
4. Uprzednio rozpoznana anatomia naczyń wieńcowych nie pozwalająca na przeprowadzenie PCI lub CABG.
5. Nieakceptowalne nasilenie dławicy piersiowej mimo intensywnego leczenia farmakologicznego.
6. Brak satysfakcji z efektów leczenia zachowawczego dławicy piersiowej.
7. Wywiad niestosowania się do zaleceń .

8. Ostry zespół wieńcowy w ciągu ostatnich 2 miesięcy.
9. PCI lub CABG w ciągu ostatnich 12 miesięcy.
10. Udar mózgu w ciągu ostatnich 6 miesięcy lub krwotok wewnątrzczaszkowy w dowolnym czasie.
11. Wystąpienie częstoskurczu komorowego wymagającego interwencji terapeutycznej celem przerwania lub utrwalonego objawowego częstoskurczu komorowego.
12. Niewydolność serca klasy III lub IV w skali NYHA stwierdzona w chwili włączenia do badania lub hospitalizacja z powodu zaostrzenia przewlekłej niewydolności serca w czasie ostatnich 6 miesięcy.
13. Kardiomiopatia rozstrzeniowa inna niż niedokrwienna lub kardiomiopatia przerostowa.
14. Schyłkowa choroba nerek wymagająca dializoterapii lub szacowana szybkość przesączania kłębuszkowego (eGFR) <30ml/min.
15. Ciężka zastawkowa choroba serca lub zastawkowa choroba serca prawdopodobnie wymagająca operacji chirurgicznej w ciągu najbliższych 5 lat.
16. Alergia na radiologiczne środki cieniujące, której nie można odpowiednio zapobiec farmakologicznie lub jakakolwiek wcześniejsza odpowiedź anafilaktyczna na radiologiczne środki cieniujące.
17. Planowana operacja chirurgiczna wymagająca przerwania podwójnej terapii przeciwpłytkowej.
18. Oczekiwana długość życia z powodu choroby współistniejącej niezwiązanej z układem krążenia krótsza niż 5 lat.
19. Ciąża (jeżeli zachodzi taka potrzeba ciążę należy wykluczyć przed wykonaniem CCTA i/lub randomizacją).
20. Pacjent z eGFR w zakresie 30-59 ml/min, u którego, zdaniem jego lekarza prowadzącego, prawdopodobnie występuje istotne zwężenie niezabezpieczonego pnia lewej tętnicy wieńcowej.
21. Udział w innym badaniu klinicznym, które wymaga stosowania niezaaprobowanych leków nasercowych lub urządzeń.
22. Niezdolność do przestrzegania protokołu badania.
23. Przekroczenie limitów ciężaru lub wymiarów ciała dla CCTA lub cewnikowania serca w danym ośrodku.

5.3.2 Kryteria po włączeniu do badania (świadoma zgoda na udział w badaniu), a przed randomizacją

Uczestnicy, którzy wyrażą świadomą zgodę na udział w badaniu i spełniają kliniczne kryteria skryningowe będą rejestrowani za pomocą systemów IVRS/IXRS. Zostaną uznani za włączonych do badania i przejdą ocenę stopnia niedokrwienia w centralnym laboratorium prób

obciążeniowych i anonimizowane CCTA (o ile eGFR ≥ 60 ml/min). Uczestnicy spełniający poniższe kryteria wyłączenia nie będą randomizowani.

Wyłączenie (po uzyskaniu świadomej zgody na udział w badaniu, ale przed randomizacją)

1. Cięża (wymagany jest negatywny wynik próby ciążowej przed wykonaniem CCTA dla pacjentek w wieku przedmenopauzalnym).
2. Uwidocznione w CCTA zwężenie pnia lewej tętnicy wieńcowej $\geq 50\%$ (niezabezpieczone).
3. Stwierdzenie w CCTA „nieobstrukcyjnej” ChW (zwężenie $< 50\%$) we wszystkich głównych naczyniach nasierdziowych.
4. Przypadkowe odkrycie w CCTA zmian istotnych klinicznie (np. zmian w płucach podejrzanych o złośliwość, w celu zapoznania się ze szczegółami por. PP).
5. Pojawienie się w międzyczasie klinicznego kryterium wyłączenia albo osiągnięcie głównego lub drugorzędowego punktu końcowego.

6. PROCEDURY BADAWCZE

6.1 Kwalifikujące obrazowe badanie obciążeniowe

Do zakwalifikowania pacjenta służyć mogą następujące techniki obrazowania w próbie obciążeniowej wysiłkowej lub farmakologicznej:

- Scyntygrafia perfuzyjna z użyciem radioizotopów (emisyjna komputerowa tomografia pojedynczego fotonu [SPECT] lub pozytonowa tomografia emisyjna [PET])
- Echokardiografia (Echo)
- Rezonans magnetyczny serca (CMR)

Nie zezwala się na kwalifikowanie pacjentów na podstawie wyników prób obciążeniowych wykonywanych technikami innymi niż obrazowe (np. wyłącznie EKG). Kryteria przynajmniej umiarkowanego stopnia niedokrwienia dla każdej z dozwolonych technik obrazowania zestawiono w Tabeli 1. Próby obciążeniowe mogą być wykonywane przed lub po dobraniu i rozpoczęciu farmakoterapii SChNS. Podobnie, uczestnicy badania stosujący już leczenie farmakologiczne SChNS mogą przyjąć lub nie przyjmować leków w dniu wykonania próby obciążeniowej, zależnie od zwyczajowej praktyki klinicznej.^{36, 37} Infolinia czynna 24 godziny na dobę, 7 dni w tygodniu będzie służyć pomocą ośrodkom w zakresie kryteriów kwalifikowalności, rekrutacji oraz przestrzegania protokołu badania.

Tabela 1: Kryteria przynajmniej umiarkowanego stopnia niedokrwienia dla dozwolonych technik obrazowania

Technika obrazowania	Kryterium diagnostyczne
Scyntygrafia perfuzyjna SPECT lub PET z użyciem znaczników radioizotopowych	Niedokrwienie mięśnia sercowego $\geq 10\%$
Echo	$\geq 3/16$ segmenty wykazujące ciężką hipokinezę lub akinezę w próbie obciążeniowej
CMR	Perfuzja: niedokrwienie mięśnia sercowego $\geq 12\%$ i/lub zaburzenia kurczliwości: $\geq 3/16$ segmenty wykazujące ciężką hipokinezę lub akinezę w próbie obciążeniowej

SPECT=emisyjna tomografia komputerowa pojedynczego fotonu, PET=pozytonowa tomografia emisyjna; Echo=echokardiografia, CMR=rezonans magnetyczny serca

6.2 Proces uzyskiwania świadomej zgody na udział w badaniu

Badanie zostanie omówione z potencjalnym uczestnikiem przez badacza lub osobę przez niego wyznaczoną. Potencjalny uczestnik badania będzie miał dostatecznie dużo czasu, aby przeczytać formularz pisemnej świadomej zgody na udział w badaniu. Badacz lub osoba przez niego wyznaczona odpowie na pytania dotyczące badania, w tym procedur, ryzyka i rozwiązań alternatywnych. Formularz świadomej zgody na udział w badaniu zostanie przez uczestnika podpisany i opatrzony datą zgodnie z lokalnymi regulacjami prawnymi.

Dodatkowo potencjalni uczestnicy badania zostaną poproszeni o wyrażenie zgody na pobranie i deponowanie w repozytorium próbki krwi oraz o zezwolenie na wykonanie na tym materiale badań genetycznych (DNA). Potencjalni uczestnicy badania zostaną poinformowani, że odmowa uczestnictwa w częściach *Biomarkery* lub *Badania genetyczne* tego badania nie oznacza wykluczenia ich z jego zasadniczej części. Uczestnik otrzyma kopię podpisanego przez siebie formularza zgody, zaś oryginał(y) będzie przechowywany wraz z zapisami wyników badania każdego uczestnika w odpowiednio zabezpieczonym miejscu.

Uczestnicy zostaną poproszeni również o wyrażenie oddzielnej, dedykowanej zgody na wykonanie każdej wymagającej wyrażenia zgody procedury wynikającej z protokołu badania (w tym CCTA). Zgoda pozwoli na przekazanie chronionych informacji zdrowotnych (CIZ) do Klinicznego Centrum Koordynującego (KCK) i/lub do Regionalnych Organizacji Badawczych, które służą za Centra Koordynujące w danym kraju/regionie, o ile przepisy nie stanowią inaczej. To umożliwi innemu ośrodkowi z danego kraju lub KCK prowadzić obserwację i zbierać informacje o stanie zdrowia i życia uczestników w wypadku zamknięcia danego ośrodka lub niemożności prowadzenia przez niego obserwacji z jakiegokolwiek innego powodu. Będą przestrzegane regulacje prawne dotyczące ochrony danych osobowych obowiązujące w danym kraju (np. w Stanach Zjednoczonych *Ustawa o Ubezpieczeniu Zdrowotnym i Odpowiedzialności z Tego Tytułu* [HIPAA], w Kanadzie *Ustawa o Ochronie Danych Osobowych i Dokumentach Elektronicznych* [PIPEDA], dyrektywa Unii Europejskiej w sprawie ochrony danych [dyrektywa EU]). CIZ uczestników ze Stanów Zjednoczonych zostaną również przesłane do EQOLCC.

6.3 Automatyczny system informacji głosowej (IVRS) lub interaktywny system informacji w Internecie (IXRS)

Rekrutacja i randomizacja będą dokonywane przez IVRS lub IXRS. Kiedy uczestnik, spełniający w ocenie ośrodka kryteria kliniczne i obrazowe z próby obciążeniowej, udzieli świadomej zgody, koordynator badania lub badacz z danego ośrodka połączy się z IVRS lub zaloguje do IXRS w celu przyznania uczestnikowi numeru identyfikacyjnego. Od tej chwili uczestnik jest zarejestrowany jako *włączony do badania*.

Do dyspozycji ośrodków z różnych krajów korzystających z IVRS/IXRS będą różne opcje językowe. Aby wyeliminować jakiegokolwiek błędy wynikające z ręcznego przepisywania, IVRS/IXRS będą elektronicznie przekazywać dane uczestnika i jego numer identyfikacyjny w celu utworzenia historii choroby uczestnika w ramach systemu elektronicznego zapisu danych (EZD).

Koordinator badania lub badacz połączy się z IVRS lub zaloguje do IXRS kolejny raz, aby zrandomizować uczestnika. Uczestnicy, którzy w ocenie ośrodka oraz centralnego laboratorium spełniają wszystkie kliniczne kryteria włączenia/wyłączenia, zostaną zrandomizowani do strategii INV lub CON i od tej pory będą zarejestrowani jako *zrandomizowani*. Ta informacja zostanie przekazana do elektronicznej historii choroby uczestnika w ramach systemu EZD.

Szczegółowe informacje dotyczące rekrutacji i randomizacji będą zamieszczone w PP i materiałach dotyczących IVRS/IXRS.

6.4 Weryfikacja stopnia niedokrwienia przez centralne laboratorium

Wyniki obciążeniowych badań obrazowych wszystkich uczestników włączonych do badania, będą przekazane drogą elektroniczną do właściwego centralnego laboratorium obrazowych prób obciążeniowych. Centralne laboratorium dokona przeglądu wyników i oceni stopień niedokrwienia. Celem przeglądu wyników prowadzonego przez centralne laboratorium jest upewnienie się, że wszyscy uczestnicy włączeni do badania wykazują przynajmniej umiarkowany stopień niedokrwienia. W oparciu o interpretację wyników spełniających definicję przynajmniej umiarkowanego stopnia niedokrwienia, centralne laboratoria obrazowych prób obciążeniowych będą potwierdzać, czy ośrodki mogą kwalifikować uczestnika do kolejnego kroku - CCTA (lub randomizacji, jeśli eGFR mieści się w granicach 30-59 ml/min, por. PP).

6.5 Angiografia tętnic wieńcowych metodą tomografii komputerowej (CCTA)

W celu identyfikacji i ewentualnego wyłączenia z badania uczestników z istotnym zwężeniem pnia lewej tętnicy wieńcowej (zdefiniowanym jako niezabezpieczone zwężenie $\geq 50\%$) i uczestników bez utrudniających przepływ krwi zwężeń tętnic wieńcowych (z $< 50\%$ zwężeniami nasierdziowych naczyń wieńcowych), u wszystkich uczestników z $eGFR \geq 60$ ml/min będzie wykonana angiografia tętnic wieńcowych metodą tomografii komputerowej (CCTA). Personel badawczy w ośrodku nie będzie interpretował wyników CCTA. Wyniki CCTA będą interpretowane tylko i wyłącznie przez centralne laboratorium CCTA, zaś ośrodki nie poznają wyników skanów. Skan i jego interpretacja będą przechowywane poza lokalnym systemem obrazowania klinicznego. Uczestnicy z $eGFR$ w zakresie 30-59 ml/min nie zostaną poddani CCTA ze względu na ryzyko rozwoju nefropatii wywołanej przez środek cieniujący. Uczestnicy należący do tej subpopulacji zostaną zrandomizowani, jeżeli ich lekarz prowadzący, w oparciu o wyniki prób obciążeniowych, w tym badań obrazowych, nie podejrzewa istotnego zwężenia niezabezpieczonego pnia lewej tętnicy wieńcowej. Uczestnicy, u których podejrzewa się istotne zwężenie pnia lewej tętnicy wieńcowej, nie zostaną włączeni do badania.

Użyte zostaną techniki zmniejszające narażenie na promieniowanie. Zalecimy standaryzowane protokoły obrazowania zależne od pacjenta, które pozwolą na uzyskanie wysokiej jakości CCTA przy niskiej dawce promieniowania. Do metod zmniejszających narażenie na promieniowanie należeć będą modulacja dawki na podstawie EKG, dostosowanie napięcia lampy rentgenowskiej do ciężaru ciała pacjenta, minimalizacja zakresu skanu w osi Z, ograniczenie pola akwizycji i automatyczna kontrola ekspozycji. Co ważne, wszystkie

wymienione techniki redukcji narażenia na promieniowanie są addytywne, mogą zostać przewidziane jednym ogólnym protokołem i są wykonalne we wszystkich typach tomografów komputerowych o liczbie rzędów detektorów ≥ 64 . Nasza grupa badawcza oceniała wydajność połączonych technik redukcji dawki i wykazała, że jest możliwa $>90\%$ redukcja biologicznej dawki promieniowania (1-2 mSv) bez utraty jakości obrazu i trafności diagnostycznej.⁴⁸⁻⁵² Każdy ośrodek zostanie wyposażony w zwięzły, łatwy w odbiorze podręcznik i instruktażowy materiał wideo przygotowane dla tej próby klinicznej, o tym, jak uzyskać wysokiej jakości obrazy CCTA przy użyciu niskiej dawki promieniowania. W nowszych typach tomografów zostaną wykorzystane dodatkowe algorytmy redukcji dawki, w tym prospektywne bramkowanie zapisem EKG, minimalizacja wydłużenia okna akwizycji i iteratywne techniki rekonstrukcji.

Centralne laboratorium CCTA będzie interpretować skany, zaś ośrodki będą informowane o tym, czy uczestnik jest lub nie jest kwalifikowany ze względu na istotne zwężenie niezabezpieczonego pnia lewej tętnicy wieńcowej lub brak zwężeń utrudniających przepływ. Dalsze szczegóły dotyczące anatomii nie zostaną ujawnione uczestnikowi, lekarzom prowadzącym ani ośrodkowi, w przypadku gdy uczestnik będzie kwalifikowany do randomizacji. Uczestnicy, u których przypadkowo zostaną odkryte zmiany istotne klinicznie, jak tętniak aorty lub podejrzenie nowotworu (por. PP w celu uzyskania szczegółowych informacji), nie zostaną zrandomizowani, zaś interpretacja CT, w tym anatomia naczyń wieńcowych, zostanie ujawniona lekarzom prowadzącym. Należy podkreślić, że odkrycie pewnych potencjalnie istotnych klinicznie zmian w CT, jak małe guzki płuca, nie spowoduje wykluczenia pacjentów z badania. W takich wypadkach lekarze prowadzący uzyskają dostęp do skanów CT i będą mogli je obejrzeć w lokalnym ośrodku.

Jeżeli uczestnik, który wyraził zgodę na udział w badaniu nie będzie zrandomizowany po CCTA, mimo potwierdzenia jego kwalifikowalności przez centralne laboratorium CCTA, zostanie sprawdzone dotrzymanie przez badaczy warunków zaślepienia względem wyników CCTA.

