

ระเบียบวิธีการวิจัยและทดลอง **ISCHEMIA**

การวิจัยนานาชาติถึงการทดลองเปรียบเทียบประสิทธิผลทางสุขภาพของวิธีการทางการแพทย์และวิธี  
การแบบเปิดแผล

ผู้สนับสนุนการวิจัย:

สถาบันหัวใจ ปอดและเลือดแห่งชาติแห่งสหรัฐอเมริกา (NHLBI)

ประธานการวิจัย

Judith S. Hochman, MD

รองประธานการวิจัย

David J. Maron, MD

ศูนย์ประสานงานคลินิก

ศูนย์วิจัยทางคลินิกโรคหลอดเลือดหัวใจ  
คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยนิวยอร์ก

ศูนย์ประสานงานข้อมูลและสถิติ

สถาบันวิจัยทางคลินิกคู๊ก

วันที่ของเวอร์ชันของระเบียบวิธีการวิจัย:

18 มกราคม 2555

เวอร์ชันของระเบียบวิธีการวิจัยและเอกสารติดตามแก้ไขเพิ่มเติม

หมายเลขเวอร์ชัน/เอกสารแก้ไข	วันที่อนุมัติ

## หน้าลายเซ็นของระเบียบวิธีการวิจัย

ลายเซ็นด้านล่างนี้เป็นการอนุมัติระเบียบวิธีการวิจัยฉบับนี้และสิ่งที่แนบ และให้การรับรองที่จำเป็นว่า  
การทดลองนี้จะถูกดำเนินการตามข้อกำหนดทั้งหมดของระเบียบวิธีการวิจัย ได้แก่ ข้อความทั้งหมดที่เกี่ยวกับการรักษาความลับ และข้อกำหนด  
กฎหมายและกฎระเบียบภายในประเทศ และระเบียบที่ใช้บังคับ และแนวปฏิบัติของ ICH

วันที่ของเวอร์ชัน: 18 มกราคม 2555

---

ลายเซ็นของหัวหน้าผู้วิจัย

วันที่

---

พิมพ์ชื่อของหัวหน้าผู้วิจัย

---

ชื่อของสถาบันวิจัย

---

สถานที่ตั้งของสถาบันวิจัย (เมือง, ประเทศ)

## สรุปการทดลองทางคลินิก

ชื่อเรื่อง	การวิจัยนานาชาติถึงการทดลองเปรียบเทียบประสิทธิผลทางสุขภาพของวิธีการทางการแพทย์และวิธีการแบบเปิดแผล
วัตถุประสงค์ของการวิจัย	<p><b>วัตถุประสงค์หลักคือ</b> เพื่อตรวจสอบว่า กลยุทธ์แบบเปิดแผล (INV) จากการสวนหัวใจตามปกติในระยะต้นด้วยความตั้งใจในการเปิดหลอดเลือดนั้นที่ดีที่สุด</p> <p>นอกเหนือจากการรักษาด้วยการแพทย์ที่ดีที่สุดผู้ป่วยที่มีโรคหัวใจขาดเลือดที่มีความเสถียร (SIHD) หรือไม่ และอย่างน้อยมีการขาดเลือดในระดับปานกลาง เมื่อถ่ายภาพภายใต้การออกกำลังกาย</p> <p>ที่ลดอุบัติการณ์ของผลลัพธ์รวมของการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือด หรือกล้ามเนื้อหัวใจตายที่ไม่เสียชีวิต เมื่อเทียบกับกลยุทธ์แบบดั้งเดิม (CON)</p> <p>คือการรักษาทางการแพทย์ที่เหมาะสมเพียงอย่างเดียวด้วยการสวนหัวใจและการเปิดหลอดเลือดที่สวนไว้สำหรับผู้ป่วยที่มีอาการปวดแสบปวดคันไม่ตอบสนองต่อการรักษา โรคหลอดเลือดหัวใจเฉียบพลัน โรคหัวใจขาดเลือดและล้มเหลวเฉียบพลัน หรือภาวะหัวใจหยุดเต้นที่ไม่เสียชีวิต</p> <p><b>วัตถุประสงค์รองคือ</b> เพื่อตรวจสอบว่า กลยุทธ์ INV ได้ผลดีกว่ากลยุทธ์ CON</p> <p>ในการปรับปรุงการควบคุมอาการปวดแสบปวดคันหรือไม่ มีการประเมินตามแบบสอบถามภาวะปวดแสบปวดคันซีแอตเดิล (SAQ) คือระดับความถี่ของโรคหลอดเลือดหัวใจ และคุณภาพชีวิตเฉพาะโรค</p> <p>ที่มีการประเมินตามระดับคุณภาพชีวิต SAQ</p> <p>วัตถุประสงค์รองอื่นๆ</p> <p>รวมถึงการทดลองเปรียบเทียบอัตราการเกิดผลลัพธ์รวมของการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือด, กล้ามเนื้อหัวใจตายที่ไม่เสียชีวิต, หัวใจหยุดเต้นที่ไม่เสียชีวิต</p> <p>หรือการเข้ารับรักษาในโรงพยาบาลต่อภาวะปวดแสบปวดคันที่ไม่เสถียรหรือหัวใจล้มเหลว; องค์ประกอบต่างๆของจุดยุตินี้; การเสียชีวิตการเสียชีวิตจากทุกสาเหตุ; โรคหลอดเลือดสมอง;</p> <p>รวมทั้งการเปรียบเทียบการใช้ทรัพยากรด้านสุขภาพ การใช้ค่าใช้จ่าย และอัตราส่วนต้นทุน-ประสิทธิผลระหว่างกลยุทธ์ที่ได้สุ่มใช้ทั้งสองกลยุทธ์</p>
การออกแบบการวิจัย	<p><b>ISCHEMIA</b> คือการวิจัยเปรียบเทียบประสิทธิผลระหว่างประเทศ</p> <p>ผู้เข้าร่วมวิจัยจะได้รับคัดเลือกเมื่อผลการทดสอบทางคลินิกแสดงมาจากการทดสอบภายใต้การออกกำลังกาย แต่ก่อนทำการสวนหัวใจและสุ่มในอัตราส่วน <b>1:1</b> ไปใช้กลยุทธ์ INV หรือ CON</p>
จำนวนผู้เข้าร่วมวิจัย	ผู้เข้าร่วมวิจัยประมาณ 8,000 รายจะถูกสุ่ม
สถานที่ทดลอง	หลายประเทศ: สถาบันวิจัยประมาณ 500 แห่งทั่วโลก
เกณฑ์การรับเข้า	<ul style="list-style-type: none"> <li>อย่างน้อย มีภาวะขาดเลือดในระดับปานกลาง</li> </ul> <p>เมื่อทดสอบการถ่ายภาพเวชศาสตร์นิวเคลียร์การกระจายตัวของเลือดในหัวใจขณะออกกำลังกายในแบบนิวเคลียร์ (กล้ามเนื้อหัวใจ <math>\geq 10\%</math>),</p> <p>การตรวจหัวใจด้วยคลื่นเสียงสะท้อนความถี่สูงหรือการสะท้อนทางแม่เหล็กของผนังหัวใจ (กลุ่ม <math>\geq 3/16</math>)</p>

	<p>ที่หัวใจด้านล่างบางส่วนบีบตัวได้น้อยหรือผนังหัวใจไม่เคลื่อนไหวเลยเพราะมีความเครียดอย่างรุนแรง) หรือการกระจายตัวของเลือดในหัวใจที่วัดด้วยการสะท้อนทางแม่เหล็ก (กล้ามเนื้อหัวใจ <math>\geq 12\%</math>)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ผู้เข้าร่วมวิจัยยินดีที่จะปฏิบัติตามระเบียบวิธีการวิจัยทุกด้าน รวมทั้งขีติมั่นในการรักษาทางการแพทย์และการพบแพทย์เพื่อประเมิน</li> <li>• ผู้เข้าร่วมวิจัยยินดีที่จะให้ความยินยอมเป็นลายลักษณ์อักษร</li> <li>• มีอายุ <math>\geq 21</math> ปี</li> </ul>
เกณฑ์การยกเว้น	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ค่า LVEF <math>&lt; 35\%</math></li> <li>• ประวัติของการอุดตันของหลอดเลือดใหญ่ที่ยังเหลืออยู่ที่ไม่ได้ป้องกัน <math>\geq 50\%</math> ก่อนทำโทโมกราฟีสแกนหลอดเลือดควมด้วยคอมพิวเตอร์ (CCTA) หรือก่อนการสวนหัวใจ (ถ้ามี)</li> <li>• การพบ "CAD ไม่อุดตัน" (การอุดตัน <math>&lt; 50\%</math> ในหลอดเลือดสำคัญนอกหัวใจทั้งหมด) เมื่อก่อน CCTA หรือเมื่อก่อนการเปิดหลอดเลือด ที่ดำเนินการภายใน 12 เดือน</li> <li>• ลักษณะทางกายวิภาคของหลอดเลือดหัวใจที่รู้กันก่อนว่าเหมาะสมสำหรับทั้ง PCI หรือ CABG</li> <li>• ระดับที่ยอมรับไม่ได้ของอาการปวดเส้น แม้จะมีการรักษาด้วยการแพทย์สูงสุด</li> <li>• ไม่พอใจมากกับการจัดการทางการแพทย์ต่ออาการปวดเส้น</li> <li>• มีประวัติของการไม่ปฏิบัติตามการรักษาทางการแพทย์</li> <li>• กลุ่มอาการของโรคหลอดเลือดหัวใจเฉียบพลันภายใน 2 เดือนก่อนหน้านี้</li> <li>• PCI หรือ CABG ภายใน 12 เดือนก่อนหน้านี้</li> <li>• โรคหลอดเลือดสมองภายใน 6 เดือน หรือภาวะเลือดออกในสมองตลอดเวลา</li> <li>• มีประวัติของภาวะหัวใจห้องล่างเต้นเร็วผิดปกติที่ต้องใช้การรักษาสำหรับการระงับหรือภาวะหัวใจห้องล่างเต้นเร็วผิดปกติที่อาการต่อเนื่อง</li> <li>• หัวใจล้มเหลว NYHA ระดับ III-IV ที่เข้าหรือกำลังรักษาในโรงพยาบาลต่อการกำเริบของโรคหัวใจล้มเหลวเรื้อรังที่อยู่ในระยะ 6 เดือนก่อนหน้านี้</li> <li>• โรคกล้ามเนื้อหัวใจชนิดที่มีกล้ามเนื้อหัวใจหนาโดยไม่ทราบสาเหตุหรือพองที่ปลอดภัยหลอดเลือด</li> <li>• สิ้นสุดวิธีการเกี่ยวกับการฟอกไตด้วยโรคไต หรืออัตราอัตราการกรองที่กรวยไตโดยประมาณ (eGFR) <math>&lt; 30</math> ml/min</li> <li>• โรคเส้นหัวใจรั่วรุนแรงหรือโรคเส้นหัวใจรั่วที่มีแนวโน้มที่จะต้องผ่าตัดภายใน 5 ปี</li> <li>• โรคภูมิแพ้กัมมันตรังสีต่อไตที่ไม่สามารถรักษาอย่างเพียงพอก่อนหรืออาการแพ้ของไตมาก่อนต่อกัมมันตรังสีเพื่อถ่ายภาพ</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• การผ่าตัดใหญ่ที่วางแผน ซึ่งระงับการรักษาด้วยยาต้านเกล็ดเลือด 2 ชนิดควบคู่กัน</li> <li>• อายุคาดหวังที่เหลือน้อยกว่า 5 ปี เนื่องจากมีโรคร่วมที่ไม่ใช่โรคหลอดเลือดหัวใจ</li> <li>• มีการตั้งครรภ์ (ที่รู้ว่าตั้งครรภ์; ได้รับการขึ้นชั้นก่อนที่จะทำ CCTA และ/หรือการสุม ถ้ามี)</li> <li>• ผู้ป่วยที่มี eGFR ในระดับ 30-59 ml/min และมีโอกาสที่จะการอุดตันของหลอดเลือดใหญ่ที่เหลืออยู่ที่ไม่ได้ป้องกัน ตามการตัดสินใจของแพทย์</li> <li>• ลงทะเบียนในการทดลองอื่นที่เกี่ยวข้องกับการใช้ยาหรืออุปกรณ์โรคหัวใจที่ไม่ได้รับการอนุมัติ</li> <li>• การขาดความสามารถที่จะปฏิบัติให้สอดคล้องกับระเบียบวิธีการวิจัย</li> <li>• เกินขีดจำกัดน้ำหนักหรือขนาดสำหรับ CCTA หรือวิธีการสวนหัวใจของสถาบันวิจัย</li> </ul>
จุดยุติหลัก	เวลาที่จะเกิดขึ้นครั้งแรกของการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือด หรือกล้ามเนื้อหัวใจตายโดยไม่เสียชีวิต
จุดยุติรอง	<ul style="list-style-type: none"> <li>• การควบคุมอาการปวดเค้นตามระดับความถี่ของโรคหลอดเลือดหัวใจ SAQ</li> <li>• มีคุณภาพชีวิตเฉพาะโรคตามการประเมินตามระดับคุณภาพชีวิต SAQ</li> <li>• มีผลลัพธ์รวมของการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือด กล้ามเนื้อหัวใจตายโดยไม่เสียชีวิต หรือโรคหลอดเลือดสมอง</li> <li>• มีผลลัพธ์รวมของการเสียชีวิตด้วยโรคหัวใจและหลอดเลือด, กล้ามเนื้อหัวใจตายที่ไม่เสียชีวิต หัวใจหยุดเต้นที่ไม่เสียชีวิต หรือการเข้ารับรักษาในโรงพยาบาลสำหรับอาการปวดเค้นที่ไม่เสถียรหรือหัวใจล้มเหลว</li> <li>• การเสียชีวิตการเสียชีวิตจากทุกสาเหตุ</li> <li>• การเสียชีวิตจากโรคหลอดเลือดหัวใจ</li> <li>• MI ที่ไม่เสียชีวิต</li> <li>• หัวใจหยุดเต้นที่ไม่เสียชีวิต</li> <li>• การรักษาในโรงพยาบาลเนื่องจากภาวะปวดเค้นที่ไม่เสถียร</li> <li>• การรักษาในโรงพยาบาลเนื่องจากโรคหัวใจล้มเหลว</li> <li>• โรคหลอดเลือดสมอง</li> <li>• ผลลัพธ์รวมของการเสียชีวิตด้วยโรคหลอดเลือดหัวใจ ภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตายแต่ไม่เสียชีวิต โรคหลอดเลือดสมอง ภาวะหัวใจหยุดเต้นที่ไม่เสียชีวิต การรักษาในโรงพยาบาลสำหรับภาวะปวดเค้นไม่เสถียรหรือหัวใจล้มเหลว</li> <li>• การใช้ทรัพยากรด้านสุขภาพ ค่าใช้จ่าย และอัตราส่วนค่าใช้จ่ายต่อประสิทธิผล</li> </ul>