Uczestnicy spełniający kryteria: kliniczne, niedokrwienia i CCTA (lub oceny przez lekarza prowadzącego dla uczestników z eGFR w zakresie 30-59 ml/min) zostaną zrandomizowani do strategii INV lub CON za pośrednictwem systemu IVRS/IXRS. Planowany czas randomizacji uczestnika to 15 dni od wyrażenia jego zgody na udział w badaniu (por. Ryc. 1).

7. STRATEGIE LECZENIA

Tabela 3. Składniki strategii leczenia CON i INV

CON (Sekcja 7.1)	INV (Sekcja 7.2)
<ul style="list-style-type: none">• Optymalne leczenie zachowawcze (OLZ; w tym leczenie dławicy piersiowej) (Sekcja 7.3)• Cewnikowanie serca w szczególnych przypadkach (Sekcja 7.6)	<ul style="list-style-type: none">• Optymalne leczenie zachowawcze (OLZ; w tym leczenie dławicy piersiowej) (Sekcja 7.3)• Cewnikowanie serca• Optymalna terapia rewaskularyzacyjna (OTR) (Sekcja 7.4)

7.1 Strategia konserwatywna (CON)

Uczestnicy zrandomizowani do strategii CON zostaną poddani wstępnie **wyłącznie OLZ** (szczegóły poniżej). Podstawową zasadą strategii CON jest ograniczenie cewn. do uczestników, którym OLZ nie wystarczy, tj. tych, którzy doświadczą ostrego zespołu wieńcowego, ostrej niewydolności serca o pochodzeniu niedokrwinnym lub zostaną skutecznie zresuscytowani po zatrzymaniu krążenia albo, tych którzy mają dławicę piersiową oporną na intensywne leczenie farmakologiczne. U takich uczestników, o ile będą wymagać cewn. w trakcie okresu objętego obserwacją, zostanie przeprowadzona rewaskularyzacja zgodnie z zasadami optymalnej terapii rewaskularyzacyjnej opisanej poniżej.

7.2 Strategia inwazyjna (INV)

Uczestnicy zrandomizowani do strategii INV **zostaną poddani wstępnemu cewn. a następnie rewaskularyzacji**, o ile będzie to właściwe ze względu na anatomię naczyń wieńcowych i inne wskazania kliniczne. Będą przestrzegane zasady optymalnej terapii rewaskularyzacyjnej (opisane poniżej). Dodatkowo, **wszyscy uczestnicy zakwalifikowani do INV będą otrzymywać OLZ jak opisano poniżej**.

7.3 Optymalne leczenie zachowawcze (OLZ)

OLZ składające się z intensywnej, całościowej prewencji wtórnej obejmującej leczenie farmakologiczne i modyfikację trybu życia, stosowane będzie w obu grupach badania w postaci indywidualizowanych reżimów terapeutycznych opracowanych zgodnie z algorytmem *treat-to-target* (ang. leczenie do celu) pod nadzorem GW danego ośrodka, we współpracy z lekarzem podstawowej opieki zdrowotnej uczestnika i/lub jego kardiologa. Grupa badawcza we współpracy z lekarzami prowadzącymi uczestników wprowadzi zmiany w leczeniu farmakologicznym w celu spełnienia wytycznych i zaleceń. Grupa badawcza będzie otrzymywać

wyniki rutynowych laboratoryjnych testów diagnostycznych odzwierciedlających efekty prewencji wtórnej, zleczanych przez lekarza prowadzącego uczestnika, jak również będzie przekazywać wyniki jakichkolwiek testów uzyskiwanych w badaniu lekarzowi prowadzącemu uczestnika. Interwencje w styl życia będą skupiać się na rzuceniu palenia tytoniu, aktywności fizycznej, kontroli masy ciała i stosowania się do zaleceń lekarza w zakresie przyjmowania leków. Interwencje farmakologiczne będą obejmować leczenie przeciwniażdżycowe, przeciwplatekcyjne i przeciwniedokrwienne. Minimalne cele stawiane OLZ będą tożsame z celami, których osiągnięcie zalecają pacjentom ze SCHNS organizacje krajowe i międzynarodowe (np. Narodowy Program Edukacji Cholesterolowej, Amerykańskie Kolegium Kardiologiczne, Amerykańskie Stowarzyszenie Serca, Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne i Światowa Organizacja Zdrowia). Strategia została szczegółowo opisana w PP i, w miarę potrzeby, opis ten będzie uaktualniany w przebiegu badania.

7.3.1 Leczenie dławicy piersiowej u uczestników CON

Farmakologiczne leczenie dławicy piersiowej u uczestników CON będzie intensyfikowane zgodnie z algorytmem leczenia dławicy piersiowej badania ISCHEMIA (por. PP). Celem dla wszystkich uczestników CON jest kontrola dławicy piersiowej w stopniu umożliwiającym osiągnięcie dobrej jakości życia zależnej od choroby. W wypadkach, gdy poziom dławicy piersiowej jest nieakceptowalny dla uczestnika mimo intensywnego leczenia farmakologicznego, zalecane będzie cewn. i ewentualna rewaskularyzacja, dla utrzymania dobrej opieki medycznej.

7.3.2 Leczenie dławicy piersiowej u uczestników INV

Uczestnicy przypisani losowo do strategii INV, którzy doświadczą dławicy piersiowej po rewaskularyzacji, mogą być leczeni farmakologicznie, zgodnie z algorytmem leczenia dławicy piersiowej badania ISCHEMIA (por. PP). Celem dla wszystkich uczestników INV jest kontrola dławicy piersiowej w stopniu umożliwiającym osiągnięcie dobrej jakości życia zależnej od choroby. W odróżnieniu od wykazujących objawy dławicy piersiowej uczestników CON, uczestnicy INV mogą przejść powtórne cewn. i rewaskularyzację bez uprzedniej maksymalizacji leczenia farmakologicznego.

7.4 Optymalna terapia rewaskularyzacyjna (OTR)

Optymalna terapia rewaskularyzacyjna prowadzona będzie w oparciu o wyniki diagnostycznego cewnikowania serca i inne istotne informacje kliniczne. Wprowadzie wybór PCI lub CABG (albo jedynie leczenia farmakologicznego w wypadkach niezmiennych tętnic wieńcowych, rozlanej choroby małych naczyń itp.) będzie pozostawał w kompetencji zespołu terapeutycznego, zgodnie z lokalnymi standardami i doświadczeniem, niemniej będzie obowiązywać kilka ogólnych reguł:

- Wybrana technika rewaskularyzacji powinna cechować się największym prawdopodobieństwem bezpiecznego i efektywnego zmniejszenia znaczącego niedokrwienia wszystkich żywotnych obszarów mięśnia sercowego o co najmniej umiarkowanych rozmiarach.

- Decyzje dotyczące sposobu określania żywotności i wynikające z nich decyzje dotyczące rewaskularyzacji, powinny opierać się na rutynowej praktyce klinicznej.
- Rewaskularyzacja powinna być przeprowadzona w celu odciążenia wszystkich obszarów istotnego niedokrwienia, tj. niedokrwienia wykrywalnego nieinwazyjnymi technikami obrazowania.
- Obszary niedokrwienia powinny zostać zidentyfikowane w oparciu o wyniki testów nieinwazyjnych, angiografii i, w wybranych wypadkach, FFR (jak wskazano w PP) przed wyborem techniki rewaskularyzacji.

OTR została szczegółowo opisana w PP i, w miarę potrzeby, opis ten będzie uaktualniany w przebiegu badania.

7.4.1 Kryteria wyboru PCI lub CABG

Ogólnie rzecz ujmując, decyzja o zastosowaniu PCI lub CABG zapadnie na podstawie lokalnych standardów i praktyk szpitalnych. Przy podejmowaniu decyzji powinno uwzględniać się wytyczne odpowiednich towarzystw i kryteria trafności (z ang. „appropriateness criteria”). Oczekuje się, że zespoły kardiologiczne (z ang. „Heart Teams”) (kardiolog interwencyjny i kardiochirurg) przedyskutują każdy przypadek po wykonaniu angiogramu diagnostycznego i osiągną konsensus co do najlepszej techniki rewaskularyzacji.

Wiadomo jednak, że w niektórych prostych wypadkach choroby wieńcowej, uczestnicy i lekarze preferują wykonanie PCI bezpośrednio po angiografii diagnostycznej. Jeśli to tylko możliwe, zespół kardiologiczny powinien zarejestrować opinię dotyczącą najlepszego sposobu rewaskularyzacji każdego uczestnika, odnotowując konsensus, gdy to możliwe, lub rozbieżności, gdy konsensus nie jest możliwy.

Szczegóły opisano w PP.

7.4.2 Wytyczne dla optymalnej przezskórnej interwencji wieńcowej

Należy wykonywać PCI w sposób uważany za optymalny w świetle współczesnych standardów i wytycznych. Strategia zabiegowa, wybór urządzenia, towarzysząca farmakoterapia, przygotowanie przedzabiegowe, opieka pozabiegowa oraz usługi pomocnicze, a także ośrodek kliniczny i doświadczenie operatora, to obszary wymagające spełniania najwyższych standardów. Szczegóły dotyczące powyższych warunków zostały opisane w PP i w miarę potrzeby będą uaktualniane w przebiegu badania.

7.4.3 Wytyczne dla optymalnej rewaskularyzacji chirurgicznej

Termin „optymalne CABG” jest zarezerwowany dla kompleksowego podejścia do chirurgicznej rewaskularyzacji, które minimalizuje ryzyko przedoperacyjne i optymalizuje efekty krótko- i długoterminowe, zwracając uwagę na progresywną naturę chorób serca o podłożu miażdżycowym. Wykracza zatem poza śródoperacyjne techniczne aspekty rewaskularyzacji chirurgicznej.

Zasady optymalnego CABG obejmują:

- Dokładne badanie i ocenę potencjalnych kandydatów do CABG.
- Całkowitą rewaskularyzację (używając kryteriów anatomicznych i fizjologicznych).
- Optymalizację postępowania śródoperacyjnego, w tym ochronę mięśnia sercowego.
- Minimalizację towarzyszących urazów narządowych i układowych.
- Maksymalizację szans na długoterminową drożność wszczepu.
- Optymalizację wtórnej prewencji choroby serca o podłożu miażdżycowym po CABG.

Szczegóły opisano w PP.

7.5 Maksymalizacja stosowania strategii CON

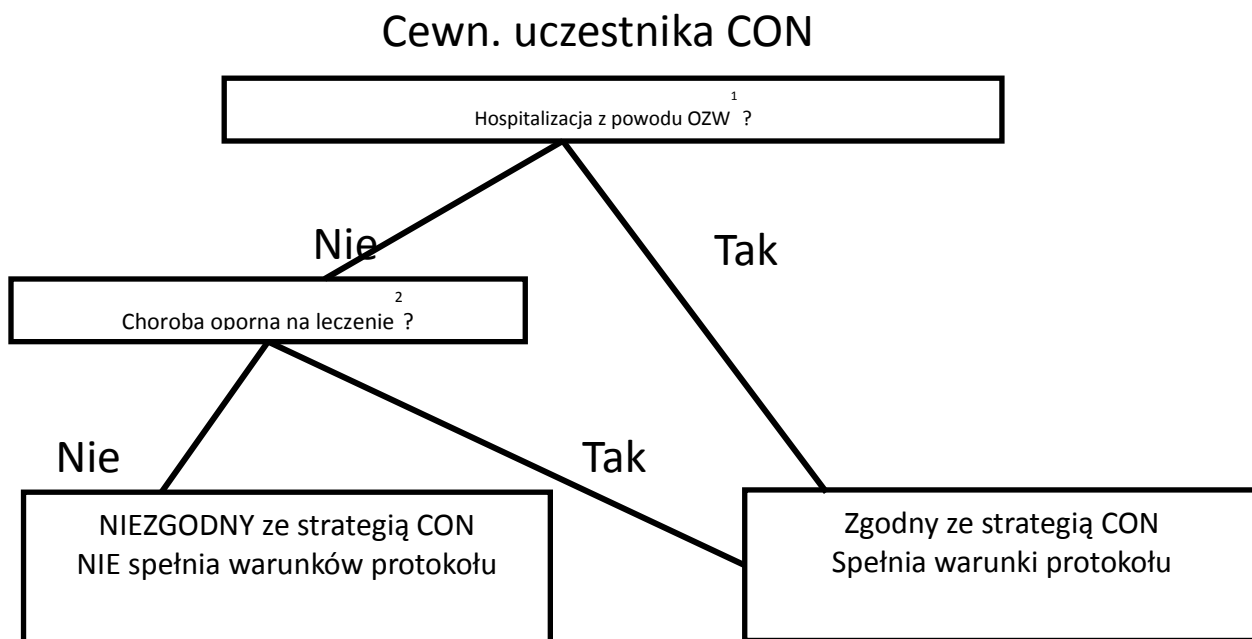
Stosowanie strategii CON oznacza, że wszyscy uczestnicy CON poddani zostają OLZ i żaden z nich nie przechodzi cewn. ani rewaskularyzacji o ile 1) nie ma ostrego zespołu wieńcowego, nie został skutecznie zresuscytowany po zatrzymaniu krążenia lub nie ma ostrej niewydolności serca o podłożu niedokrwinnym lub 2) nie ma odpornej na intensywną farmakoterapię dławicy piersiowej o nieakceptowalnym nasileniu (definicja i opis zalecanej farmakoterapii odpornej na leczenie dławicy piersiowej znajdują się w PP). Cewn. wykonywane z jakiegokolwiek innego powodu, w tym zmiany preferencji lekarza lub uczestnika, nie jest zgodne ze strategią CON i jest uważane za naruszenie protokołu. Wszystkie naruszenia protokołu będą raportowane według wytycznych zawartych w PP i mogą skutkować powiadomieniem lokalnej komisji etycznej, o ile wymagają tego lokalne regulacje prawne.

Nie zaleca się badaczom wykonywania prób obciążeniowych w celu monitorowania klinicznie stabilnych uczestników. W PP można znaleźć wytyczne dotyczące unikania zmiany strategii postępowania u uczestników z objawami pogorszenia bez oznak OZW. Pokróćce, kiedy dławica piersiowa ulegnie pogorszeniu, farmakoterapia zostanie zintensyfikowana. Uczestnicy powinni zostać poddani cewn. jeżeli objawy choroby są odporne na intensywną farmakoterapię, albo przestaje być ona stabilna. Badacze z danego ośrodka muszą dostarczyć dokumentację zawierającą informację o intensywności bieżącej farmakoterapii, akcji serca, ciśnieniu krwi i powtórzonym SAQ dla potwierdzenia trafności wyboru cewn. Ośrodki, które rozważają planowane cewn., muszą skontaktować się z 24-godzinną infolinią i wypełnić formularz kontrolny.

7.6 Cewn. uczestników przypisanych losowo do strategii CON

Cewn. i/lub rewaskularyzacja w ostrym zespole wieńcowym, resuscytacji po zatrzymaniu krążenia lub ostrej niewydolności serca o podłożu niedokrwinnym jest zgodna ze strategią CON. Podobnie zgodne ze strategią CON jest cewn. w wypadku choroby odpornej na leczenie (zgodnie z definicją stosowaną w tym badaniu). [Rycina 2](#) opisuje cewn. uczestników przypisanych losowo do CON i definiuje zgodności lub niezgodności z protokołem jakie się z tym wiążą. Jeżeli podjęto decyzję, że wykonanie cewn. u uczestnika CON jest zgodne ze strategią CON, to ta sama zasada dotyczy optymalnej rewaskularyzacji ([7.4](#)).

Rycina 2 Cewn. uczestników przypisanych losowo do strategii CON



¹ OZW – Ostry zespół wieńcowy, obejmuje resuscytację po zatrzymaniu krążenia oraz hospitalizację ze względu na ostrą niedokrwioną niewydolność serca

² Zgodnie z definicją badania

8. POMOCNICZY REJESTR SKRYNINGU I SONDAŻ

8.1 Rejestr skryningu

W okresie prowadzenia rekrutacji ośrodki będą prowadziły anonimizowane, pisemne rejestry pacjentów, którzy przeszli badania w wyznaczonej przez ośrodek pracowni obrazowania i u których, w wyniku obrazowego badania obciążeniowego, stwierdzono występowanie niedokrwienia umiarkowanego lub ciężkiego stopnia. Rejestrowana będzie charakterystyka pacjentów (wiek [notowany dla pacjentów w wieku <90 lat, określany jako 90 dla pacjentów w wieku ≥90], płeć i, o ile pacjent uległ wykluczeniu, przyczyna(y) wykluczenia).

Rejestr skryningu będzie regularnie przesyłany do KCK, co pomoże ustalić najważniejsze powody, dla których pacjenci nie są włączani do badania i przez to pozwoli personelowi KCK wdrożyć plany działań korekcyjnych dla ośrodków, które nie osiągają założonego wskaźnika rekrutacji. W zależności od zmian tempa rekrutacji w czasie, KCK może zezwolić danemu ośrodkowi na zaprzestanie dostarczania jego rejestru skryningu, niemniej ośrodek powinien kontynuować prowadzenie rejestru aż do końca rekrutacji. W wypadku słabej rekrutacji, ośrodki mogą zostać poproszone o podanie porównawczej informacji o pacjentach poddanych cewn. bez uprzedniej próby obciążeniowej.

8.2 Sondaż skryningowy

W określonych, krótkotrwałych okresach, ośrodki będą zbierać anonimizowane dane o wszystkich pacjentach z przynajmniej umiarkowanym stopniem niedokrwienia, którzy byli objęci skryningiem, ale nie zostali włączeni do badania. Celem tego działania będzie przedstawienie charakterystyki pacjentów, którzy zostali objęci skryningiem, ale nie zostali włączeni do badania i udokumentowanie powodów ich odrzucenia. Sondaż skryningowy będzie obejmował pracownie obrazowania obciążeniowego danego ośrodka i wszystkie inne jednostki zaangażowane w skryning i kierowanie chorych. Dane będą wprowadzane za pośrednictwem internetowego systemu EZD, który nie będzie zawierał danych identyfikujących pacjentów i będzie odrębny od głównego systemu EZD badania. Zostanie przeprowadzona analiza porównawcza podstawowej charakterystyki i planu terapii pacjentów, którzy byli objęci skryningiem i spełniali kryteria włączenia, ale nie zostali zrandomizowani, z tymi, którzy zostali zrandomizowani. Ta informacja pozwoli uchwycić potencjalne zagrożenie niepełnie losowej rekrutacji do badania. Przykładowe dane do zebrania, jeśli będą dostępne, obejmują:

- Wiek (wykluczając wiek ≥90).
- Płeć.
- Rasa/pochodzenie etniczne.
- LVEF.
- Wyniki obrazowania obciążeniowego (ciężkość i lokalizacja niedokrwienia).
- Podstawowe dane z wywiadu z raportu obrazowania obciążeniowego (o ile dostępne).
- Obecność lub brak w poprzedniej CCTA lub cewnikowaniu serca zwężenia LM ≥50%.

- Wystąpienie OZW w ciągu ostatnich 2 miesięcy.
- Wywiad PCI lub CABG w ciągu ostatnich 12 miesięcy.
- Udar mózgu w ciągu ostatnich 6 miesięcy lub krwotok wewnątrzczaszkowy w dowolnym czasie.
- Schyłkowe stadium choroby nerek lub eGFR w zakresie 15-29 ml/min.
- Niewydolność serca klasy III/IV NYHA lub przyjęcie do szpitala w ciągu ostatnich 6 miesięcy z powodu zaostrzenia niewydolności serca.
- Planowana operacja niekardiologiczna w ciągu następnych 12 miesięcy.
- Nasilenie objawów dławicy piersiowej.
- Przyjmowane leki przeciw dławicy piersiowej.
- Gotowość przyjmowania leków.
- Plan terapii (np. cewnikowanie serca, sposób rewaskularyzacji, o ile ma zastosowanie).
- Faktycznie przeprowadzona terapia (np. cewnikowanie serca, sposób rewaskularyzacji, o ile ma zastosowanie).
- Powód nieuczestniczenia w badaniu.

Zarejestrowane zostaną wyłącznie anonimizowane informacje zdrowotne. Gdziekolwiek będzie to możliwe, uzyskany zostanie dokument potwierdzający świadomą odmowę na udział w badaniu. Nie będą prowadzone obserwacje kontrolne pacjentów objętych sondażem skryningowym.

9. ELEMENTY PODLEGAJĄCE OCENIE W BADANIU

9.1 Kreatynina i test ciążowy

W czasie wizyty skryningowej należy pobrać próbkę krwi na oznaczenie poziomu kreatyniny w surowicy, o ile nie ma dostępnych wyników z okresu ostatnich 90 dni. Dodatkowo należy wykonać test ciążowy, jeżeli uczestniczka jest w wieku przedmenopauzalnym.

9.2 Standardowe badania krwi

W badanej populacji osób z rozpoznaną chorobą wieńcową lekarze prowadzący uczestnika standardowo uzyskują następujące badania laboratoryjne: morfologia krwi, elektrolity, kreatynina, glukoza, aktywność transaminaz wątrobowych, profil lipidowy, HbA1c. Jeżeli wyniki HbA1c będą dostępne dla uczestników nie chorujących na cukrzycę, zostaną zarejestrowane. Badania te (HbA1c jest wymagana dla uczestników chorujących na cukrzycę, ale zalecana dla wszystkich uczestników) zostaną zlecone, o ile nie będą dostępne ich wyniki z określonego okna czasowego z okresu wizyty randomizacyjnej (por. PP). Poczynione zostaną starania, aby skoordynować wizyty kontrolne badania z rutynowymi wizytami u lekarzy prowadzących, podczas których zlecane są standardowe badania krwi. Jeżeli wyniki lipidogramu (i poziomu HbA1c z dorocznej wizyty kontrolnej uczestników chorujących na cukrzycę) z określonego okna czasowego nie będą dostępne w czasie wizyt kontrolnych, zostaną zlecone przez koordynatora badania lub uczestnicy zostaną odesłani do swoich lekarzy prowadzących w celu wykonania tych badań.

9.3 Ocena punktów końcowych

W trakcie każdej wizyty po randomizacji, koordynator badania spyta uczestników czy od czasu ostatniej wizyty wystąpiły u nich jakiegokolwiek objawy chorobowe lub czy dysponują dokumentacją personelu medycznego potwierdzającą wystąpienie zdarzenia objętego punktem końcowym badania. Por. PP w celu uzyskania szczegółowych instrukcji na temat zbierania dokumentów źródłowych.

9.4 Biomarkery krwi i repozytorium próbek genomowych

Zrandomizowani uczestnicy badania zostaną zaproszeni do wzięcia udziału w protokole repozytorium próbek biologicznych, o ile nie wykluczają tego lokalne regulacje prawne. Uczestnicy, którzy udzielą świadomej zgody na udział w badaniu zostaną poproszeni o zezwolenie na deponowanie próbek ich krwi w dwóch repozytoriach: jednym - biomarkerów i drugim - testów genetycznych. Uczestnicy, którzy odmówią udziału w jednym lub obu protokołach repozytorium próbek biologicznych są nadal kwalifikowani do uczestniczenia w głównym badaniu. Repozytoria próbek biologicznych będą służyły jako źródło materiału do przyszłych analiz. Mimo że żadne konkretne projekty badawcze nie są przewidziane obecnym protokołem, przewidujemy cały wachlarz możliwych badań pochodnych i możliwość podziału zasobów z wykonawcami innych projektów. Uczestnicy zostaną oddzielnie poproszeni o wyrażenie zgody na użycie próbek swojej krwi w repozytorium biomarkerów i repozytorium próbek genetycznych (DNA). Jeżeli ośrodek nie ma możliwości przetworzenia próbek krwi,

nadal może uczestniczyć w zbieraniu materiału do repozytorium genetycznego, w tym wypadku może zbierać próbki śliny uczestników.

Krew do repozytorium próbek biologicznych zostanie pobrana w czasie randomizacji i może zostać pobrana po trzech miesiącach obserwacji kontrolnej. W czasie randomizacji zostanie pobranych maksymalnie 49 ml krwi pełnej, która zostanie przetworzona i przechowywana jako surowica, osocze, RNA i, gdzie to możliwe, DNA. W trakcie obserwacyjnej wizyty kontrolnej po trzech miesiącach może zostać pobranych do 49 ml krwi.

Zostaną podjęte odpowiednie kroki, aby chronić tożsamość dawcy próbki krwi przez anonimizację próbek biologicznych w ośrodku rekrutującym. Związek pomiędzy nazwiskiem uczestnika a kodem numerycznym nie zostanie ujawniony personelowi zarządzającemu próbkami w repozytorium próbek biologicznych, ani jakimkolwiek personelowi badawczemu proszącemu o próbki. Podczas zbierania i przechowywania próbek biologicznych ściśle będą przestrzegane zasady zachowania poufności i ochrony danych o pochodzeniu próbki. Wszystkie szczegóły dotyczące protokołu repozytorium próbek biologicznych są zawarte w PP.

9.5 Ocena stosowania się do zaleceń lekarskich w zakresie przyjmowania leków

Aby ocenić stopień stosowania się do zaleceń dotyczących przyjmowania leków podczas wizyty randomizacyjnej, wizyty kontrolnej w 6 miesiącu i wszystkich następnych wizyt zostanie przeprowadzony czteropunktowy zmodyfikowany sondaż Morisky'ego (odpowiedzi na 4 pytania w skali Likerta).⁵³⁻⁵⁶

9.6 Ocena stylu życia

Aby ocenić gotowość każdego z uczestników do zmiany zachowań związanych ze zdrowiem, koordynatorzy badania użyją kwestionariuszy opracowanych w ramach programu *PACE (Patient-centered Assessment and Counseling for Exercise and nutrition)*. Odpowiedzi uzyskane w tych krótkich sondażach posłużą do opracowania indywidualnych zaleceń dotyczących zmian stylu życia. Ocena będzie miała miejsce podczas wizyty randomizacyjnej, w 3 miesiącu, 12 miesiącu, corocznie i na wizycie kończącej.

9.7 Ocena jakości życia

Do ilościowej oceny pełnego zakresu wyników raportów pacjentów dotyczących jakości życia w badaniu ISCHEMIA zostanie użyty szeroki wachlarz zwalidowanych narzędzi. Jakość życia związana z dławicą piersiową będzie mierzona *Kwestionariuszem dławicy piersiowej Seattle (SAQ)*; objawy duszności *Skalą duszności Rose'a*; funkcje fizyczne specyficznym względem choroby *wskaźnikiem DASI* i specyficzną dla dławicy piersiowej *skalą ograniczeń fizycznych SAQ*; ogólny stan zdrowia *wskaźnikiem Randa*; dobrostan psychiczny i objawy depresji *Skalą Spostrzeganego Stresu (SSS)* i *PHQ-8*; optymistyczne zapatrywania na przyszłość poprawionym *Testem Orientacji Życiowej (LOT-R)*; całkowity pochodny stan zdrowia formularzem *EQ-5D*. Zbierane będą również dane demograficzne (np. stan cywilny, edukacja, postrzegany dochód). Użyjemy tych danych do analizy zmian stanu zdrowia uczestników obu

grup w czasie, by ilościowo określić zarówno wielkość jak i trajektorię poprawy stanu zdrowia w funkcji losowo przydzielonej strategii leczenia.

9.8 Ocena ekonomiczna

Dane dotyczące wykorzystania zasobów opieki zdrowotnej, w tym hospitalizacje, wizyt na oddziałach pomocy doraźnej oraz wybranych zabiegów kardiologicznych i testów będą zbierane przez koordynatorów ośrodków przez cały czas trwania badania przy każdej wizycie kontrolnej lub kontakcie z uczestnikiem badania ISCHEMIA i wprowadzane do głównej bazy EKD. Te dane, w połączeniu z danymi z rachunków (zbieranymi tylko dla uczestników ze Stanów Zjednoczonych i wprowadzanymi do oddzielnej od głównej bazy danych badania bazy EKD przez zespół ekonomiczny EQOLCC) zostaną użyte do oceny i porównania kosztów opieki medycznej w obu grupach strategii leczniczej z perspektywy systemu opieki zdrowotnej Stanów Zjednoczonych. Zostaną także użyte, wraz z klinicznymi punktami końcowymi i danymi dotyczącymi jakości życia, do obliczenia dodatkowego wzrostu kosztów *netto* i oczekiwanej długości życia uwzględniającej jego jakość związanych ze strategią inwazyjną oraz analizy dodatkowej poprawy współczynnika koszt-efektywność ocenianego w badaniu dla strategii inwazyjnej. Szczegóły opisano w PP.

10. HARMONOGRAM WIZYT KONTROLNYCH

Przegląd wizyt

Wszyscy uczestnicy zostaną poddani skryningowi, procesowi udzielenia świadomej zgody na udział w badaniu, CCTA (wszyscy uczestnicy z eGFR ≥ 60 ml/min) i procedurom randomizacji.

Obserwacja zrandomizowanych uczestników będzie się odbywać w 1.5; 3; 6 i 12 miesiącu po randomizacji w ciągu pierwszego roku i co 6 miesięcy po tym okresie i obejmować będzie wizyty w klinice, nadzór telefoniczny i inne badania opisane poniżej (do zapoznania się z kompletnym harmonogramem oceny por. [Tabela 4](#)). Harmonogram wizyt kontrolnych ([Tabela 4](#)) określa preferowaną metodę kontaktu dla każdej kontroli. Kontrole w 6 miesiącu mogą się odbyć za pośrednictwem telefonu lub poczty elektronicznej, zależnie od stabilności uczestnika, kontroli czynników ryzyka i odległości miejsca zamieszkania uczestnika od kliniki („geografii”) (por. [Tabela 4](#)). W wypadku, gdy przewidziana harmonogramem wizyta w klinice nie może się odbyć, w celu umożliwienia kontroli uczestnika należy zastosować inne metody kontaktu, jak telefon, poczta elektroniczna, komunikat od lekarza rodzinnego lub innego związanego z uczestnikiem pracownika służby zdrowia, kontakt z członkiem rodziny lub przegląd elektronicznej karty pacjenta albo publicznych archiwów. Po pierwszym roku uczestnicy będą poddawani kontroli co 6 miesięcy, aż do końca badania, kiedy to ośrodki zostaną poinformowane o konieczności odbycia wizyty kończącej.

W zależności od dodatkowego dofinansowania, po zakończeniu wszystkich wizyt klinicznych można kontynuować obserwacje telefonicznie lub za pośrednictwem poczty elektronicznej co 6 miesięcy, albo upewnić się co do statusu życiowego uczestnika na podstawie baz danych, o ile nie uniemożliwiają tego lokalne regulacje prawne. Podczas tych długoterminowych kontroli zbierane będą informacje dotyczące bieżącego stanu zdrowia i przyjmowanych leków a także hospitalizacji w międzyczasie.

W zależności od dodatkowego dofinansowania, kontrole telefoniczne, osobiste i/lub za pośrednictwem poczty elektronicznej można prowadzić również dla pacjentów włączonych do badania, ale odrzuconych przed randomizacją ze względu na wyniki CCTA wykazujące brak zwężeń lub LM CAD. Można odbyć do 5 wizyt w ciągu pierwszych 18 miesięcy i do 2 wizyt rocznie po tym okresie aż do zakończenia badania. Uczestnicy, którzy zostaną odrzuceni ze względu na wyniki CCTA lub próby obciążeniowej, będą poproszeni o udzielenie zgody na przyszłe kontakty w celach naukowych.

Rezygnacja z uczestnictwa w badaniu: Kompletna i precyzyjna obserwacja w czasie trwania projektu jest niezwykle istotna. Jednakże uczestnik może odmówić kontynuacji przypisanej mu strategii leczenia w dowolnym czasie. Nie oznacza to rezygnacji z uczestnictwa w badaniu. Uczestnicy będą nadal obserwowani zgodnie z harmonogramem ocen. Jeżeli kiedykolwiek uczestnik odmówi kontynuacji wizyt kontrolnych związanych z badaniem, poczynione zostaną wszelkie starania, aby zachować z nim kontakt przez telefon, komunikację na piśmie, pocztę elektroniczną, za pośrednictwem rodziny, przyjaciół lub związanych z nim

pracowników służby zdrowia lub przegląd zapisów w bazach danych w celu określenia, czy miało miejsce wydarzenie objęte punktem końcowym, chyba, że badany specjalnie odmówi dalszego poddawania się obserwacjom kontrolnym. Do upewnienia się o statusie życiowym wykorzystywane będą krajowe bazy danych prowadzące rejestry zgonów, o ile nie uniemożliwiają tego lokalne regulacje prawne. Powód (i etap) rezygnacji z uczestnictwa w badaniu wszystkich badanych i tych o ograniczonym czasie obserwacji będzie dokumentowany. W chwili rozmowy o wystąpieniu z badania, badany musi określić na piśmie na jaki rodzaj, o ile w ogóle, obserwacji kontrolnej wyraża zgodę.