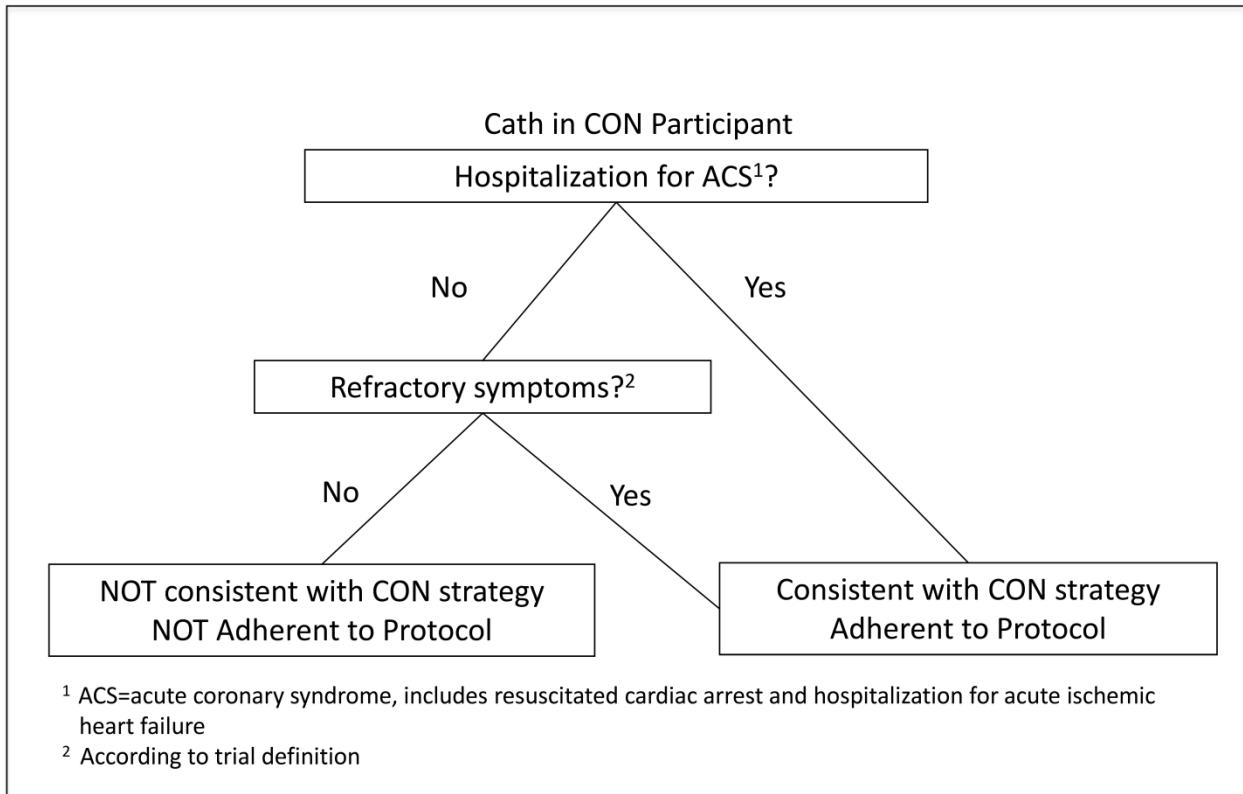
ตารางเวลาการประเมินผล	การคัดกรองคุณสมบัติพื้นฐาน การพบแพทย์เพื่อทำ CCTA, การพบแพทย์เพื่อสู่ม, การพบแพทย์ที่ 1.5 เดือน, 3 เดือน, 6 เดือน, 12 เดือนและทุก 6 เดือนหลังจากนั้น
ระยะเวลาการวิจัย	การลงทะเบียนจะเกิดขึ้นมากกว่าประมาณ 4 ปี โดยคาดว่าจะมีระยะเวลาพบแพทย์เพื่อประเมินอย่างน้อย 18-24 เดือน และมีระยะเวลาพบแพทย์เพื่อประเมินเฉลี่ยประมาณ 4 ปี
คณะกรรมการพิจารณาตัดสินเหตุการณ์ทางคลินิก	เหตุการณ์ต่อไปนี้จะได้รับการตัดสินโดยคณะกรรมการพิจารณาพิพากษาแบบปกปิด เหตุการณ์ทางคลินิก: ความตาย, กล้ามเนื้อหัวใจตายหัวใจหยุดเต้นช่วยชีวิต, รักษาในโรงพยาบาลสำหรับภาวะปอดเค้นไม่เสถียร, รักษาในโรงพยาบาลสำหรับโรคหัวใจล้มเหลว, หลอดเลือดสมองและการโจมตีขาดเลือดชั่วคราว
คณะกรรมการตรวจสอบข้อมูลและความปลอดภัย	คณะกรรมการตรวจสอบข้อมูลและความปลอดภัยที่เป็นอิสระจะให้คำแนะนำต่อ NHLBI และผู้นำการวิจัยในด้านความปลอดภัยและความคืบหน้าโดยรวมของการวิจัย
การพิจารณาทางสถิติ	ขนาดของกลุ่มตัวอย่างจากผู้เข้าร่วมวิจัยที่ถูกสุ่มประมาณ 8,000 รายจะให้อำนาจการทดสอบมากกว่า 90% ในการตรวจสอบการลดลง 15% ของอัตราส่วนเหตุการณ์หลักที่เป็นผลลัพธ์รวม ในผู้เข้าร่วมวิจัยที่ถูกสุ่มไปยังกลยุทธ์ INV เมื่อเทียบกับกลยุทธ์ CON





## สารบัญ

1. รายชื่อตัวย่อและคำจำกัดความ .....	13
2. ความเป็นมาและเหตุผล .....	17
3. สมมติฐาน .....	19
4. วัตถุประสงค์ของการวิจัย .....	20
5. การออกแบบการวิจัย .....	21
5.1 ลำดับการวิจัย .....	21
5.2 ประชากรวิจัย .....	23
5.3 เกณฑ์คัดเข้า/เกณฑ์คัดออก .....	23
5.3.1 เกณฑ์ก่อนที่จะได้รับความยินยอม .....	23
5.3.2 เกณฑ์หลังจากการลงทะเบียน (ให้ความยินยอม) และก่อนการสุ่ม .....	24
6. วิธีการวิจัย .....	25
6.1 คุณสมบัติในการวิจัยภาพภายใต้ภาวะที่ออกกำลังกาย .....	25
6.2 กระบวนการแสดงความยินยอม .....	25
6.3 ระบบเสียงตอบรับอัตโนมัติ (IVRS) และระบบตอบรับทางเว็บไซต์อัตโนมัติ (IXRS) .....	26
6.4 การยืนยันการขาดเลือดของห้องปฏิบัติการหลัก .....	26
6.5 โทโมกราฟีรังสีหลอดเลือดควบคุมด้วยคอมพิวเตอร์ (CCTA) .....	27
7. กลยุทธ์การจัดการ .....	28
7.1 กลยุทธ์การรักษาแบบอนุรักษ์ (CON) .....	28
7.2 กลยุทธ์แบบเปิดแผล (INV) .....	28
7.3 การรักษาด้วยการแพทย์ที่เหมาะสมที่สุด (OMT) .....	28
7.3.1 การจัดการอาการปวดคั้นในผู้เข้าร่วมวิจัยในกลุ่ม CON .....	29
7.3.2 การจัดการอาการปวดคั้นในผู้เข้าร่วมวิจัยในกลุ่ม CON .....	29
7.4 การรักษาด้วยการเปิดหลอดเลือดที่เหมาะสม (ORT) .....	29
7.4.1 เกณฑ์การเลือก PCI เทียบกับ CABG .....	29
7.4.2 แนวทางหัตถการของหลอดเลือดที่เหมาะสม .....	30
7.4.3 แนวทางสำหรับหัตถการการเปิดหลอดเลือดที่เหมาะสมที่สุด .....	30
7.5 การเพิ่มการยึดติดกับกลยุทธ์ CON .....	30
7.6 การสวนหัวใจในผู้เข้าร่วมวิจัยที่ถูกสุ่มไปยังกลยุทธ์ CON .....	31