Zarys oceny jakości życia (QoL) i oceny ekonomicznej

Zbieranie danych dotyczących ekonomii i jakości życia, w tym kontrolne pełne kwestionariusze QOL o zwalidowanych skalach, będą powtarzane w 3, 12, 24 i 36 miesiącu od randomizacji i podczas ostatniej wizyty w ramach ISCHEMIA przez wykwalifikowanych ankieterów telefonicznych z Centrum Koordynującego EQOL (EQOLCC) od uczestników włączonych do badania na terenie Stanów Zjednoczonych i przez koordynatorów ośrodków w lokalizacjach poza Ameryką Północną. Jeżeli uczestnik w okresie obserwacji umrze, jest zbyt chory lub w inny sposób niesprawny lub niezdolny do udziału, kwestionariusz QOL wypełniony przez pełnomocnika, będzie uzyskany od krewnego, opiekuna lub na podstawie zapisów medycznych. Wreszcie, krótki wywiad pozwalający na ocenę QOL zależnej od dławicy piersiowej lub duszności w okresie między wizytami (Objaw/QOL) zostanie zebrany przez koordynatora ośrodka i wprowadzony do bazy EZD badania przy każdej wizycie przez 36 miesięcy a następnie co 6 miesięcy aż do ostatniej, kończącej wizyty w ramach ISCHEMIA. Wszystkie dane dotyczące objawów i QOL będą przetworzone i analizowane przez zespół ds. jakości życia EQOLCC. Ocena hospitalizacji jako część głównej bazy danych EZD badania będzie zbierana od wszystkich zrandomizowanych uczestników ISCHEMIA w każdym okresie kontrolnym przez cały czas trwania badania, aby uzyskać miarę wykorzystania zasobów służby zdrowia. Dodatkowo, jako część danych ekonomicznych w ISCHEMIA, w ramach oceny hospitalizacji, zespół ekonomiczny EQOLCC będzie w czasie trwania badania gromadził rachunki za usługi medyczne uczestników włączonych do badania na terenie Stanów Zjednoczonych. Dane z rachunków medycznych zostaną uzyskane, wyekstrahowane, przetworzone i analizowane przez EQOLCC.

Tabela 4 Harmonogram ocen badania i procedur (dla okien wizyt por. Podręcznik Procedur)

	Wizyta przesiewowa	Wizyta CCTA	Wizyta randomizacyjna (podstawowa)	Cewnikowanie i PCI lub CABG	Kontrolne wizyty obserwacyjne								
					1,5 m Wizyta 1	3m Wizyta 2	6m [†] Wizyta 3	12m Wizyta 4	18m Wizyta 5	24m Wizyta 6	30m Wizyta 7	36m ^{††} Wizyta 8	Cz-ść po 36 m- cach
Skryning kryteriów włączenia/wyłączenia	X												
Świadoma zgoda na udział w badaniu (w tym zgoda na deponowanie próbek w repozytorium, o ile ma to zastosowanie)	X												
Kreatynina i test ciążowy ⁱⁱⁱ	X												
Wywiad/ Stan zdrowia	X		X		X	X	X	X	X	X	X	X	Q6m
Leki sercowo-naczyniowe	X		X		X	X	X	X	X	X	X	X	Q6m
Przekazanie obrazu próby obciążeniowej do centralnego laboratorium ^{iv}	X												
Klasa NYHA* i CCS**	X		X		X	X	X	X	X	X	X	X	Q6m
Podpisanie zgody na ujawnienie danych medycznych			X				X		X		X		Q12m
Angiografia naczyń wieńcowych CT (CCTA)		X ^v											
Ocena bezpieczeństwa ^{vi}		X		X									
Parametry życiowe, ciężar ciała, wzrost ^{vii}			X		X	X	X	X	X	X	X	X	Q12m
Wyniki rutynowych badań laboratoryjnych ^{viii}			X ^{ix}		X	X	X	X	X	X	X	X	Q12m
Pobranie krwi do repozytorium próbek biologicznych			X			X ^x							
Markery sercowe ^{xi}				X									
Elektrokardiogram (EKG) ^{xii}			X	X ^{xiii}			X		X				Na wizycie kończącej
Ocena stylu życia (PACE) ^{***}			X			X	X		X		X		Q12m
Porady dotyczące zmian w stylu życia (PACE) ^{***}			X		X	X	X	X	X	X	X	X	Q6m

Zmodyfikowana skala Morisky'ego stosowania się do zaleceń w zakresie przyjmowania leków			X				X	X	X	X	X	X	Q6m
Pełna ocena jakości życia (QOL) ^{xiv}			X		X			X		X		X	Na wizycie kończącej
Krótki wywiad Objawy/QOL ^{xv}			X		X	X	X	X	X	X	X	X	Q6m
Rozpoczęcie optymalnego leczenia zachowawczego (OLZ)			X										
Ocena i optymalizacja terapii farmakologicznej ^{xvi}					X	X	X	X	X	X	X	X	Q6m
Planowe cewnikowanie dla uczestników INV ^{xvii}			X										
Ocena hospitalizacji					X	X	X	X	X	X	X	X	Q6m
Ocena punktów końcowych				X	X	X	X	X	X	X	X	X	Q6m

Wizyty kontrolne będą planowane w oparciu o czas, jaki minął od daty randomizacji (wizyty podstawowej)

*NYHA- Nowojorskie Towarzystwo Serca **CCS- Kanadyjskie Towarzystwo Kardiologiczne ***PACE- Patient-centered Assessment and Counseling for Exercise and nutrition (PACE) assessment and counseling

-
- ⁱ Wizyty w 6, 18 i 30 miesiącu mogą zostać przeprowadzone przez telefon, pocztę elektroniczną lub w klinice, zależnie od stabilności uczestnika, kontroli czynników ryzyka i geografii.
- ⁱⁱ Po wizycie w 36 miesiącu, następne wizyty kontrolne powinny odbywać się w klinice przynajmniej co 12 miesięcy. Wizyty w klinice mogą zostać zastąpione kontaktem za pośrednictwem poczty elektronicznej lub telefon, zależnie od stabilności pacjenta, kontroli czynników ryzyka i geografii.
- ⁱⁱⁱ Poziom kreatyniny, o ile nie została oznaczona w ciągu ostatnich 90 dni, i test ciążowy dla uczestniczek w wieku przedmenopauzalnym.
- ^{iv} Wysłać do centralnych laboratoriów wyniki obrazowania obciążeniowego (natychmiast po włączeniu do badania a przed randomizacją), arkusze techniczne oraz interpretacje ośrodka/ lokalne raporty kwalifikujących prób obciążeniowych.
- ^v CCTA nie będzie wykonane, jeśli szacowana szybkość przesączania kłębuszkowego <60 ml/min. Maskowane obrazy CCTA i arkusze techniczne zostaną przesłane do centralnego laboratorium CCTA do interpretacji.
- ^{vi} Ocena bezpieczeństwa (por. sekcję 14.4).
- ^{vii} Pomiar wzrostu jest wymagany tylko przy randomizacji, pomiary powinny być dokonywane wyłącznie podczas wizyty w klinice.
- ^{viii} Wymagane wyniki badań laboratoryjnych obejmują: lipidogram (optymalnie na czczo) i aminotransferazy wątrobowe (o ile wskazane) oraz HbA1c (na wizytach 4, 6, 8 a później corocznie dla uczestników chorych na cukrzycę). Lekarz prowadzący uczestnika powinien zostać poproszony o dostarczenie tych wyników badań laboratoryjnych. Jeżeli wyniki tych badań nie są dostępne, należy je zlecić za pośrednictwem lekarza prowadzącego pacjenta lub pracowników uczestniczących w badaniu.
- ^{ix} Wyniki rutynowych badań laboratoryjnych wymaganych przy randomizacji obejmują: morfologię krwi, elektrolity, kreatyninę, glukozę, aktywność transaminaz wątrobowych, profil lipidowy, HbA1c dla uczestników chorych na cukrzycę. O wyniki należy poprosić lekarza prowadzącego uczestnika, gdyż powinien on zlecić rutynowe badania laboratoryjne krwi w ciągu ostatnich 6 miesięcy; jeżeli nie, należy je wówczas wykonać.
- ^x Mogą być wymagane.
- ^{xi} Dla uczestników poddawanych PCI: oznaczenie aktywności CK-MB w ciągu 8-16±2 godzin lub w chwili wypisu ze szpitala, zależnie od tego, co nastąpi wcześniej (jeżeli nie da się zmierzyć aktywności CK-MB, należy zmierzyć poziom troponiny). Dla uczestników poddawanych CABG: oznaczenie aktywności CK-MB w ciągu 18±6 godzin (jeżeli nie da się zmierzyć aktywności CK-MB, należy zmierzyć poziom troponiny). Wszystkie pomiary biomarkerów powinny zostać zarejestrowane w eCRF. Zaleca się przeprowadzenie pomiaru biomarkerów również przed wszystkimi zabiegami PCI i CABG.
- ^{xii} Należy wysłać do centralnego laboratorium EKG; EKG jest wymagane dla wszystkich przyjęć z powodu chorób serca i rewaskularyzacji; opcjonalnie EKG po pierwszym roku (wynik zostaje w ośrodku).
- ^{xiii} EKG wykonane po zabiegach (60±30 min po PCI, 3 dni po CABG).
- ^{xiv} *Kwestionariusz dławicy piersiowej Seattle/wskaźnik DASI/wskaźnik ogólnego stanu zdrowia Randa/Skala Stresu Spostrzeganego/Kwestionariusz zdrowia pacjenta/poprawiony Test Orientacji Życiowej/EQ-5D/Charakterystyka demograficzna*
- ^{xv} *Wybrane Kwestionariusz dławicy piersiowej Seattle/Skala duszności Rose'a/EQ-5D.*
- ^{xvi} Po każdej wizycie kontrolnej zespół badawczy, we współpracy z lekarzem(ami) prowadzącym(i), oceni efektywność farmakoterapii i, w razie potrzeby, dokona jej optymalizacji zgodnie z wytycznymi i zaleceniami oraz algorytmami badania.
- ^{xvii} Planowane cewn. i rewaskularyzacja wyłącznie w grupie INV. Por. PP w kwestii okien czasowych na wykonanie cewn. i rewaskularyzacji po randomizacji. Cewnikowanie i optymalna rewaskularyzacja w grupie poddanej strategii inwazyjnej powinny nastąpić w ciągu 30 dni od randomizacji. W grupie poddanej strategii konserwatywnej, cewnikowanie i optymalna rewaskularyzacja są zarezerwowane dla pacjentów z objawami dławicy piersiowej opornej na leczenie lub stanów ostrego niedokrwienia.

Wizyta skryningowa

- Pacjenci z przynajmniej umiarkowanym stopniem niedokrwienia w obrazowej próbie obciążeniowej (por. [Tabela 1](#)) zostaną ocenieni jako potencjalni kandydaci do badania.
- W celu uzyskania danych dotyczących spełnienia przez pacjenta kryteriów włączenia/wyłączenia podanych w [sekcji 5.3](#) zostanie przejrzana jego historia choroby, zarówno ogólna jak i związana z chorobami układu krążenia.
- Zostanie potwierdzona gotowość wzięcia w udziału w badaniu zarówno uczestnika jak i jego lekarza prowadzącego.
- Wszyscy wstępnie zbadani potencjalni uczestnicy zostaną zarejestrowani w rejestrze skryningu.
- Potencjalni uczestnicy spełniający kryteria włączenia: kliniczne i określone w danym ośrodku kryterium niedokrwienia, będący zainteresowani udziałem w badaniu, otrzymają możliwość wyrażenia zgody na udział w badaniu.
- Uczestnicy, którzy wyrazili zgodę na udział w badaniu, których eGFR ≥ 30 ml/min, otrzymają numer identyfikacyjny badania za pośrednictwem IVRS/IXRS. Ci uczestnicy będą uważani za „włączonych do badania” (niezrandomizowanych).
- Badanie poziomu kreatyniny, o ile nie było wykonywane w ciągu poprzednich 90 dni.
- Test ciążyowy w wypadku uczestniczek w wieku przedmenopauzalnym.
- Wyniki obciążeniowego badania obrazowego uczestników włączonych do badania zostaną przekazane drogą elektroniczną do odpowiedniego centralnego laboratorium. (por. [sekcja 6.4](#)).

Wizyta CCTA

- Uczestnicy z eGFR ≥ 60 ml/min zostaną poddani anonimizowanej CCTA.
- Anonimizowane wyniki CCTA zostaną przekazane do centralnego laboratorium CCTA do interpretacji.
- Uczestnicy o eGFR w zakresie 30-59 ml/min nie wymagają CCTA przed randomizacją.
- Ocena bezpieczeństwa (np. powikłań CCTA).

Wizyta randomizacyjna (wizyta podstawowa) (powinna mieć miejsce w ciągu 15 dni od uzyskania zgody uczestnika na udział w badaniu)

- Należy potwierdzić spełnianie kryteriów włączenia/wyłączenia uwzględniając stopień niedokrwienia i CCTA.

- Należy udokumentować wywiad, w tym informacje o przyjmowanych lekach SN.
- Klasa w skali NYHA i CCS (por. PP).
- Zostanie zebrany krótki wywiad dotyczący objawów/jakości życia (przed faktyczną randomizacją).
- Zostanie zebrany pełen wywiad dotyczący jakości życia (przed faktyczną randomizacją).
- Sondaż zmodyfikowanej skali Morisky'ego stosowanie się do zaleceń w zakresie przyjmowania leków (por. PP).
- Zostaną zmierzone parametry życiowe, wzrost i ciężar ciała.
- Zostanie wykonane 12-odprowadzeniowe EKG, zaś jego wynik będzie wysłany do centralnego laboratorium EKG; wynik EKG w próbie obciążeniowej oraz informacje o objawach a także wyniki pomiarów hemodynamicznych zostaną wysłane do centralnego laboratorium EKG.
- Zostaną zarejestrowane wyniki rutynowych badań laboratoryjnych wykonanych w okresie 6 miesięcy poprzedzających wizytę, w tym zawartość HbA1c dla uczestników chorych na cukrzycę. W trakcie tej wizyty zostanie pobrana próbka krwi do rutynowych testów laboratoryjnych, o ile powyższe wyniki badań nie będą dostępne (por. PP).
- Zostanie pobrana podstawowa próbka krwi do repozytoriów znaczników biologicznych i/lub genetycznego.
- Uczestnicy spełniający kryteria włączenia/wyłączenia zostaną zrandomizowani do strategii INV lub CON za pośrednictwem systemu IVRS/IXRS. (Ci uczestnicy będą uważani za zrandomizowanych).
- Uczestnicy zrandomizowani do strategii INV powinni być poddani cewnikowaniu serca, optymalna rewaskularyzacja powinna zostać ukończona w czasie do 30 dni od randomizacji.
- U wszystkich uczestników zostanie wdrożona *PACE*.
- Należy rozpocząć OLZ u wszystkich zrandomizowanych pacjentów, zgodnie z wytycznymi i zaleceniami oraz algorytmem badania.

Cewn. i rewaskularyzacja dla uczestników zrandomizowanych do strategii INV (wyznaczona protokołem); ma zastosowanie również do wszystkich procedur rewaskularyzacji u uczestników obu strategii leczenia

- Czas na przeprowadzenie wyznaczonego protokołem cewnikowania serca i rewaskularyzacji (uczestnicy przyporządkowani do strategii INV) mija w ciągu 30 dni od randomizacji.

- Rewaskularyzacja powinna być przeprowadzona zgodnie z zasadami optymalnej terapii rewaskularyzacyjnej (OTR, por. PP).
- Uczestnikom poddawanych PCI
 - W ciągu 60 ± 30 minut po PCI i w wypadkach bólu w klatce piersiowej należy wykonać 12-odprowadzeniowe EKG.
 - Należy pobrać krew na badanie aktywności CK-MB w ciągu 8-16 \pm 2 godzin po PCI lub w chwili wypisu ze szpitala, zależnie od tego, co nastąpi wcześniej (jeżeli nie da się zmierzyć aktywności CK-MB, należy zmierzyć poziom troponiny).
 - Wszystkie uzyskane przed- lub pozabiegowo wyniki pomiarów biomarkerów powinny zostać zarejestrowane w eCRF.
- Uczestnikom poddawanych CABG
 - 3 dnia po CABG lub w chwili wypisu ze szpitala, zależnie od tego, co nastąpi wcześniej i w wypadkach bólu w klatce piersiowej należy wykonać 12-odprowadzeniowe EKG.
 - Należy pobrać krew na badanie aktywności CK-MB w ciągu 18 \pm 6 godzin po CABG (jeżeli nie da się zmierzyć aktywności CK-MB, należy zmierzyć poziom troponiny).
 - Wszystkie uzyskane przed- lub pozabiegowo wyniki pomiarów biomarkerów powinny zostać zarejestrowane w eCRF.

Wizyta po 1,5 miesiąca (w 6 tygodniu, wizyta 1)

- Ocena stanu zdrowia.
- Klasa w skali NYHA i CCS (por. PP).
- Zostaną zmierzone parametry życiowe i ciężar ciała.
- Zostaną udzielone porady dotyczące zmian stylu życia zgodnie z PACE.
- Zostanie zebrany krótki wywiad dotyczący objawów/jakości życia.
- Zostanie zebrany wywiad dotyczący hospitalizacji.
- Zostaną poddane ocenie punkty końcowe.
- Od lekarza prowadzącego pacjenta należy uzyskać wyniki badań laboratoryjnych: lipidogramu (optymalnie na czczo) i aktywności aminotransferaz wątrobowych (o ile wskazane). Jeżeli wyniki tych badań nie są dostępne, należy je zlecić za pośrednictwem lekarza prowadzącego pacjenta lub pracowników uczestniczących w badaniu.
- Zespół badawczy, we współpracy z lekarzem(ami) prowadzącym(i), oceni efektywność farmakoterapii i, w razie potrzeby, dokona jej optymalizacji zgodnie z wytycznymi i zaleceniami oraz algorytmami badania.

Wizyta w 3 miesiącu (wizyta 2)

- Ocena stanu zdrowia.
- Klasa w skali NYHA i CCS (por. PP).
- Zostaną zmierzone parametry życiowe i ciężar ciała.
- Przeprowadzona zostanie ocena stylu życia i zostaną udzielone porady dotyczące jego zmian zgodnie z PACE.
- Zostanie zebrany krótki wywiad dotyczący objawów/jakości życia.
- Zostanie zebrany pełen wywiad dotyczący jakości życia.
- Zostanie zebrany wywiad dotyczący hospitalizacji.
- Zostanie pobrana krew do repozytoriów próbek biologicznych.
- Zostaną poddane ocenie punkty końcowe.
- Od lekarza prowadzącego pacjenta należy uzyskać wyniki badań laboratoryjnych: lipidogramu (optymalnie na czczo) i aktywności aminotransferaz wątrobowych (o ile wskazane). Jeżeli wyniki tych badań nie są dostępne, należy je zlecić za pośrednictwem lekarza prowadzącego pacjenta lub pracowników uczestniczących w badaniu.
- Zespół badawczy, we współpracy z lekarzem(ami) prowadzącym(i), oceni efektywność farmakoterapii i, w razie potrzeby, dokona jej optymalizacji zgodnie z wytycznymi i zaleceniami oraz algorytmami badania.

Wizyty w miesiącach 6, 18 i 30 (odpowiednio, wizyty 3, 5 i 7)

- Ocena stanu zdrowia.
- Klasa w skali NYHA i CCS (por. PP).
- Zostaną zmierzone parametry życiowe i ciężar ciała (tylko w wypadku wizyt w klinice).
- Sondaż zmodyfikowanej skali Morisky'ego stosowania się do zaleceń w zakresie przyjmowania leków (por. PP).
- Zostaną udzielone porady dotyczące zmian stylu życia zgodnie z PACE.
- Zostanie zebrany krótki wywiad dotyczący objawów/jakości życia.
- Zostanie zebrany wywiad dotyczący hospitalizacji.
- Zostaną poddane ocenie punkty końcowe.

- Od lekarza prowadzącego pacjenta należy uzyskać wyniki badań laboratoryjnych: lipidogramu (optymalnie na czczo) i aktywności aminotransferaz wątrobowych (o ile wskazane). Jeżeli wyniki tych badań nie są dostępne, należy je zlecić za pośrednictwem lekarza prowadzącego pacjenta lub pracowników uczestniczących w badaniu.
- Zespół badawczy, we współpracy z lekarzem(ami) prowadzącym(i), oceni efektywność farmakoterapii i, w razie potrzeby, dokona jej optymalizacji zgodnie z wytycznymi i zaleceniami oraz algorytmami badania.

Wizyty w miesiącach 12, 24 i 36 (odpowiednio, wizyty 4, 6 i 8)

- Ocena stanu zdrowia.
- Klasa w skali NYHA i CCS (por. PP).
- Zostaną zmierzone parametry życiowe i ciężar ciała..
- Zostanie wykonane 12-odprowadzeniowe EKG, zaś jego wynik przesłany do centralnego laboratorium (tylko podczas wizyty w 24 miesiącu) Opcjonalne EKG, którego wyniki zostają w ośrodku, w 12 miesiącu.
- Sondaż zmodyfikowanej skali Morisky'ego stosowania się do zaleceń w zakresie przyjmowania leków (por. PP).
- Przeprowadzona zostanie ocena stylu życia i zostaną udzielone porady dotyczące jego zmian zgodnie z PACE.
- Zostanie zebrany krótki wywiad dotyczący objawów/jakości życia.
- Zostanie zebrany pełen wywiad dotyczący jakości życia (do 36 miesiąca).
- Zostanie zebrany wywiad dotyczący hospitalizacji.
- Zostaną poddane ocenie punkty końcowe.
- Od lekarza prowadzącego pacjenta należy uzyskać wyniki badań laboratoryjnych: lipidogramu (optymalnie na czczo), aktywności aminotransferaz wątrobowych (o ile wskazane) oraz poziomu HbA1c dla uczestników chorych na cukrzycę. Jeżeli wyniki tych badań nie są dostępne, należy je zlecić za pośrednictwem lekarza prowadzącego pacjenta lub pracowników uczestniczących w badaniu.
- Zespół badawczy, we współpracy z lekarzem(ami) prowadzącym(i), oceni efektywność farmakoterapii i, w razie potrzeby, dokona jej optymalizacji zgodnie z wytycznymi i zaleceniami oraz algorytmami badania

Kontynuowane obserwacyjne wizyty kontrolne (co 6 miesięcy po 36 miesiącu aż do zakończenia badania)

- Ocena stanu zdrowia.
- Klasa w skali NYHA i CCS (por. PP).
- Parametry życiowe i ciężar ciała (tylko przy corocznej wizycie klinicznej).
- Zmodyfikowana skala Morisky'ego stosowania się do zaleceń w zakresie przyjmowania leków.
- Ocena stylu życia według PACE (tylko przy wizytach corocznych).
- Udzielenie porad dotyczących zmian stylu życia zgodnie z PACE.
- Zostanie zebrany krótki wywiad dotyczący objawów/jakości życia.
- Zostanie zebrany wywiad dotyczący hospitalizacji.
- Zostaną poddane ocenie punkty końcowe.
- Od lekarza prowadzącego pacjenta należy uzyskać wyniki badań laboratoryjnych: lipidogramu (optymalnie na czczo) i aktywności aminotransferaz wątrobowych (o ile wskazane). Zawartość HbA1c (tylko u uczestników chorych na cukrzycę przy każdej corocznej wizycie) Jeżeli wyniki tych badań nie są dostępne, należy je zlecić za pośrednictwem lekarza prowadzącego pacjenta lub pracowników uczestniczących w badaniu.
- Zespół badawczy, we współpracy z lekarzem(ami) prowadzącym(i), oceni efektywność farmakoterapii i, w razie potrzeby, dokona jej optymalizacji zgodnie z wytycznymi i zaleceniami oraz algorytmami badania.

Wizyta zamykająca (dodatkowo do wszystkich ocen dokonywanych przy wizytach przewidzianych harmonogramem)

- Zostanie wykonane 12-odprowadzeniowe EKG, zaś jego wynik przekazany do centralnego laboratorium.
- Zostanie zebrany pełen wywiad dotyczący jakości życia.
- Od lekarza prowadzącego pacjenta należy uzyskać wyniki badań laboratoryjnych: lipidogramu (optymalnie na czczo) oraz poziomu HbA1c dla uczestników chorych na cukrzycę. Jeżeli wyniki tych badań nie są dostępne u lekarza prowadzącego pacjenta, należy je zlecić za pośrednictwem jego lub pracowników uczestniczących w badaniu.

11. ORZEKANIE O ZDARZENIACH KLINICZNYCH

Niezależna Komisja Orzekająca o Zdarzeniach Klinicznych (KOZK) będzie przeglądać i wydawać orzeczenia we wszystkich wypadkach spełniających kryteria głównego punktu końcowego i wybranych drugorzędowych punktów końcowych w zamaskowany sposób określony w definicji badania. Punkty końcowe podlegające orzecznictwu obejmują zgon (w tym przyczynę), zawał mięśnia sercowego, skutecznie resuscytowane zatrzymanie krążenia, hospitalizację z powodu niestabilnej dławicy piersiowej, hospitalizację z powodu niewydolności serca, udar mózgu i przejściowy atak niedokrwienny mózgu (TIA). *Ponieważ ta próba kliniczna nie jest zaślepiona*, w celu zmniejszenia szans tendencyjnej oceny zdarzeń, wykorzystanych zostanie kilka strategii identyfikujących wszystkie podejrzane punkty końcowe u wszystkich uczestników, w tym uważnie skonstruowane narzędzia zbierania danych, które skupiają uwagę ośrodków na kluczowych zdarzeniach należących do punktów końcowych, skryning danych z centralnego laboratorium EKG, edukacja badaczy i koordynatorów ośrodków w zakresie procedur KOZK i przetwarzanie zdarzeń zidentyfikowanych przez lekarzy w trakcie przeglądania dokumentów źródłowych, odnoszących się do już zidentyfikowanych punktów końcowych. Zwrócona zostanie szczególnie uwaga na to, by jakiegokolwiek informacje, które mogłyby zidentyfikować uczestnika lub mogłyby wskazać wynik randomizacji do strategii leczniczej, zostały zamaskowane przed członkami komisji orzekającej. Członkowie KOZK nie mają dostępu do wyników randomizacji w celu uniknięcia stronniczości, co jest ważnym elementem postępowania w tej niemaskowanej próbie klinicznej.

12. WZGLĘDY STATYSTYCZNE I PLAN ANALIZY

12.1 Określenie wielkości próby i moc statystyczna

12.1.1 Rozważania i założenia

Wybrana wielkość próby około 8.000 zrandomizowanych uczestników nadaje wysoką moc testowania pierwotnej hipotezy o przewadze jednego typu leczenia, przy rozsądnych założeniach dotyczących głównego złożonego punktu końcowego wielkości różnic w częstości zdarzeń pomiędzy strategiami INV i CON oraz powodzenia w rekrutacji i odsetka rezygnacji. W oparciu o spodziewany rozkład choroby wieńcowej w tej populacji (dokumentacja centralnego laboratorium dotycząca przynajmniej umiarkowanego stopnia niedokrwienia; dokumentacja CCTA dotycząca istotnych zwężeń w tętnicach wieńcowych) oraz w oparciu o niepublikowane dane badania COURAGE i kilku rejestrów obserwacyjnych z próbami obciążeniowymi przewiduje się, że odsetek uczestników doświadczających głównego złożonego punktu końcowego w okresie 4 lat osiągnie 20% (zakres 15%-25%). Oprócz częstości zdarzeń w grupie CON, dodatkowym kluczowym elementem mającym wpływ na szacowanie wielkości próby jest rozmiar korzyści, której osiągnięcia można rozsądnie oczekiwać dla strategii INV. Branych jest tu pod uwagę wiele czynników włączając (i) szacunki rozmiaru efektu (korzyści) na podstawie podobnych badań, (ii) przewidywany wzrost rozmiaru efektu na skutek użycia CCTA w celu wykluczenia „nieobstrukcyjnej” ChW, (iii) możliwość naruszenia protokołu poprzez poddanie cewnikowaniu uczestników CON i (iv) przeprowadzoną przez zespół badawczy ocenę minimalnej wielkości efektu, która miałaby znaczenie i była istotna klinicznie. Po uważnym rozpatrzeniu tych i innych czynników ustalono wielkość próby, która dostarczy odpowiednio wysokiej mocy testu by wykryć 15% względną redukcję (tj. od 20% do 17% w ciągu czterech lat) czteroletniego współczynnika występowania głównego złożonego punktu końcowego u uczestników zrandomizowanych do INV względem CON (por. stopkę [Tabeli 5](#) dla pozostałych założeń). Uznając, że częstość występowania zdarzeń i różnice w częstości występowania punktu końcowego dla badania ISCHEMIA mogą się nieco różnić od tych założeń wymagana wielkość próby została obliczona tak, by uwzględnić kilka różnych możliwych kombinacji wartości parametrów. Ostateczna wielkość próby została dobrana tak, by zapewnić odpowiednią moc testu, nawet jeżeli bieżące założenia okażą się zbyt optymistyczne. Utrata mocy testu ze względu na niedotrzymanie warunków protokołu znalazła odbicie w analizie wielkości próby obliczanej mocą testu przy względnie umiarkowanym przewidywanym efekcie leczenia (20% względem 17%). W warunkach idealnych, przy pełnym dotrzymaniu warunków protokołu prawdopodobny jest większy efekt leczniczy. Mimo iż cele badania zostały sformułowane w języku testowania hipotezy (tj. że strategia INV ma przewagę), kolejnym istotnym celem jest ocena wielkości różnicy wyników (na akceptowalnym poziomie precyzji statystycznej), niezależnie od tego, która strategia okaże się przeważać. Zatem to badanie jest ukierunkowane zarówno na precyzyjną estymację parametrów (tj. wąskie przedziały ufności), jak i moc testowania hipotezy.

12.1.2 Podsumowanie informacji o mocy testu i precyzji

Jak pokazano w poniższych tabelach [5](#) i [6](#), planowana wielkość próby, około 8.000 zrandomizowanych uczestników, da w efekcie szacowaną wielkość współczynnika ryzyka (ang. *hazard ratio*), która różni się od prawdziwej wartości współczynnika ryzyka o nie więcej niż czynnik 1.11 z prawdopodobieństwem 95% i dostarczy mocy testu $\geq 90\%$ dla porównania głównego złożonego punktu końcowego pomiędzy dwiema randomizowanymi grupami, przy założeniu, że czteroletni skumulowany współczynnik wystąpienia głównego punktu końcowego wynosi 20% w grupie CON i jest mniejszy o współczynnik 15% (tj. zredukowany z 20% do 17%) u uczestników przyporządkowanych do strategii INV. Moc testu będzie $\geq 80\%$ jeżeli czteroletni współczynnik wystąpienia głównego złożonego punktu końcowego zostanie zredukowany o 13%, zamiast o 15%, przy nadal ważnym założeniu o wartości 20% tego czteroletniego współczynnika dla strategii CON. W ten sposób uzyskaliśmy doskonałą moc testu nawet dla bardziej konserwatywnej projekcji wielkości efektu. Ostatecznie moc testu będzie $\geq 80\%$, jeżeli czteroletni skumulowany współczynnik wystąpienia głównego złożonego punktu końcowego wyniesie 15% zamiast 20% w grupie poddanej strategii CON i będzie zredukowany o czynnik 15% w grupie poddanej strategii INV. W ten sposób uzyskaliśmy doskonałą moc testu nawet dla bardziej konserwatywnego oszacowania częstości wystąpienia głównego punktu końcowego. Moc testu i jego precyzja przy innych założeniach zostały zestawione w [Tabeli 5](#) i [Tabeli 6](#) poniżej.

Tabela 5. Szacowana moc testów w funkcji przewidywanej wartości częstości występowania czteroletniego skumulowanego współczynnika wystąpienia zdarzenia w CON i czteroletniej skumulowanej redukcji ryzyka w INV (Δ)

Przewidywana wartość czteroletniego współczynnika wystąpienia zdarzenia w CON	Szacowana moc testu		
	$\Delta = 0,13$	$\Delta = 0,15$	$\Delta = 0,17$
Zdarzenie %			
10%	48%	60%	72%
15%	67%	80%	89%
20%	82%	92%	97%
25%	92%	97%	99%
30%	97%	99%	$\geq 99\%$

UWAGA: Δ oznacza względną redukcję czteroletniego współczynnika wystąpienia zdarzenia w grupie INV względem grupy CON. **Założenia:** Dwustronny test logarytmiczny rang o $\alpha=0,05$; 4.000 uczestników w grupie; średni okres obserwacji 3,7 lat; utrata liczebności w trakcie obserwacji 0,85% rocznie; czasy przeżycia wykazują rozkład wykładniczy.