8. เอกสารเสริม - บันทึกการคัดกรองและการสำรวจ.....	33
8.1 บันทึกการคัดกรอง.....	33
8.2 การสำรวจคัดกรอง.....	33
9. การประเมินการวิจัย.....	35
9.1 การทดสอบการตั้งครรภ์และครีอาตินิน .....	35
9.2 การทดสอบเลือดมาตฐาน .....	35
9.3 การประเมินจุดยุติ.....	35
9.4 ตัวอย่างทางชีวภาพที่ใช้เป็นตัวชี้วัดเลือดและวัสดุทางชีวภาพด้านจีโนม .....	35
9.5 การใช้ยาอย่างสม่ำเสมอ .....	36
9.6 การประเมินการดำเนินชีวิต.....	36
9.7 การประเมินคุณภาพชีวิต .....	36
9.8 การประเมินผลทางเศรษฐศาสตร์ .....	36
10. ตารางระยะเวลาของการประเมินผล .....	37
11. การตัดสินใจเหตุการณ์ทางคลินิก .....	47
12. ข้อพิจารณาในทางสถิติและแผนการวิเคราะห์ .....	48

12.1 การกำหนดขนาดตัวอย่างและอำนาจการทดสอบทางสถิติ .....	48
12.1.1 ข้อพิจารณาและสมมติฐาน .....	48
12.1.2 สรุปผลของอำนาจการทดสอบและความแม่นยำ.....	48
12.2 แผนวิเคราะห์ทางสถิติ .....	49
12.2.1 การวิเคราะห์จุดยุติหลัก .....	50
12.2.2 การวิเคราะห์จุดยุติรอง.....	50
12.2.3 แผนฉุกเฉินสำหรับเหตุการณ์จุดยุติหลักที่ไม่เพียงพอ.....	50
12.2.4 การวิเคราะห์คุณภาพชีวิต (QOL).....	51
12.2.5 การวิเคราะห์ทางเศรษฐศาสตร์สุขภาพ .....	52
12.2.6 การวิเคราะห์ระหว่างกาล.....	52
13. การจัดการข้อมูลและบันทึก .....	54
13.1 ระบบการจับภาพข้อมูลทางอิเล็กทรอนิกส์ (EDC) .....	54
13.2 การจัดการข้อมูลและคุณภาพ.....	54
13.3 การรักษาความลับของข้อมูลและการรักษาความปลอดภัย .....	54
13.4 การอบรม.....	54
13.5 การเก็บบันทึก .....	55
13.6 การจัดการข้อมูลทางเศรษฐกิจและคุณภาพชีวิต (EQOL).....	55
14. แผนตรวจสอบความปลอดภัย.....	56
14.1 ข้อมูลและคณะกรรมการตรวจสอบความปลอดภัย .....	56
14.2 ความเสี่ยงและผลประโยชน์ .....	56
14.3 วัตถุประสงค์และเหตุผลของการตรวจสอบความปลอดภัย .....	57
14.4 การรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์โดยผู้วิจัย .....	57
14.5 กิจกรรมที่จะถูกตรวจสอบ .....	58
15. ข้อพิจารณาด้านจริยธรรม.....	60
15.1 การปฏิบัติตามกฎระเบียบและจริยธรรม.....	60
15.2 กระบวนการแสดงความยินยอม .....	60
15.3 ความรับผิดชอบของผู้วิจัยและ IRB/IEC/REB .....	60
15.4 การแก้ไขระเบียบวิธีการวิจัย .....	60
15.5 การบอกเลิกจากการวิจัยก่อนกำหนด.....	61
16. องค์กรการวิจัย .....	62
17. การเข้าถึงข้อมูลและการแลกเปลี่ยน.....	63

18. นโยบายสิ่งพิมพ์: ภาพรวม .....	64
19. รายการเอกสารอ้างอิง .....	65

รายชื่อตัวย่อและคำจำกัดความ

ACC	วิทยาลัยโรคหัวใจสหรัฐอเมริกา
ACE-I	สารยับยั้งเอนไซม์แปลงแอนจิโอเทนซิน
ACS	กลุ่มอาการของโรคหลอดเลือดหัวใจเฉียบพลัน
AHA	สมาคมโรคหัวใจอเมริกา
AST	แอสพาร์เตต อะมิโนทรานสเฟอเรส
ALT	อะลานีน อะมิโนทรานสเฟอเรส
BARI 2D	การศึกษาการบายพาสเปิดหลอดเลือดแอนจิโอพลาสต์ - การทดลองเบอาหวาน 2
CABG	การบายพาสโดยปลูกถ่ายหลอดเลือดหัวใจ
CAD	โรคหลอดเลือดหัวใจ
Cath	การสวนหัวใจ
CCC	ศูนย์ประสานงานคลินิก
CCS	สมาคมโรคหัวใจแคนาดา
CCTA	โทโมกราฟีรังสีหลอดเลือดควบคุมด้วยคอมพิวเตอร์
CEC	คณะกรรมการพิจารณาตัดสินเหตุการณ์ทางคลินิก
CK-MB	ครีเอตินีน ไคเนส -MB
CL	ห้องปฏิบัติการหลัก
CMR	การสะท้อนทางแม่เหล็กของหัวใจ
CON	กลยุทธ์การจัดการรักษาแบบอนุรักษ์ (การจัดการเบื้องต้นกับ OMT อย่างเดียว, กับการสวนหัวใจและการเปิดหลอดเลือดที่สงวนไว้สำหรับอาการไม่ตอบสนองการรักษาหรือเหตุการณ์ขาดเลือดเฉียบพลัน)
COURAGE	ผลการรักษาที่ใช้ประโยชน์จากการวิจัยเพื่อทดลองและประเมินประเมินการเปิดหลอดเลือดและการใช้ยาเชิงรุก
CV	เกี่ยวกับหลอดเลือดหัวใจ
DASI	ดัชนีสถานะการเคลื่อนไหวของสูด

DNA	ดีเอ็นเอหรือกรดนิวคลีอิกที่ทำหน้าที่เก็บข้อมูลทางพันธุกรรมของสิ่งมีชีวิต
DSMB	คณะกรรมการตรวจสอบข้อมูลและความปลอดภัย
ECG	คลื่นไฟฟ้าหัวใจ
Echo	การตรวจหัวใจด้วยคลื่นเสียงสะท้อนความถี่สูง
eCRF	แบบฟอร์มรายงานกรณีทางอิเล็กทรอนิกส์
EDC	การจับภาพข้อมูลทางอิเล็กทรอนิกส์
EDTA	กรดเอทิลีนไดอะมีนเตตระอะเซติก
ERES	ลายมือชื่ออิเล็กทรอนิกส์
eGFR	อัตราการกรองที่กรวยไตโดยประมาณ
EQ-5D	การวัดสุขภาพตามที่นิยมและรายงานเอง พัฒนาโดยกลุ่ม EuroQol
EQOL	ทางเศรษฐกิจและคุณภาพชีวิต
EQOLCC	ศูนย์ประสานงาน EQOL
ESC	สมาคมหัวใจวิทยายุโรป
EU Directive	มติของสหภาพยุโรปเกี่ยวกับข้อมูลส่วนตัว
FFR	ค่าสำรองอัตราการไหล
HbA1c	เฮโมโกลบิน A <sub>1c</sub>
HDL	ไลโปโปรตีนความหนาแน่นสูง
HF	หัวใจล้มเหลว
HIPAA	กฎหมายการโอนและความรับผิดชอบด้านประกันสุขภาพ
ICC	ศูนย์ประสานงานภาพถ่ายการขาดเลือดเฉพาะที่
ICH	การประชุมระหว่างประเทศเกี่ยวกับความสอดคล้องกัน
IEC	คณะกรรมการจริยธรรมของสถาบัน
INV	กลยุทธ์การจัดการแบบเปิดแผล (การสวนหัวใจที่มีวัตถุประสงค์ที่จะใช้การเปิดหลอดเลือด บวกกับการรักษาทางการแพทย์ที่ดีที่สุด)