Tabela 6. Zakres szacowanej precyzji testu (margines błędu) w funkcji przewidywanej wartości czteroletniego skumulowanego współczynnika wystąpienia zdarzenia w CON i czteroletniej skumulowanej redukcji ryzyka w INV (Δ)

Przewidywana wartość czteroletniego współczynnika wystąpienia zdarzenia w CON	Margines błędu (MB)		
	$\Delta = 0,13$	$\Delta = 0,15$	$\Delta = 0,17$
Zdarzenie %			
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

UWAGA: MB jest antylogarytmem oczekiwanej szerokości połówkowej 95% przedziału ufności dla logarytmu współczynnika ryzyka. **Założenia:** Oparty na modelu jednej zmiennej Coxa z binomialnym wskaźnikiem leczenia i 95% przedziałach ufności Walda. Dodatkowe założenia por. Tabela 5.

12.2 Plan analizy statystycznej

Wszystkie zasadnicze porównania wyników leczenia pomiędzy losowo utworzonymi grupami będą przebiegać zgodnie z zasadą „zamiaru leczenia” (ang. *intention-to-treat*), to jest uczestnicy będą analizowani (i punkty końcowe przyporządkowywane) zgodnie ze strategią randomizacyjną, niezależnie od następczej diagnostyki lub leczenia inwazyjnego. Porównania statystyczne będą wykonywane przy użyciu dwustronnych testów istotności. Plan analizy statystycznej zostanie ukończony, zanim nastąpi koniec badania i analiza danych.

12.2.1 Analiza głównego punktu końcowego

Porównanie statystyczne obu randomizowanych grup ze względu na główny złożony punkt końcowy będzie analizą typu „czas do zdarzenia”, dlatego będzie opierało się na czasie, jaki upłynie od randomizacji do pierwszego wystąpienia którejkolwiek ze składowych głównego złożonego punktu końcowego (zgonu z przyczyn SN lub ZMS niezakończonego zgonem). Ryzyko proporcjonalne Coxa będzie zasadniczym narzędziem analitycznym oceny różnic w wynikach pomiędzy obiema randomizowanymi grupami. Aby zachować moc testu w obliczu heterogenności uczestników, porównanie całościowe można dostosować do wybranego zestawu podstawowych współzmiennych ważnych prognostycznie, które zostaną dokładnie zdefiniowane i uprzednio wskazane w planie analizy statystycznej. Poziom istotności dla oceny głównego punktu końcowego będzie wynosić $\alpha=0,05$. Dodatkowo do regresji Coxa, zostaną

ocenione metodą Kaplana-Meiera prawdopodobieństwa czasu przeżycia wolnego od zdarzeń klinicznych w funkcji czasu obserwacji w każdej grupie badanej i przedstawione jako punktowe 95% przedziały ufności. Jeżeli dane dostarczą dowodów na istnienie różnicy pomiędzy wynikami grup obu strategii leczenia, będziemy dalej sprawdzać, czy efekt terapeutyczny jest podobny dla wszystkich uczestników, czy różni się zależnie od charakterystyki danego uczestnika, co będzie uprzednio wskazane w planie analizy statystycznej.

12.2.2 Analiza drugorzędowych punktów końcowych

Do podlegających ocenie drugorzędowych punktów końcowych należą: (1) jakość życia mierzona skalą częstości dławicy piersiowej SAQ i skalą jakości życia SAQ; (2) łączna częstość wystąpienia zgonu z powodu zaburzeń sercowo-naczyniowych, zawału mięśnia sercowego niezakończony zgonem lub udaru mózgu; (3) łączna częstość wystąpienia zgonu z powodu chorób sercowo-naczyniowych, ZMS niezakończony zgonem, skutecznie resuscytowanego zatrzymania krążenia lub hospitalizacji z powodu niestabilnej dławicy piersiowej albo niewydolności serca; (4) zgon z dowolnej przyczyny; (5) zgon z powodu chorób SN; (6) ZMS; (7) skutecznie resuscytowane zatrzymanie krążenia; (8) hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej; (9) hospitalizacja z powodu niewydolności serca; (10) udar mózgu; (11) łączna częstość wystąpienia zgonu z powodu chorób sercowo-naczyniowych, ZMS niezakończony zgonem, udaru mózgu, skutecznie resuscytowanego zatrzymania krążenia lub hospitalizacji z powodu niestabilnej dławicy piersiowej albo niewydolności serca i (12) wykorzystanie zasobów opieki zdrowotnej, koszty i efektywność kosztów. Plany analiz punktów końcowych dotyczących jakości życia i ekonomii są przedstawione w sekcjach [12.2.4](#) i [12.2.5](#). Analizy dotyczące innych drugorzędowych punktów końcowych będą podobne do analizy głównego punktu końcowego. Jako zmienną zależną będą wykorzystywały czas, jaki upłynął od randomizacji do wystąpienia konkretnego drugorzędowego punktu końcowego.

Jednoznaczne definicje operacyjne każdego punktu końcowego badania będą udokumentowane w Karcie Komisji Orzekania o Zdarzeniach Klinicznych i planie analizy statystycznej, zanim wykonane zostaną niemaskowane analizy. Dla ZMS określimy podstawową definicję (zaadaptowaną z uniwersalnej definicji ZMS⁵⁷; do użytku w zasadniczej analizie głównego i drugorzędowych punktów końcowych). Inne definicje (do użytku w analizach drugorzędowych) będą zawierać uniwersalną definicję ZMS i kryteria kategoryzacji rozległych zawałów. Narzędzia zbierania danych i proces orzecznicy pozwolą konstruować alternatywne definicje ZMS jako punktu końcowego.

12.2.3 Plan awaryjny na wypadek niedostatecznej liczby zdarzeń głównego punktu końcowego

Projektowana wartość współczynnika zdarzeń na poziomie 20% w okresie czteroletnim jako głównego złożonego punktu końcowego w grupie uczestników CON opiera się na wielu źródłach danych w tym scyntygraficznego badania cząstkowego COURAGE i kilku rejestrów uwzględniających obrazowanie z próbą obciążeniową. Mimo iż uważamy, że projektowana wartość współczynnika jest rozsądnie zachowawcza, akceptowalnie precyzyjna szacunkowa wartość współczynnika dla głównego punktu końcowego nie będzie znana, dopóki liczba

rekrutowanych i obserwowanych uczestników nie osiągnie znaczącej wielkości. W celu zapewnienia użyteczności i dostatecznej mocy testu zasadniczej analizy, przed dokonaniem pierwszego przeglądu niemaskowanych danych badania, zostanie opracowany plan perspektywiczny, który pozwoli wydłużyć obserwację i/lub zmienić główny punkt końcowy w oparciu o skumulowane dane dotyczące częstości zdarzeń. We wskazanym momencie badania zostanie przeprowadzona analiza, która pozwoli oszacować ogólną częstość zdarzeń głównego punktu końcowego i przewidzieć ostateczną liczbę obserwowalnych zdarzeń. Jeśli szacowana bezwarunkowa moc testu (tj. oparta na skumulowanych danych dotyczących częstości zdarzeń, bez względu na leczoną grupę) będzie mniejsza niż pierwotnie planowane 90%, wtedy pod uwagę zostaną wzięte jedna lub więcej z następujących możliwości:

1. Wydłużyć czas obserwacji by zebrać więcej danych o zdarzeniach klinicznych.
2. Zmienić główny punkt końcowy na taki, który występuje znacznie częściej.
 - Obecny punkt końcowy stałby się wtedy drugorzędowym punktem końcowym.
 - Proponowany nowy punkt końcowy byłby wtedy łączną częstością wystąpienia zgonu z powodu chorób SN, ZMS niezakończonego zgonem, skutecznie resuscytowanego zatrzymania krążenia lub hospitalizacji z powodu niestabilnej dławicy piersiowej albo niewydolności serca.
3. Przyjąć zalecenia niezależnego panelu doradczego.

W celu oceny bezwarunkowych oszacowań mocy testu i przygotowania rekomendacji dla dyrektora NHLBI, zostanie powołany niezależny panel doradczy, oddzielny od KMZDiB. Członkowie tego panelu nie będą mieli dostępu do niemaskowanych danych podzielonych na grupy leczenia albo innych danych, które mogą wpłynąć na ich zalecenia.^{58, 59} Dodatkowe szczegóły zostaną opracowane we współpracy z KMZDiB i zapisane w planie analizy statystycznej przed dokonaniem pierwszej niemaskowanej analizy pośredniej.

12.2.4 Analiza jakości życia (QOL)

Wszystkie porównania QOL będą prowadzone zgodnie z zasadą „zamiaru leczenia” (ang. *intention-to-treat*). Analiza danych każdej z miar QOL w tym badaniu będzie przebiegać w kilku etapach. Po pierwsze, zgodnie z „zamiarem leczenia” dostarczymy prostych analiz opisowych i porównawczych. Szacowanie statystycznej mocy testów dla tej części analizy, w oparciu o dane zebrane w próbie klinicznej COURAGE, wykazało, że powinniśmy mieć test o mocy ponad 99%, aby stwierdzić różnice na poziomie $\frac{1}{4}$ SD dla 3 głównych miar QOL. Po drugie, zbadamy w czasie zmiany względem punktu podstawowego i zidentyfikujemy główne przyczyny tych zmian, używając analizy regresji. Ponieważ w literaturze statystycznej brak obecnie konsensusu dotyczącego najlepszego sposobu radzenia sobie z problemem wielokrotnych porównań wynikających z oddzielnego testowania każdej indywidualnej skali, proponujemy dwa uzupełniające się podejścia: Po pierwsze, wstępnie wskażemy skale częstości dławicy piersiowej i QOL z SAQ jako zasadnicze specyficzne dla ChW miary głównego zainteresowania i wszelkim innym porównaniom nadamy status drugorzędowy

(opisowy). Po drugie, zastosujemy metodologię modelu mieszanego, która wykorzysta wszystkie dostępne dane QOL z każdego punktu czasowego, by modelować profil czasowy (efekt stały). Używając dopasowanego modelu, możemy zarówno oszacować całkowitą różnicę między miarami QOL, jak i testować ogólną hipotezę braku różnic w czasie. Możemy także oszacować różnicę pól pod krzywymi dla dwóch krzywych QOL zależnych od sposobu leczenia (i testować hipotezę o braku średniej różnicy). Dodatkowo, możemy oszacować różnice w QOL na koniec badania lub w pośrednich punktach czasowych. Na koniec, by odnieść się do możliwości istnienia międzynarodowych różnic w QOL mimo stosowania przez nas powszechnie zwalidowanych kulturowo narzędzi, zbadamy interakcje między wynikami QOL, sposobem leczenia i rejonem geograficznym.

12.2.5 Analiza ekonomiczna opieki zdrowotnej

Analizy ekonomiczne opieki zdrowotnej w ISCHEMIA będą składać się z dwóch głównych części, empirycznego porównania kosztu względem zamiaru leczenia oraz analizy efektywności kosztów. Pierwotne porównania statystyczne pomiędzy kosztami empirycznymi leczenia obu grup będą wykonywane zgodnie z zasadą „zamiaru leczenia”. Uczestnicy włączeni do badania poza terytorium Stanów Zjednoczonych będą wykluczeni z pierwotnych analiz kosztów „zamiaru leczenia”. Granice przedziałów ufności dla obserwowanych różnic kosztów będą konstruowane metodami bootstrap.

Analizy efektywności kosztów oszacują wzrost kosztów niezbędny do przeżycia dodatkowego roku w grupie realizującej strategię INV w porównaniu z grupą realizującą strategię CON. Do analiz wtórnych użyjemy wag użyteczności, aby oszacować wzrost kosztów przeżycia roku z poprawką uwzględniającą jakość życia w grupie realizującej strategię INV w porównaniu z grupą realizującą strategię CON. Te analizy będą prowadzone z perspektywy społecznej i będą wykorzystywać horyzont czasu życia tak, aby szacowany wzrost efektywności kosztów i stosunki koszt-użyteczność były porównywalne ze społecznymi punktami odniesienia. Obliczymy także efektywność kosztów oraz stosunki koszt-użyteczność w obrębie badania, mimo że będą to miary o ograniczonej wartości, z uwagi na niezdolność do oceny długoterminowych korzyści i kosztów oraz brak punktów odniesienia do porównania. W kosztach zostanie uwzględniona inflacja, zaś zarówno koszty jak i oczekiwania co do długości życia będą dyskontowane do obecnej wartości z roczną stopą dyskonta 3%. Zostaną sporządzone wykresy krzywych akceptowalności efektywności kosztów wskazujące prawdopodobieństwo efektywności kosztów dla danego zakresu progów gotowości do płacenia. Zostaną wykonane obszerne analizy wrażliwości.

12.2.6 Analiza pośrednia

Ze względów etycznych, w regularnych odstępach czasowych w czasie trwania badania prowadzone będą pośrednie analizy klinicznych punktów końcowych i zasadniczych zdarzeń mających wpływ na bezpieczeństwo. Niezależna Komisja Monitorująca Zbieranie Danych i Bezpieczeństwo (KMZDiB) wyznaczona przez NHLBI będzie monitorować bezpieczeństwo uczestników i nadzorować wykonanie badania (por. [14.1](#)). Zasadniczym celem analiz pośrednich jest zapewnienie bezpieczeństwa uczestników włączonych do badania i ocena

akumulowanych danych o punktach końcowych w zależności od sposobu leczenia, by badać możliwe różnice faworyzujące jedną z dwóch randomizowanych strategii leczenia. Dodatkowo, doraźny monitoring będzie za sobą pociągać kontrolę rekrutacji uczestników, zgodność z protokołem badania, status zbieranych danych, ocenę, czy częstość zdarzeń klinicznych w grupie kontrolnej jest zgodna z częstością przewidywaną w obliczeniach służących wyznaczeniu wielkości grupy i badanie innych czynników, które odzwierciedlają ogólny postęp i integralność badania. Ponieważ analizy pośrednie mogą zbiegać się w czasie z orzekaniem na temat jakiegoś zdarzenia klinicznego, będą oparte przede wszystkim na zdarzeniach, co do których orzeczenie jest już znane, ale także na wszystkich najlepiej dostępnych zdarzeniach, tj. zarówno tych, co do których KOZK wydała już opinię, jak i tych, które zostały określone przez eCRF/badacza, a nie zostały jeszcze przedstawione KOZK. Wyniki analiz pośrednich i raporty statusu badania będą dokładnie i w warunkach zachowania poufności sprawdzane przez KMZDiB. Szczegółowe plany monitoringu doraźnego będą dokumentowane w odrębnym planie analiz KMZDiB.

Pośrednie porównania strategii leczenia będą się skupiać na śmiertelności ogólnej i głównym złożonym punkcie końcowym (zgon z powodów sercowo-naczyniowych i ZMS). Do analizy zostaną wykorzystane modele proporcjonalnego ryzyka Coxa z rodzajem leczenia jako współmienną. Raportowane będą szacunkowe wartości współczynników ryzyka i 95% przedziałów ufności dla porównania strategii INV i CON. Aby uwzględnić powtarzane testowanie istotności danych kumulowanych, zostanie wykorzystana sekwencyjna metoda grupowa Lan i DeMetsa⁶⁰ jako wzór interpretowania analiz pośrednich. Granice monitorowania dla każdego punktu końcowego zostaną wyznaczone w oparciu o dwustronną symetryczną funkcję alfa O'Breina-Fleminga z całkowitym dwustronnym poziomem istotności $\alpha=0,05$. Podejście O'Breina-Fleminga wymaga wysokich wartości krytycznych na początku badania, ale ulega relaksacji, tj. zmniejsza wartość krytyczną w miarę postępu badania.⁶¹ Proponowane granice monitorowania mają służyć jako pomoc w interpretacji analiz pośrednich, a nie stanowić podstawę wczesnego zakończenia badania.

Dodatkowym kluczowym parametrem w monitoringu doraźnym będzie częstość wczesnego cewnikowania w grupie uczestników przypisanych losowo do strategii CON. Takie cewnikowanie będzie klasyfikowane ze względu na to, (1) czy cewnikowanie zostało przewidziane protokołem (np. czy wystąpiły udokumentowane objawy choroby niereagujące na farmakoterapię) i (2) czy cewnikowanie było poprzedzone niezakończonym zgonem wydarzeniem głównego punktu końcowego (tj. ZMS). Częste wczesne cewnikowanie uczestników CON bez zachodzenia uprzednio wydarzeń punktów końcowych, sugerowałoby kłopoty z osiągnięciem przez badanie wysokiej mocy statystycznej. Co więcej, jeżeli dochodzi przy tym do częstego naruszenia protokołu, to stwierdzenie braku efektu leczenia może być wyzwaniem interpretacyjnym. Aby odnieść się do tych obaw, częstość wczesnego cewnikowania w grupie CON będzie analizowana i raportowana, z naciskiem na szacowanie prawdopodobieństwa, że uczestnik CON przejdzie cewnikowanie w określonym przedziale czasowym i przed osiągnięciem punktu końcowego. Aby obliczyć to prawdopodobieństwo, w grupie CON zostanie oszacowany rozkład „czasu od randomizacji do cewnikowania” metodą funkcji częstości skumulowanej dla konkurującego ryzyka.⁶² Do tej ostatniej analizy obserwacja

kontrolna uczestników będzie prowadzona rygorystycznie do chwili ostatniego kontaktu z uczestnikiem lub zakańczana w chwili wystąpienia u uczestnika zdarzenia głównego punktu końcowego, zależnie co stanie się najpierw.

Decyzja dotycząca kontynuacji badania będzie oparta nie tylko na wielkości obserwowanych różnic między randomizowanymi strategiami i stopniu istotności statystycznej, ale także na uważnym rozpatrzeniu wielu innych ważnych czynników, w tym potrzeby precyzyjnego oszacowania parametru, ogólnego postępu i integralności badania (włączając w to częstość cewnikowania w grupie CON, jak dyskutowano powyżej) i informacji uzyskiwanych w innych badaniach w czasie obrad KMZDiB. Jeżeli linia graniczna przerwania badania zostanie przekroczona na wczesnym etapie, należy ten fakt interpretować ostrożnie, mając świadomość, że rewaskularyzacja może stwarzać krótkoterminowe zagrożenie, ale jednocześnie przynosić długofalowe korzyści. Mimo że zakładamy, że strategia INV będzie dawać lepsze wyniki, należy podkreślić, że mały efekt leczniczy w głównym punkcie końcowym niekoniecznie jest negatywnym wynikiem badania. W rzeczywistości, dowód sugerujący brak dużych korzyści wynikających ze strategii inwazyjnej byłby wysoce istotny dla przyszłych wytycznych i praktyki klinicznej. Jednakże, by uzyskać taki dowód, wymagana jest olbrzymia liczebność próby. Jeżeli badanie zostałoby zakończony przed zebraniem pełnej próby, brakowi istotnej statystycznie różnicy towarzyszyć mogłyby szerokie przedziały ufności, a co za tym idzie – nie można byłoby wysnuwać żadnych jasnych wniosków. KMZDiB przyjmie tę perspektywę wraz z innymi względami, które trzeba wziąć pod uwagę, kiedy będzie pracować nad zaleceniami dotyczącymi kontynuacji badania.

13. PRZETWARZANIE DANYCH I UTRZYMYWANIE REJESTRÓW

13.1 System elektronicznego zapisu danych (EZD)

Dla uczestników, którzy weszli w *fazę randomizacji badania* zebrany zostanie pełen zestaw danych. Główny system zbierania danych w ISCHEMIA będzie wykorzystywał oparty o Internet system elektronicznego zapisu danych (EZD), zwalidowaną platformę programową, zgodną z ERES (ang. Electronic Record, Electronic Signature, 21 CFR część 11). Wszystkie dane zebrane w dowolnym punkcie badania, poza informacjami ekonomicznymi i dotyczącymi jakości życia, są wprowadzane do systemu EZD.

13.2 Zarządzanie danymi a jakość

Jakiegokolwiek wartości wykraczające poza zakres, brakujące lub niespójne zmienne kluczowe zostaną oznakowane i zwrócone do ośrodka w czasie rzeczywistym w trakcie procedury wprowadzania danych. Kiedy generowane jest zapytanie dotyczące poszczególnej zmiennej, pole w bazie danych zostaje oznaczone flagą, umożliwiając systemowi śledzenie zapytań i tworzenie raportów dotyczących pozostających zapytań. Zapytania mogą być generowane także na podstawie ręcznego przeglądu formularzy danych. Takie zapytania będą wprowadzane do bazy danych i śledzone w taki sam sposób jak zapytania generowane przez system. W regularnych odstępach czasowych, wszystkie dane zostaną przeniesione z bazy danych EZD do systemu analizy statystycznej (SAS), w celu podsumowania statystycznego, opisu danych i analizy danych. Dalsze krzyżowe sprawdzenie danych będzie wykonane przez SAS, zaś rozbieżne obserwacje zostaną oznaczone flagą i w odpowiedni sposób wyjaśnione za pomocą systemu zapytań dotyczących danych. Centrum Koordynujące Zbieranie i Analizę Statystyczną Danych (CKZiASD) będzie wykonywać kontrole jakości wewnętrznej bazy danych i prowadzić audyty danych w okresie trwania badania.

13.3 Poufność danych i bezpieczeństwo

Dane skomputeryzowane będą dostępne tylko za pośrednictwem hasła, zaś centralny system monitorujący zapisze i przygotuje raport dotyczący każdego dostępu do danych. Sieć komputerowa DCRI (ang. Data Center Resources Inventory) jest chroniona zaporą sieciową. Elektroniczne CRF (eCRF) będą identyfikowane wyłącznie na podstawie numeru badania, aby zapewnić anonimowość uczestników. Żadne identyfikatory uczestników nie będą używane do prezentacji danych. Zapisy, które mogłyby pozwolić na identyfikację uczestników badania, będą poufne, jak wymaga prawo. Z wyjątkiem sytuacji wymaganych prawem, uczestnicy w zapisach badania nie będą identyfikowani za pomocą swojego imienia i nazwiska, osobistego numeru identyfikacyjnego (jak numer ubezpieczenia społecznego), adresu, numeru telefonu lub jakiegokolwiek innego identyfikatora osobistego. Takie informacje zostaną do dyspozycji każdego indywidualnego ośrodka i nie zostaną ujawnione Centrum Koordynującemu, z wyjątkiem sytuacji wymagających centralizowanej klinicznej, dotyczącej jakości życia i ekonomicznej obserwacji uczestników. Uczestnicy zostaną poinformowani, że lekarz biorący udział w badaniu i jego/jej grupa badawcza prześle raport dotyczący badań związanych z próbą kliniczną do Centrum Koordynującego i do NIH. Uczestnicy zostaną poinformowani, że dotyczące ich wpisy

mogą być przeglądane w celu dopełnienia wymagań stawianych przez federalne, stanowe lub regionalne/lokalne przepisy prawne. Do osób i instytucji mających wgląd w dane należą kontrolerzy KCK/CKZiASD, NKE/IKE, NIH, inne instytucje rządowe lub ich delegaci, jak wymaga tego lokalne prawo.

Wyniki obrazowania zostaną pozbawione identyfikatorów obecnych w nagłówku DICOM w trakcie procesu wysyłania danych przez ośrodek, który będzie odpowiedzialny za przekazywanie obrazu i jego przechowywanie na potrzeby tej próby klinicznej.

13.4 Szkolenie

Wszystkie ośrodki badawcze i personel centralnych laboratoriów autoryzowany do dostarczania danych do badania ISCHEMIA przejdą szkolenie z obsługi systemu EZD. Zapisy szkolenia będą przechowywane przez Dział Pomocy Technicznej EZD w CKZiASD.

13.5 Przechowywanie zapisów

Zapisy badania będą utrzymywane przez badaczy z poszczególnych ośrodków przez okres 6 (sześciu) lat po zakończeniu finansowania badania lub przez długość czasu wymaganą lokalnymi regulacjami prawnymi, zależnie od tego, co trwa dłużej.

13.6 Zarządzanie danymi ekonomicznymi i jakości życia (QOL)

Badania ekonomiczne i nad jakością życia będą w pełni zintegrowane z próbą kliniczną i zostaną objęte głównym formularzem świadomej zgody na udział w badaniu. Osoby prowadzące wywiady nie będą świadome wyniku randomizacji. Przetwarzanie danych, kontrola jakości i analiza danych EQOL będzie wykonywana przez EQOLCC. Mimo iż sieć komputerowa EQOL nie jest tak regulowanym środowiskiem jak kliniczne bazy danych, EQOL wdroży te same protokoły bezpieczeństwa w sieci, jak ochrona hasłem, automatyczne wylogowywanie i ograniczony dostęp. Zapisy dotyczące informacji o uczestniku będą przechowywane w sposób poufny w oddzielnej, zabezpieczonej bazie danych na serwerze SQL, zaś imię i nazwisko uczestnika nigdy nie zostanie ujawnione. Mimo iż dla osób przeprowadzających wywiady i zbierających dane EQOL tożsamość uczestnika nie może być maskowana, informacja nieanonimizowana jest zamknięta w obszarze o ograniczonym dostępie, zaś żadna z elektronicznych baz danych lub plików analiz nie zawiera bezpośrednich danych identyfikacyjnych uczestników. Elektroniczne bazy danych zawierają (kodowane) identyfikatory badania. Dane identyfikacyjne uczestników nie tylko nigdy nie są powiązane z kliniczną bazą danych, ale dodatkowo nie są nigdy przekazywane sponsorowi lub innym osobom trzecim. Osoby przeprowadzające wywiady muszą otrzymać przez telefon zgodę od uczestnika, zaaprobowaną przez NKE Duke University, nim mogą rozpocząć kwestionariusz. Wszystkie dane EQOL są analizowane łącznie tylko z kodowanymi identyfikatorami badania (nie bezpośrednimi identyfikatorami uczestników) i żadne dane indywidualne/identyfikator uczestnika nie będą nigdy prezentowane w jakiegokolwiek formie ustnej lub pisemnej. Imię lub nazwisko ani jakakolwiek inna informacja pozwalająca na identyfikację, nigdy nie pojawi się wśród danych lub raportów z badania.

14. PLAN MONITOROWANIA BEZPIECZEŃSTWA

14.1 Komisja Monitorująca Zbieranie Danych i Bezpieczeństwo

NHLBI wyznaczy niezależną Komisję Monitorującą Zbieranie Danych i Bezpieczeństwo (KMZDiB), aby monitorować bezpieczeństwo uczestników i nadzorować wykonanie próby klinicznej. Statut KMZDiB, który określa wytyczne operacyjne komisji i procedury doraźnych ocen danych badania, zostanie opracowany przez NHLBI i zaakceptowany przez KMZDiB. Raporty CKZiASD będą przygotowywane przez nie regularnie i w zgodzie z planem nakreślonym w statucie lub na żądanie zarządu KMZDiB i będą zawierać pośrednie analizy głównego i drugorzędowych punktów końcowych; dodatkowe wydarzenia związane z bezpieczeństwem i inne informacje wymagane przez komisję. Po każdym zebraniu KMZDiB przygotowuje zalecenia dla NHLBI i kierownictwa próby klinicznej dotyczące kontynuacji badania. Po akceptacji dyrektora NHLBI, streszczenie raportu KMZDiB i jej zalecenia zostanie przekazane przez KCK do badaczy w celu dostarczenia, zależnie od wymogów, do ich lokalnych, regionalnych lub krajowych NKE/Komisji Etycznych. Raporty KMZDiB będą zasadniczym mechanizmem informowania o zagrożeniu bezpieczeństwa do NIH i NKE.

14.2 Ryzyko i korzyści

Wszystkie procedury i testy wykonywane w ramach tego badania są powszechnie wykonywane w praktyce klinicznej i mają dobrze zdefiniowane profile bezpieczeństwa. Co więcej, wszystkie procedury wykonywane w ramach tego badania, poza CCTA, są powszechnie wykonywane w populacji pacjentów włączonych do tego badania, tj. mających SChNS i przynajmniej umiarkowany stopień niedokrwienia. Jedyną procedurą wykonywaną ze względu na cele badania jest CCTA. Mimo iż CCTA jest coraz częściej używana do stwierdzania obecności i stopnia zaawansowania choroby wieńcowej, nie jest uważana za standardowy element opieki zdrowotnej, kiedy jest używana tak jak w sekwencji badawczej tej próby klinicznej. Ryzyko cewn. i rewaskularyzacji zostanie zminimalizowane przez wybór doświadczonych operatorów, którzy spełnią kryteria certyfikacji badania. Ryzyko jest uzasadnione potencjalną korzyścią (długoterminową redukcją powikłań wynikającą z rewaskularyzacji, jak to zostało przedyskutowane w sekcji wprowadzenia).

Ryzyko:

Ryzyko CCTA: Zasadniczym zagrożeniem jest wzmożona ekspozycja na promieniowanie podczas skanu CCTA. Średnia estymowana całkowita dawka promieniowania w tym badaniu (jeden skan CCTA) będzie się mieścić w zakresie 4-8 mSv. Dla porównania, inne estymowane dawki promieniowania wynikające ze wskazań medycznych to: zdjęcie RTG klatki piersiowej (0,05 mSv), inwazyjne cewnikowanie serca (5-7 mSv); PCI (10-16 mSv), radioizotopowa obciążeniowa scyntygrafia perfuzyjna serca (12-30 mSv). W ciągu jednego roku osoba żyjąca na poziomie morza jest narażona na dawkę naturalnego promieniowania o wartości około 3 mSv, zatem oczekiwana dawka promieniowania z CCTA to około jedno- do trzykrotność tej ilości.

Inne znane zagrożenie CCTA to reakcje uczuleniowe. Uczestnicy o zidentyfikowanym uczuleniu na środki cieniujące otrzymają premedykację, zaś uczestnicy o uprzedniej reakcji anafilaktycznej na środek cieniujący, nie zostaną włączeni do badania. Jak wspomniano powyżej, uczestnicy z eGFR w zakresie 30-59 ml/min nie będą poddawani CCTA, aby minimalizować ryzyko związane z tą procedurą w badaniu. Pacjenci o eGFR <30 ml/min zostaną wykluczeni. Beta-adrenolityki, które są rutynowo stosowane w trakcie CCTA, mogą spowodować bradykardię, hipotensję lub skurcz oskrzeli, zaś nitrogliceryna może obniżyć ciśnienie krwi i powodować ból głowy. Uczestnicy będą monitorowani pod względem tych objawów w trakcie procedury i leczenia, o ile zajdzie potrzeba.

Wszystkie kobiety w wieku przedmenopauzalnym muszą udokumentować negatywny wynik testu ciąży przed poddaniem się CCTA lub przyporządkowaniem do którejkolwiek z grup badanych.

Ryzyko cewn./PCI/CABG: Każda z tych procedur jest powszechnie wykonywana w praktyce klinicznej u pacjentów, którzy spełniają kryteria włączenia/wyłączenia do badania. Główne zagrożenia związane z tymi procedurami to zgon, zawał mięśnia sercowego i udar mózgu. Inne zagrożenia cewnikowania i PCI obejmują: nasilone reakcje na środek cieniujący, jak reakcja anafilaktyczna, nagłe CABG, krwawienie, potrzebę przetaczania krwi, nefropatię wywołaną przez środki cieniujące i powikłania w miejscu dostępu naczyniowego, w tym tętniaka rzekomego, przetokę tętniczo-żylną, krwawienie zaotrzewnowe lub zakażenie. Inne zagrożenia CABG obejmują powrót na salę operacyjną z powodu krwawienia, potrzebę przetoczenia krwi, zakażenie, przedłużoną intubację, zapalenie śródpiersia i migotanie przedsionków. Ryzyko związane z tymi procedurami różni się w zależności od profilu ryzyka pacjenta.

Sposoby obniżenia ryzyka:

Procedury badawcze zostały tak zaprojektowane, aby zarządzać i minimalizować ryzyko przez ostrożny dobór pacjentów, którzy mają uczestniczyć w badaniu. Uczestnicy będą ściśle monitorowani przez cały czas trwania próby klinicznej w wielu punktach czasowych w celu kontroli ich stanu zdrowia. Dodatkowo, niezależna KMZDiB będzie monitorować bezpieczeństwo uczestników przez cały okres badania (por. [sekcja 14.1](#))

Korzyści:

Wyniki próby klinicznej ISCHEMIA powinny dostarczyć opartych na dowodach danych wspierających leczenie pacjentów z SChNS.