IRB	คณะกรรมการทบทวนประจำสถาบัน
ISCHEMIA	การวิจัยนานาชาติถึงการทดลองเปรียบเทียบประสิทธิผลทางสุขภาพของวิธีการทางการแพทย์และวิธีการแบบเปิดแผล
IVRS	ระบบเสียงโต้ตอบ
IVUS	อัลตราซาวด์หลอดเลือด
IXRS	ระบบเว็บไซต์ตอบสนอง
LM CAD	โรคหลอดเลือดหัวใจหลักด้านซ้าย
LOT-R	การทดสอบการปฐมนิเทศชีวิต - ปรับปรุงแล้ว
LVEF	ประสิทธิภาพการบีบตัวของหัวใจห้องล่างซ้าย
MI	กล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด
MOE	ขอบเขตของข้อผิดพลาด
MOO	คู่มือการดำเนินงาน
MPI	การถ่ายภาพการกระจายตัวของเลือดในหัวใจ
NHLBI	สถาบันหัวใจ ปอดและเลือดแห่งชาติ
NIH	สถาบันสุขภาพแห่งชาติ
NINDS	สถาบันแห่งชาติด้านความผิดปกติทางระบบประสาทและโรคหลอดเลือดสมอง
NYHA	สมาคมหัวใจนิวยอร์ก
OMT	การรักษาทางการแพทย์ที่เหมาะสม
ORT	การรักษาด้วยการเปิดหลอดเลือดที่ดีที่สุด
PACE	การประเมินที่ผู้ป่วยเป็นศูนย์กลางและการให้คำปรึกษาเพื่อการออกกำลังกายและโภชนาการ
PCI	หัตถการของหลอดเลือด
PET	โทโมกราฟฟี่ปล่อยโพซิตรอน
PHI	ข้อมูลด้านสุขภาพที่ได้รับการป้องกัน
PHQ-8	แบบสอบถามสุขภาพของผู้ป่วย -8

PI	หัวหน้าผู้วิจัย
PIPEDA	กฎหมายคุ้มครองข้อมูลส่วนบุคคลและเอกสารอิเล็กทรอนิกส์
PSS	มาตรวัดความเครียดที่รับรู้
REB	คณะกรรมการจริยธรรมการวิจัย
RNA	กรดรีโบนิวเคลอิก
SAC	ศูนย์การวิเคราะห์ทางสถิติ
SAQ	แบบสอบถามภาวะปวดเส้นซีแอตเติล
SDCC	ศูนย์ประสานงานข้อมูลและสถิติ
SIHD	โรคหัวใจขาดเลือดที่เสถียร
SPECT	โทโมกราฟฟี่ปล่อยโฟตอนเดี่ยวความคมชัดด้วยคอมพิวเตอร์
WHF	สหพันธ์โรคหัวใจโลก



## ความเป็นมาและเหตุผล

โรคหลอดเลือดหัวใจตีบ (CAD) เป็นสาเหตุการเสียชีวิตและความพิการทั่วโลก และเป็นผลกระทบต่อชาวอเมริกา 17.6 ล้านคน เกิดการเสียชีวิตประมาณ 450,000 คนในประเทศสหรัฐอเมริกาในแต่ละปี ผู้ป่วยทั่วโลก 7.2 ล้านคนเสียชีวิตที่เกิดจาก CAD ในแต่ละปี<sup>16</sup>

วิธีการแบบเปิดแผลเพื่อการประเมินผลและการรักษา CAD เป็นเรื่องปกติ แต่หลักฐานแสดงว่า

ผลของการจัดการด้วยวิธีการนี้ต่อการรักษาในระยะยาวต่อผู้ป่วยที่มีโรคหัวใจขาดเลือดที่เสถียร (SIHD) นั้นต่ำสมัย

ในการทดลองทางคลินิกแบบสุ่มดำเนินการ ในทศวรรษ 1970 การผ่าตัดเปิดหลอดเลือด (การบายพาส โดยปลูกถ่ายหลอดเลือดหัวใจ (CABG))

มีอัตราการรอดชีวิตที่ดีขึ้น เมื่อเทียบกับการรักษาทางการแพทย์ในคนไข้ SIHD<sup>17-20</sup> [ENREF 3](#)

ประโยชน์ที่เด่นชัดที่สุดอยู่ในคนไข้กลุ่มย่อยที่มีคุณสมบัติทางกายวิภาคที่ร่างกายมีความเสี่ยงสูง ความเกี่ยวข้องของการวิจัยเหล่านี้ที่มีต่อผู้ป่วยที่มี SIHD ในปัจจุบันยังไม่มีความชัดเจนเนื่องจากเหตุผลหลายประการ สิ่งสำคัญที่สุดคือ

การรักษาทางการแพทย์ที่มีประสิทธิภาพและพิสูจน์แล้วจากการทดลองเพิ่มเติมล่าสุดว่าลดเหตุการณ์ทางคลินิกนั้น ถูกนำมาใช้น้อยที่สุด ถ้ามีอยู่บ้าง

การรักษาเหล่านี้รวมถึง ยาแอสไพริน ยาออกฤทธิ์ปิดกั้นเบต้า ยาสเตติน ยาขับยั้งเอนไซม์แปลงแอนจิโอเทนซิน (ACE) และหัตถการด้านการใช้ชีวิต<sup>7</sup>

<sup>17</sup> [ENREF 7](#) [ENREF 7](#) [ENREF 7](#) [ENREF 7](#) [ENREF 7](#) [ENREF 7](#) [ENREF 7](#) [ENREF 7](#) [ENREF 7](#) [ENREF 7](#) โดยเฉพาะอย่างยิ่ง

การให้ยาสเตตินในอัตราสูง เป็นยาปรับเปลี่ยนโรคและพยากรณ์โรค นอกจากนี้ โดยลักษณะรวม อาจจะคาดหวังว่า

การรักษาเหล่านี้จะส่งผลที่ลดความเสี่ยงสัมพัทธ์ของเหตุการณ์ทางคลินิกถึง ~ 50%<sup>9, 18-20</sup> [ENREF 9](#) ดังนั้น ความเกี่ยวข้องอย่างต่อเนื่องของผลการวิจัยจาก

CABG ที่เทียบกับการทดลองทางการแพทย์ที่ดำเนินการในยุคก่อนหน้านี้เป็นตัวคาดคะเนที่ดีที่สุด

ในยุคร่วมสมัย การเปิดหลอดเลือดร่วมกับการรักษาทางการแพทย์ได้รับการวิจัยในกลุ่มประชากรคนไข้จำนวนมาก เมื่อเทียบกับ

การรักษาทางการแพทย์เพียงอย่างเดียว การทดลองศัลยกรรมบายพาสสำหรับหัวใจล้มเหลวที่ขาดเลือด (STICH) ได้มีการประเมินทุกสาเหตุการเสียชีวิตจาก

CABG เมื่อเทียบกับ การรักษาทางการแพทย์เพียงอย่างเดียวในหมู่คนไข้หัวใจล้มเหลว ที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเสียชีวิต: ผู้ที่มีอาการหัวใจล้มเหลวรุนแรง,