Korzyścią z uczestniczenia w badaniu może być nie tylko otrzymanie leków i doradztwo dotyczące stylu życia, które, jak udowodniono, poprawiają wyniki pacjentów, ale i zaangażowanie dodatkowego zespołu nadzorującego stan zdrowia pacjenta. Uczestnicy mogą otrzymywać niektóre leki i stenty za darmo, o ile będą dostępne. Istnieje nadzieja, że uzyskana wiedza przyniesie w przyszłości korzyści innym osobom będącym w podobnej kondycji zdrowotnej.

14.3 Uzasadnienie i cele monitorowania bezpieczeństwa.

Główne cele związane z bezpieczeństwem w ISCHEMIA to charakterystyka profili ryzyka obu randomizowanych strategii leczenia i monitorowanie nieprzewidzianego zagrożenia dla uczestników badania. Wszystkie lekarstwa i procedury, które zostaną użyte/wykonane w ramach tego badania są powszechnie używane/wykonywane ze wskazań klinicznych jako część standardowej opieki zdrowotnej i mają dobrze zdefiniowane profile bezpieczeństwa. Ponieważ żadne nowe urządzenia, leki, testy diagnostyczne albo interwencje terapeutyczne nie są badane w tej próbie porównawczej efektywności, raportowanie jest głównie związane z wymogami *Common Rule* (45 CFR Part 46, Subpart A) oraz wytycznymi ICH, NKE i lokalnymi regulacjami prawnymi.

14.4 Raportowanie przez badaczy o efektach ubocznych

Dane służące monitorowaniu bezpieczeństwa uczestników będą zbierane w ramach bazy danych EZD jako część wymaganych danych badania. Nie ma dodatkowych wymogów raportowania związanych z badaniem. Badacze z danego ośrodka powinni przestrzegać zwykłych praktyk klinicznych w swoich instytucjach dotyczących raportowania do organów nadzoru o poważnych, nieoczekiwanych wydarzeniach związanych ze standardową farmakoterapią lub urządzeniami.

14.5 Wydarzenia, które należy monitorować

Monitorowanie bezpieczeństwa w ISCHEMIA będzie związane z oszacowaniem częstości wydarzeń związanych z następującymi typami zdarzeń klinicznych:

1. Powikłania testów sercowo-naczyniowych (np. angiogram wieńcowy CT, cewnikowanie serca) i procedur terapeutycznych (np. PCI, CABG)
2. Wydarzenia występujące w okresie pomiędzy wyrażeniem zgody na udział w badaniu, a randomizacją.
3. Punkty końcowe badania.

1. Powikłania testów sercowo-naczyniowych i procedur terapeutycznych

Wszystkie leki, testy diagnostyczne i procedury terapeutyczne, które będą używane w tej próbie klinicznej były uprzednio szeroko ewaluowane, mają ustalone profile bezpieczeństwa o znanych zagrożeniach i korzyściach i są rutynowo używane w praktyce klinicznej. Zdarzenie wymienione poniżej, występujące w ciągu 72 godzin od przeprowadzenia zabiegu, będą uznawane za komplikacje zabiegowe. Niektóre wydarzenia związane z bezpieczeństwem określonych testów i procedur objęte EZD, poza zgonem i ZMS, obejmują:

Angiografia naczyń wieńcowych CT:

1. Nasilona reakcja na środki cieniujące, taka jak reakcja anafilaktyczna
2. Niestabilność hemodynamiczna, w tym objawowa bradykardia lub hipotensja, ze względu na beta-blokadę lub nitraty podane w celu wykonania skanu CCTA

3. Ostry skurcz oskrzeli ze względu na beta-blokadę podaną w celu wykonania skanu CCTA
4. Nefropatia wywołana przez środki cieniujące
5. Narażenie na dawkę promieniowania

Dodatkowo, monitorowana i raportowana do KMZDiB będzie częstość stwierdzenia istotnego zwężenia pnia lewej tętnicy wieńcowej ($\geq 50\%$) stwierdzonego na angiogramie wieńcowym CT. Przypadkowe znalezienie na skanie CCTA zmian o znaczeniu klinicznym (np. tętniaka aorty lub podejrzenie nowotworu) zostanie raportowane ośrodkowi, zaś uczestnik może zostać wykluczony z badania.

Cewnikowanie serca i PCI:

1. Nasiloną reakcją na środki cieniujące, taką jak reakcja anafilaktyczna
2. Okołożabiegowy udar mózgu
3. Nagłe CABG
4. Nefropatia wywołana przez środki cieniujące
5. Powikłania w miejscu dostępu naczyniowego, w tym tętniak rzekomy, przetoka tętniczonożylna, krwawienie pozaotrzewnowe

CABG:

1. Powrót na salę operacyjną z powodu krwawienia
2. Przedłużona intubacja
3. Zapalenie śródpiersia
4. Migotanie przedsionków

2. Wydarzenia występujące w okresie pomiędzy wyrażeniem zgody na udział w badaniu, a randomizacją

Ogólnie rzecz biorąc, to czy uczestnik kwalifikuje się do randomizacji nie będzie wiadome w chwili włączenia do badania, ale będzie wymagała potwierdzenia po wykonaniu dodatkowych procedur przesiewowych (np. testu ciężowego i maskowanego CCTA). W efekcie może minąć kilka dni, zanim uczestnik zostanie zrandomizowany. Częstość zdarzeń klinicznych (np. zgonu, ZMS) występujących w tym okresie, przed randomizacją, będzie monitorowana i raportowana do KMZDiB.

3. Wydarzenia, które są punktami końcowymi badania

Wybrane punkty końcowe próby klinicznej (np. śmiertelność ogólna) będą monitorowane w regularnych odstępach czasowych w trakcie badania w celu zapewnienia bezpieczeństwa pacjentów. Częstość zdarzeń klinicznych w każdej z grup badanych będą rozpatrywane przez KMZDiB z zachowaniem poufności. Te analizy przyczynią się do powstania zaleceń KMZDiB co do wstrzymania lub kontynuacji badania lub modyfikacji protokołu (por. sekcja 12.2.6).

15. WZGLĘDY ETYCZNE

15.1 Zgodność z przepisami prawa i normami etycznymi

To badanie kliniczne zostało zaprojektowane i będzie wdrażane i raportowane zgodnie z zaleceniem międzynarodowej konferencji harmonizacji (ICH) Harmonized Tripartite Guidelines for Good Clinical Practice, z mającymi zastosowanie lokalnymi regulacjami prawnymi (w tym Europejską Dyrektywą 2001/20/EC, Kodeksem Przepisów Federalnych Stanów Zjednoczonych, Tytułem 45 i Japońskim Ministerstwem Zdrowia, Pracy i Dobrostanu) oraz z zasadami etycznymi określonymi w Deklaracji Helsińskiej.

15.2 Proces uzyskiwania świadomej zgody na udział w badaniu

Badacze muszą się upewnić, że uczestnicy są w sposób jasny i w pełni poinformowani o celu, potencjalnych zagrożeniach i innych krytycznych kwestiach związanych z badaniami klinicznymi, w których planują z własnej woli uczestniczyć. Każdy uczestnik, a w tych sytuacjach, gdzie zgoda nie może być wyrażona przez uczestnika, jego prawnie akceptowany przedstawiciel, musi z wolnej woli udzielić pisemnej świadomej zgody na udział w badaniu, w tym świadomej zgody na jakiegokolwiek procedury i badania skryningowe prowadzone w celu określenia spełniania przez uczestnika kryteriów włączenia/wyłączenia do badania (np. CCTA). Prawa, bezpieczeństwo i dobrostan uczestników badania są względami najistotniejszymi i powinny przeważać nad interesami nauki i społeczeństwa. Kobiety mogące potencjalnie mieć dziecko zostaną poinformowane, że mogą wystąpić nieznane zagrożenia dla płodu, jeżeli w czasie badania zajdą w ciążę i będą narażone na promieniowanie (tj. CCTA i cewnikowanie serca oraz rewaskularyzację, o ile zostały zrandomizowane do grupy strategii INV) i zgadzają się na to, że aby uczestniczyć w badaniu muszą przestrzegać wymogu antykoncepcji w tym okresie badania. Jeżeli ma miejsce jakakolwiek wątpliwość, że potencjalny uczestnik nie będzie wiarygodnie dotrzymywał procedur i/lub obserwacji badania, nie powinien zostać włączony do badania.

15.3 Odpowiedzialność badaczy oraz NKE/IKE

Protokół oraz propozycje formularzy świadomej zgody na udział w badaniu (główny formularz świadomej zgody i formularz świadomej zgody na udział w badaniu genetycznym) zostały przejrane i zaaprobowane przez właściwie ukonstytuowaną Niezależną Komisję Etyczną/Instytucjonalną Komisję Etyczną w każdym ośrodku. Przed włączeniem ośrodka do badania, wymagane jest podpisane i datowane oświadczenie, że protokół i formularz świadomej zgody na udział w badaniu został zaaprobowany przez NKE/IKE. NKE/IKE może również wymagać oddzielnego formularza zgody na sondaż skryningowy, zgodnie z lokalnymi regulacjami prawnymi. Przed rozpoczęciem badania, główny badacz ośrodka musi podpisać stronę zawierającą podpisy pod protokołem, potwierdzając swoją zgodę na prowadzenie badania zgodnie z tymi dokumentami i wszystkimi instrukcjami i procedurami znajdującymi się w tym protokole oraz na udostępnienie wszystkich istotnych danych i zapisów kontrolerom, audytorom, reprezentantom instytucji dbałości o jakość kliniczną, wyznaczonym pracownikom

KCK, NKE/IKE i organom nadzoru, na ich prośbę. Badacze muszą zgodzić się na dotrzymanie należytej staranności w celu unikania rozbieżności z protokołem.

15.4 Poprawki do protokołu

Jakiegokolwiek zmiany lub uzupełnienia protokołu mogą zostać wprowadzone wyłącznie w formie pisemnej wersji poprawki do protokołu, która musi zostać zatwierdzona przez KCK, organy nadzoru służby zdrowia, o ile wymagane, i NKE/IKE. Przed akceptacją NKE/IKE można wprowadzać wyłącznie poprawki wymagane dla zwiększenia bezpieczeństwa pacjentów. Proponowane poprawki do protokołu zostaną, wraz z informacjami o wprowadzonej modyfikacji lub zmianie, uzasadnieniem jej wprowadzenia, niezwłocznie złożone do właściwych organów/instytucji, w tym: (a) do NKE/IKE w celu przejrzenia i akceptacji/pozytywnej opinii; (b) do sponsora, NIH/NHLBI w celu uzyskania zgody i, o ile jest to wymagane, (c) do organów nadzoru. Niezależnie od potrzeby uzyskania akceptacji formalnych poprawek do protokołu, oczekuje się od badacza, że natychmiast podejmie wszelkie działania wymagane do zapewnienia bezpieczeństwa któregokolwiek z uczestników włączonych do badania, nawet jeżeli to działanie stanowi odstępstwo od protokołu. W takich wypadkach KCK powinno zostać pisemnie poinformowane o podjętych działaniach. Należy również poinformować NKE/IKE działającą w ośrodku.

15.5 Wcześniejsze przerwanie badania

KCK i NHLBI pozostawiają sobie prawo do przerwania badania, rezygnacji z ośrodka lub badacza w dowolnym czasie. KCK będzie monitorować postęp badania. Jeżeli stwierdzone zostanie zagrożenie bezpieczeństwa powodujące nadmierne ryzyko dla populacji badanej, gwarantuje się zawieszenie lub wcześniejsze zakończenie badania. W wypadku wcześniejszego zakończenia badania, KCK skieruje do głównych badaczy w ośrodkach pisemne oświadczenie, aby umożliwić im powiadomienie NKE/IKE i uczestników badania. KCK poinformuje także odpowiednie władze. KCK może zakończyć rekrutację w danym ośrodku lub udział badacza lub ośrodka w badaniu, jeżeli zostanie udowodnione, że badacz nie utrzymuje właściwych standardów klinicznych lub nie dopełnia warunków protokołu. Pisemna informacja o zawieszeniu rekrutacji lub zakończeniu badania lub współpracy z danym ośrodkiem/badaczem zostanie wysłana do badacza i NKE/IKE.

16. ORGANIZACJA BADANIA

ISCHEMIA jest sponsorowana przez Narodowy Instytut Chorób Serca, Płuc i Układu Krwiotwórczego Stanów Zjednoczonych (NHLBI). Kliniczne Centrum Koordynujące (KCK), kierownik badania i zastępca kierownika badania ponoszą odpowiedzialność za całościowe prowadzenie badania, w tym zarządzanie i monitoring ośrodków w krajach uczestniczących, analizy i raporty. Centrum Koordynujące Zbieranie i Analizę Statystyczną Danych (CKZiASD) odpowiada za przypisanie kwalifikowanych uczestników do typu leczenia, otrzymywanie i przetwarzanie danych zbieranych przez ośrodki kliniczne, centralne laboratoria i centra koordynujące, programy kontroli jakości oraz analizy statystyczne i raporty. Centrum Koordynujące Obrazowanie Niedokrwienia (CKON) zorganizuje i będzie nadzorować centralne laboratoria obrazowania, będzie koordynować i wdrażać systemy szkoleniowe w ośrodkach oraz monitorować wydajność ośrodków obrazowania. Centrum Koordynujące EQOL (EQOLCC) odpowiada za prowadzenie części badania dotyczących jakości życia, ekonomiki i efektywności kosztów. Centralne Laboratorium Angiografii Naczyń Wieńcowych Metodą Tomografii Komputerowej (CLCCTA) będzie interpretować wszystkie skany CCTA i odpowiadać za wsparcie techniczne. Centralne laboratoria angiograficzne (CLA) będą charakteryzować anatomię naczyń wieńcowych uczestników podlegających angiografii naczyń wieńcowych i oceniać wyniki zabiegów tych, którzy podlegają PCI. Członkowie NHLBI będą uczestniczyć w kierowaniu badaniem. Szczegółowe informacje dotyczące centralnych laboratoriów i centrów koordynujących znajdują się w PP.

Szczegółowe informacje dotyczące komisji, zakresu ich działania i członków znajdują się w PP. Do tych komisji należą komitety Kierujący, Wykonawczy i Sterujący, komisje optymalnego leczenia zachowawczego i optymalnej rewaskularyzacji, komisja ds. równego traktowania kobiet i mniejszości, komisje repozytoriów próbek biologicznych, statystyczna, badań pomocniczych i publikacyjna.

17. OCHRONA I UDOSTĘPNIANIE DANYCH

Komisja Publikacyjna będzie zarządzać dostępem do danych badania i próbek biologicznych. Badacze muszą złożyć wniosek, w którym proszą o dostęp do danych/próbek zebranych w ramach próby klinicznej ISCHEMIA. Próba kliniczna ISCHEMIA będzie korzystać z Centralnego Repozytorium danych i próbek badawczych NHLBI.

Dostęp do wszystkich danych musi spełniać wytyczne opisane w *Polityce ograniczonego dostępu do danych NHLBI* (www.nhlbi.nih.gov/resources/deca/policy_new.htm), *Polityce udostępniania danych NIH* (<http://grants.nih.gov/grants/gwas/index.htm>) i *Polityce udostępniania danych uzyskanych we wspieranych lub prowadzonych przez NIH badaniach związków z genomem* (<http://grants.nih.gov/grants/gwas/index.htm>) odnośnie dokumentacji, zawartości, przechowywania i czasu.

18. POLITYKA PUBLIKACYJNA: ZARYS

Raporty wyników głównych i pobocznych badań będą publikowane w czasopismach recenzowanych. Wnioski dotyczące prezentacji i publikacji zawierających dane uzyskane od uczestników biorących udział w próbie klinicznej ISCHEMIA, muszą zostać przesłane do akceptacji do komisji publikacyjnej. Autorami zasadniczej publikacji będą osoby zaangażowane w przygotowanie merytoryczne tej próby klinicznej. Żaden z ośrodków nie ma prawa prezentować lub publikować danych uzyskanych w trakcie prowadzenia tej próby klinicznej bez uprzedniego zezwolenia od komisji publikacyjnej. Autorstwo publikacji związanych z ISCHEMIA będzie określone przez komisję publikacyjną na podstawie wkładu w próbę kliniczną i odpowiednie analizy. Pełna polityka publikacyjna znajduje się w PP.

19. BIBLIOGRAFIA

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