ประสิทธิภาพการบีบตัวของหัวใจห้องล่างซ้าย  $\leq 35\%$  และ โรคหลอดเลือดหัวใจ ผู้ป่วยเหล่านี้จะถูกคัดออกจากการทดลอง ISCHEMIA STICH

รายงานว่าไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญต่อทุกสาเหตุของการเสียชีวิต (จุดยุติหลัก) ระหว่างสองกลยุทธ์ที่ใช้รักษา ( $p = 0.12$ ); CABG

ลดผลลัพธ์รวมของ CV ที่เสียชีวิตและการเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล<sup>21</sup> ใน กลุ่มวิจัยย่อย STICH

ความอยู่รอดของกล้ามเนื้อหัวใจไม่ได้ขยับถึงผู้ป่วยที่มีผลการรักษาที่แตกต่างกันจาก CABG เมื่อเทียบกับการรักษาด้วยการแพทย์เพียงอย่างเดียว<sup>22</sup>

การทดลองในผลการรักษาที่ใช้ประโยชน์จากการวิจัยเพื่อประเมินการเปิดหลอดเลือดและการใช้ยาเชิงรุก (COURAGE)<sup>23</sup>

และการศึกษาการบายพาสเปิดหลอดเลือดแอนจิโอพลาสติก - การทดลองเบฮาวาน 2 (BARI 2D)<sup>24</sup> แสดงให้เห็นว่า ในผู้ป่วยที่มี SIHD โดยเฉพาะไม่มี LV

ที่ผิดปกติอย่างรุนแรงนั้น การจัดการเปิดหลอดเลือดควบกับการรักษาด้วยการแพทย์ที่ดีที่สุด (OMT) ไม่ได้ลดความเสี่ยงของการเสียชีวิตหรือ MI เมื่อเทียบกับ

OMT เพียงอย่างเดียว สิ่งที่สำคัญคือ ในการทดลองทั้งสองแบบนี้ ผู้ป่วยถูกสุ่มหลังจากที่สวนหัวใจ

การสวนหัวใจคือการทดสอบเชิงวินิจฉัยแบบเปิดแผลที่มักจะกระตุ้นการรักษาที่เกี่ยวข้องกับการเปิดหลอดเลือด<sup>25</sup>

ปรากฏการณ์นี้ประกอบกับทัศนคติบางส่วนร่วมกันระหว่างผู้ป่วยและแพทย์ว่า ขดลวดคาบต้องถูก "ยึดไว้" และวิธีการเปิดหลอดเลือดจะยึดชีวิตของตนเอง

และ/หรือป้องกันไม่ให้เกิด MI ไม่เพียงแต่บรรเทาอาการปวดแสบ<sup>26-28</sup> [ENREF 26](#) ดังนั้น

การตัดสินใจที่จะดำเนินการด้วยการเปิดหลอดเลือดมักจะมีแนวโน้มจากความเป็นไปได้ทางกายวิภาคมากกว่าหลักฐานว่า

การเปิดหลอดเลือดมีประโยชน์ทางคลินิกมากกว่า<sup>26, 28</sup> [ENREF 26](#) สมมติฐานโดยธรรมชาติของวิธีการนี้คือ

การเปิดหลอดเลือดที่ตีบซึ่งจำกัดการไหลของเลือดจะป้องกันหรือลดเหตุการณ์ทางคลินิก สมมติฐานนี้จะไม่มีมารับประกัน

ขึ้นอยู่กับผลของการทดลองแบบสุ่มที่ทันสมัย

ภาวะขาดเลือดปานกลางถึงรุนแรงเป็นเครื่องหมายของความเสียหายของเหตุการณ์ของโรคหัวใจและหลอดเลือดที่เพิ่มขึ้น<sup>29</sup> ยังไม่มีความชัดเจนว่า

การเพิ่มความเสี่ยงที่เกี่ยวข้องกับการขาดเลือดในระดับที่มากขึ้นนั้น เกี่ยวข้องกับผลกระทบจากการขาดเลือด การรบกวนของขดลวดคาบที่แข็งแรง

ที่ก่อให้เกิดการขาดเลือด หรือการขาดเลือดรุนแรงมากขึ้นเป็นเพียงเครื่องหมายของโรคหลอดเลือดแดงและหลอดเลือดแดงแข็งตัวที่แผ่ขยายมากขึ้น และคราบที่มีความเสี่ยงต่อการแตกมากขึ้น คราบที่มีความเสี่ยงต่อการแตกไม่จำกัดการไหลด้วยตัวเอง มักเป็นตำแหน่งที่เกิดคราบแตกหัก

เกิดล้มเลือดและเป็นสาเหตุของ MI มากกว่าหลอดเลือดที่แข็งแรง<sup>30-33</sup> [ENREF 30](#) [ENREF 30](#)

แต่คราบแต่ละแผ่นที่มีหลอดเลือดที่แข็งแรงมีแนวโน้มที่จะอุดตันกว่าคราบที่มีหลอดเลือดที่แข็งแรงน้อยกว่า<sup>34</sup>

ผลการรักษาแบบต่อเรียงเชิงวินิจฉัยเป็นความท้าทายเพื่อการแปลผลในวงกว้างของ COURAGE และ BARI 2D ที่มีผลสู่การปฏิบัติ

ในการทดลองทั้งสอง การสุ่มผู้ป่วยหลังจากมองเห็นด้านกายวิภาคของหลอดเลือดหัวใจทำให้เกิดความกังวลว่า

ผู้ป่วยจำนวนมากที่มีรอยโรคที่รุนแรงที่สุดและรักษาได้ อาจไม่ได้รับการวินิจฉัย ในทางตรงกันข้าม มีการเปิดหลอดเลือดเพื่อป้องกัน เมื่อยังใช้การสวนหัวใจ ทำให้คัดออกกลุ่มที่มีความเสี่ยงสูงจากการวิจัยที่เข้มงวดและมีการคาดคะเน แม้ว่าการพบว่า

การเปิดหลอดเลือดทันทีในคนไข้ที่มีภาวะเสถียร ไม่ได้ป้องกันการเสียชีวิตเสียชีวิตหรือ MI แต่แสดงว่าการสวนหัวใจอาจไม่จำเป็นในการวิจัยของผู้ป่วย ข้อสรุปนี้ไม่ถูกต้องเนื่องจากการออกแบบระเบียบวิธีการวิจัยของการทดลองที่สำคัญทั้งสองชุด

ข้อมูลเชิงสังเกตพบว่า การเปิดหลอดเลือดมีความสัมพันธ์กับโอกาสของการเสียชีวิตที่ต่ำกว่าและ MI

ในผู้ป่วยที่ขาดเลือดอย่างน้อยในการขาดเลือดระดับปานกลาง จากการถ่ายภาพการกระจายตัวของเลือดในหัวใจ (MPI)<sup>35-37</sup> [ENREF 35](#)

แต่แนวคิดนี้ไม่เคยมีการทดสอบอย่างเต็มที่ในการทดลองทางคลินิกแบบสุ่มและคาดคะเน ผู้ป่วยจากกลุ่มย่อยเวชศาสตร์นิวเคลียร์ขนาดเล็ก (n = 314)

ที่ถูกสแกนการกระจายของเลือดในภาวะที่ออกกำลังภายในช่วงเริ่มวิจัยและติดตามที่ 6-18 เดือนในการวิจัย COURAGE พบว่า ผู้ป่วย 105

รายมีการขาดเลือดในระดับปานกลางอย่างน้อยในช่วงเริ่มวิจัย ตามที่วัดโดย MPI ในห้องปฏิบัติการหลัก ในกลุ่มนี้ ผู้ป่วย 105

รายมีการขาดเลือดที่ลดลงอย่างมีนัยสำคัญมากขึ้นโดยเกี่ยวข้องกับ PCI และ OMT เมื่อเทียบกับ OMT อย่างเดียวใน MPI ในระยะติดตาม<sup>38</sup> สำหรับกลุ่ม PCI และกลุ่ม OMT รวมกัน อัตราการเสียชีวิตหรือ MI ในเวลา 3.6 ปีคือ 16% สำหรับผู้มีประสบการณ์ผลการขาดเลือด เมื่อเทียบกับ 34%

สำหรับผู้ที่ไม่มีผลการขาดเลือดอย่างมีนัยสำคัญจาก MPI ในระยะติดตาม ผลลัพธ์เหล่านี้สนับสนุนสมมติฐานที่ว่า

มักจะพบประโยชน์ของกลยุทธ์แบบเปิดแผลในผู้ป่วย SIHD ส่วนใหญ่ในผู้ป่วยที่มีการขาดเลือดในระดับปานกลางเป็นอย่างน้อย ในทางตรงกันข้าม

การวิเคราะห์ COURAGE ที่ใหม่กว่าแต่ไม่ได้เผยแพร่แสดงผลจากการรักษาในผู้ป่วย 189

รายที่ขาดเลือดในระดับปานกลางเป็นอย่างน้อยในช่วงเริ่มวิจัยที่วัด MPI ในห้องปฏิบัติการหลัก โดยไม่คำนึงถึงการค้นคว้าจากการวิจัยติดตาม

พบว่าไม่มีการลดลงของการเสียชีวิต/MI (PCI และ OMT เทียบกับ OMT 24% เทียบกับ 21% ตามลำดับ อัตราอันตราย [HR] ที่ช่วงความเชื่อมั่น 1.19, 95% [CI] 0.65-2.18) การขาดประโยชน์ของ PCI ยังได้แสดงให้เห็นถึงการวิจัยกลุ่มผู้ป่วยขนาดใหญ่ 468 ราย ที่ขาดเลือดซึ่งกำหนดโดยสถาบันวิจัยว่า

อยู่ในการขาดเลือดระดับปานกลางหรือรุนแรงในช่วงเริ่มวิจัย

ข้อมูลจากรายงาน 9 ฉบับ ที่มีผู้ป่วย 5833 รายแสดงว่า ผู้ป่วยเพียง 35% ถึง 65% มีการขาดเลือดปานกลางหรือรุนแรงตาม MPI ถูกเลือกใช้

การสวนหัวใจสะท้อนให้เห็นถึงความแน่นอนในวงการแพทย์<sup>39</sup>

<sup>47</sup> [ENREF 39](#) [ENREF 39](#) [ENREF 39](#) [ENREF 39](#) [ENREF 39](#) [ENREF 39](#) [ENREF 39](#) [ENREF 39](#) [ENREF 39](#) ปัจจุบันนี้ ไม่เป็นที่รู้จักว่า

อัตราการใช้งานของการสวนหัวใจและการเปิดหลอดเลือดมีความเหมาะสมสำหรับการจัดการผู้ป่วยอย่างเหมาะสมหรือไม่ ผลของ COURAGE และ

BARI 2D มีคุณค่าให้แพทย์ดูแลผู้ป่วยที่มี SIHD เป็นอย่างไร อย่างไรก็ตาม การทดลองทางคลินิกเพื่อตรวจสอบการจัดการที่เหมาะสมสำหรับผู้ป่วย

SIHD ที่มีความเสี่ยงที่สูงที่สม่ำเสมออาจไม่ได้รับการดำเนินการก่อนที่จะได้รับผลจาก COURAGE และ BARI 2D

การขาดเลือดปานกลางหรือรุนแรงเป็นค้ำประกันสำหรับการเพิ่มความถี่ของการเสียชีวิต

แต่ยังไม่มีการออกแบบที่ดีในการทดลองทางคลินิกต่อผู้ป่วยที่มีระดับของการขาดเลือดว่า กลยุทธ์แบบเปิดแผลช่วยเพิ่มผลการรักษาและคุณภาพชีวิตหรือไม่

ในขณะที่มีประโยชน์ทางคลินิกที่อาจเกิดขึ้นจากการเปิดหลอดเลือด การเสถียรค่าใช้จ่ายอย่างสูงต่อกลยุทธ์แบบเปิดแผลอื่นๆ เป็นปัญหาที่สำคัญอย่างยิ่งที่ต้องแก้ไข

ผลของ ISCHEMIA จะมีความหมายลึกซึ้งสำหรับแนวทางนโยบายสุขภาพและการปฏิบัติทางคลินิก

## สมมติฐาน

---

วิธีการแบบเปิดแผล (INV) ปกป้องจากการสวนหัวใจตั้งแต่ระยะต้น ด้วยความตั้งใจในการมีเลือดมาเลี้ยงใหม่ที่ดีที่สุด นอกเหนือไปจาก OMT จะช่วยลดอุบัติการณ์ของการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจที่ไม่พึงประสงค์ที่สำคัญเฉลี่ยได้มากกว่าประมาณ 4 ปี ในผู้ที่มี SIHD และที่ขาดเลือดอย่างน้อยในระดับปานกลาง เมื่อเทียบกับการเริ่มต้นด้วยการรักษาแบบอนุรักษ์ (CON) ด้วย OMT เพียงอย่างเดียว โดยสวนการสวนหัวใจไว้สำหรับอาการปวดเส้นแบบไม่ตอบสนองการรักษา อาการของโรคหลอดเลือดหัวใจเฉียบพลัน โรคหัวใจล้มเหลวเฉียบพลัน โรคหัวใจขาดเลือด หรือหัวใจหยุดเต้นที่ไม่เสียชีวิต

## วัตถุประสงค์ของการวิจัย

---

### จุดประสงค์หลัก

จุดมุ่งหมายหลักของการทดลอง **ISCHEMIA** คือการกำหนดกลยุทธ์การเปิดแผลของการสวนหัวใจแบบปกติตั้งแต่ต้นตามด้วยการมีเลือดมาเลี้ยงใหม่ที่ดีที่สุด นอกเหนือจาก **OMT** จะลดจุดยุติหลักที่เป็นผลลัพธ์รวมของการเสียชีวิตด้วยโรคหัวใจและหลอดเลือดหรือกล้ามเนื้อหัวใจตายที่ไม่เสียชีวิตในผู้ที่มี **SIHD** และอย่างน้อยขนาดเลือดในระดับปานกลาง มากกว่าค่าเฉลี่ยที่ติดตามผลอยู่ประมาณ 4 ปี เมื่อเทียบกับกลยุทธ์การรักษาแบบอนุรักษ์ที่เริ่มต้นของ **OMT** อย่างเดียว กับการเปิดหลอดเลือดสำหรับอาการปวดแสบที่ตอบสนองการรักษาอาการของโรคหลอดเลือดหัวใจเฉียบพลัน โรคหัวใจล้มเหลวเฉียบพลัน โรคขาดเลือดหรือภาวะหัวใจหยุดเต้นที่ช่วยชีวิตไว้ได้

### เป้าหมายรอง

เป้าหมายรองเป็นการเปรียบเทียบผลการรักษาและผลทางเศรษฐกิจในผู้เข้าร่วมวิจัยที่ถูกสุ่มไปยังกลยุทธ์ **INV** หรือ **CON**:

- การควบคุมภาวะปวดแสบที่ประเมินตามแบบสอบถามภาวะปวดแสบซีแอตเดล (**SAQ**) คือระดับความถี่ของภาวะปวดแสบ
- คุณภาพของชีวิตเฉพาะโรค ที่ประเมินไปตามคุณภาพชีวิต **SAQ**
- มีผลลัพธ์รวมของการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือด กล้ามเนื้อหัวใจตายโดยไม่เสียชีวิต หรือโรคหลอดเลือดสมอง
- มีผลลัพธ์รวมของการเสียชีวิตด้วยโรคหัวใจและหลอดเลือด, กล้ามเนื้อหัวใจตายที่ไม่เสียชีวิต หัวใจหยุดเต้นที่ไม่เสียชีวิต หรือการเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลสำหรับอาการปวดแสบที่ไม่เสถียรหรือหัวใจล้มเหลว
- การเสียชีวิตจากทุกสาเหตุ
- การเสียชีวิตจากโรคหลอดเลือดหัวใจ
- **MI** ที่ไม่เสียชีวิต
- หัวใจหยุดเต้นที่ไม่เสียชีวิต
- การรักษาในโรงพยาบาลเนื่องจากภาวะปวดแสบที่ไม่เสถียร
- การรักษาในโรงพยาบาลเนื่องจากโรคหัวใจล้มเหลว
- โรคหลอดเลือดสมอง
- ผลลัพธ์รวมของการเสียชีวิตด้วยโรคหลอดเลือดหัวใจ กล้ามเนื้อหัวใจตายแต่ไม่เสียชีวิต โรคหลอดเลือดสมอง หัวใจหยุดเต้นที่ไม่เสียชีวิต การเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลสำหรับภาวะปวดแสบที่ไม่เสถียรหรือหัวใจล้มเหลว
- การใช้ทรัพยากรด้านสุขภาพ ค่าใช้จ่าย และอัตราส่วนค่าใช้จ่ายต่อประสิทธิผล

## การออกแบบการวิจัย

การทดลอง ISCHEMIA เป็นการวิจัยนานาชาติ ใช้การสุ่ม หาประสิทธิภาพผลเชิงเปรียบเทียบ ผู้เข้าร่วมวิจัยประมาณ 8,000 รายจากสถาบันวิจัยประมาณ 500 แห่งทั่วโลกที่มี SIHD และที่ขาดเลือดอย่างน้อยในระดับปานกลางในถ่ายภาพในภาวะที่ออกกำลังกายจะถูกสุ่มในอัตรา 1:1 ไปยังกลยุทธ์ INV หรือ CON

### ลำดับการวิจัย

ดูรูปที่ 1 เพื่อหารายละเอียด ผู้ป่วยจะได้รับการคัดเลือกหลังจากการทดสอบภาวะที่ออกกำลังกายที่แสดงทางคลินิก แต่ก่อนที่จะใส่สายสวน

ผู้ป่วยที่มีการขาดเลือดในระดับปานกลางอย่างน้อยในการถ่ายภาพในภาวะที่ออกกำลังกาย (ดูตอนที่ 6.1)

จะถูกระบุและคัดกรองสำหรับเกณฑ์คัดเข้า/คัดออกทางคลินิก (ดูตอนที่ 5.3) ผู้ป่วยที่ตรงกับเกณฑ์ทางคลินิกและคุณสมบัติการขาดเลือด

(แปลความโดยสถาบันวิจัย) และมีความสนใจในการเข้าร่วมในการทดลองจะได้รับการลงทะเบียน

โดยการลงนามแสดงความยินยอมและรับหมายเลขการวิจัยผ่านทางระบบเสียงได้ตอบ (IVRS) หรือระบบเว็บไซต์ตอบสนอง (IXRS) (ดูตอนที่ 6.3)

ภาพการทดสอบในภาวะที่ออกกำลังกายของผู้เข้าร่วมวิจัยลงทะเบียนทั้งหมดจะถูกโอนไปที่ห้องปฏิบัติการถ่ายภาพหลักด้วยวิธีการทางอิเล็กทรอนิกส์ (ดูรูปที่ 1)

ผู้เข้าร่วมวิจัยทั้งหมดที่มี  $eGFR \geq 60$  ml/min จะได้ทำ CCTA แบบปกปิด ภาพ CCTA จะถูกโอนไปยังห้องปฏิบัติการหลัก CCTA

ด้วยระบบอิเล็กทรอนิกส์ เพื่อการตีความ CCTA จะได้รับการตีความโดยห้องปฏิบัติการหลัก CCTA และไม่ได้ตีความที่สถาบันวิจัย ผู้เข้าร่วมวิจัย

แพทย์ของผู้เข้าร่วมวิจัยและสถาบันวิจัยจะไม่ได้เข้าถึงผลของ CCTA เว้นแต่ห้องปฏิบัติการหลักจะกำหนดผลการวิจัย โดยเปิดเผย: 1)

การอุดตันของหลอดเลือดใหญ่ที่เหลืออยู่ที่ไม่ได้ป้องกัน (กำหนดเป็น  $\geq 50\%$  และไม่ได้บายพาสมาก่อนหน้านี้); 2) ไม่มีแผลอุดตัน ( $\geq 50\%$ )

ในหลอดเลือดหัวใจที่สำคัญใดๆ; หรือ 3) ผลการวิจัยอื่นๆ ที่มีความสำคัญทางคลินิก เช่นหลอดเลือดแดงใหญ่โป่งพอง หรือเนื้องอกที่น่าสงสัย ในกรณีใดๆ

ที่พบผลทั้งสามประการ ผู้เข้าร่วมวิจัยจะไม่มีสิทธิ์ที่จะร่วมในการวิจัย และผลเหล่านี้จะถูกสื่อสารไปยังสถาบันวิจัย ภาพจะถูกส่งให้บริการแก่สถาบันวิจัย

เพื่อการใช้งานทางคลินิก จากนั้น ผู้เข้าร่วมวิจัยทั้งหมดที่ตรงตามเกณฑ์ CCTA (ดูตอนที่ 6.5) จะถูกสุ่มไปยังกลยุทธ์ INV หรือ CON ผ่านระบบ

### IVRS/ระบบ IXRS

ผู้เข้าร่วมวิจัยที่มี  $eGFR$  ระดับ 30-59 ml/min จะไม่ผ่านกระบวนการ CCTA เนื่องจากมีความเสี่ยงเพิ่มขึ้นของโรคไตเนื่องจากกัมมันตรังสี ตามความเห็นของแพทย์ของผู้เข้าร่วมวิจัย ผู้เข้าร่วมวิจัยที่มี  $eGFR$  ระดับ 30-59 ml/min

ไม่น่าจะมีการอุดตันของหลอดเลือดใหญ่ที่เหลืออยู่ที่ไม่ได้ป้องกันไว้และจะผ่านไปดำเนินการโดยตรงด้วยการสุ่ม (ผู้ป่วยที่มี  $eGFR < 30$  ml/min

ไม่มีคุณสมบัติในการทดลอง) ผู้ป่วยที่มี  $eGFR$  ระดับ 30-59 ml/min จะไม่ได้รับการลงทะเบียนในการวิจัย

ถ้าแพทย์ของผู้ป่วยสงสัยการอุดตันของหลอดเลือดใหญ่ที่เหลืออยู่ ตามพื้นฐานของการไหลเวียนโลหิตภายใต้ภาวะที่ออกกำลังกาย คลื่นไฟฟ้าหัวใจ

และผลการถ่ายภาพ

ผู้เข้าร่วมวิจัยที่มุ่งมั่นที่จะได้รับการสุ่มควรจะถูกสุ่มอยู่ภายในเป้าหมาย 15 วันนับจากวันที่ได้รับความยินยอม และผู้เข้าร่วมวิจัยที่สุ่มเข้าในกลยุทธ์ INV

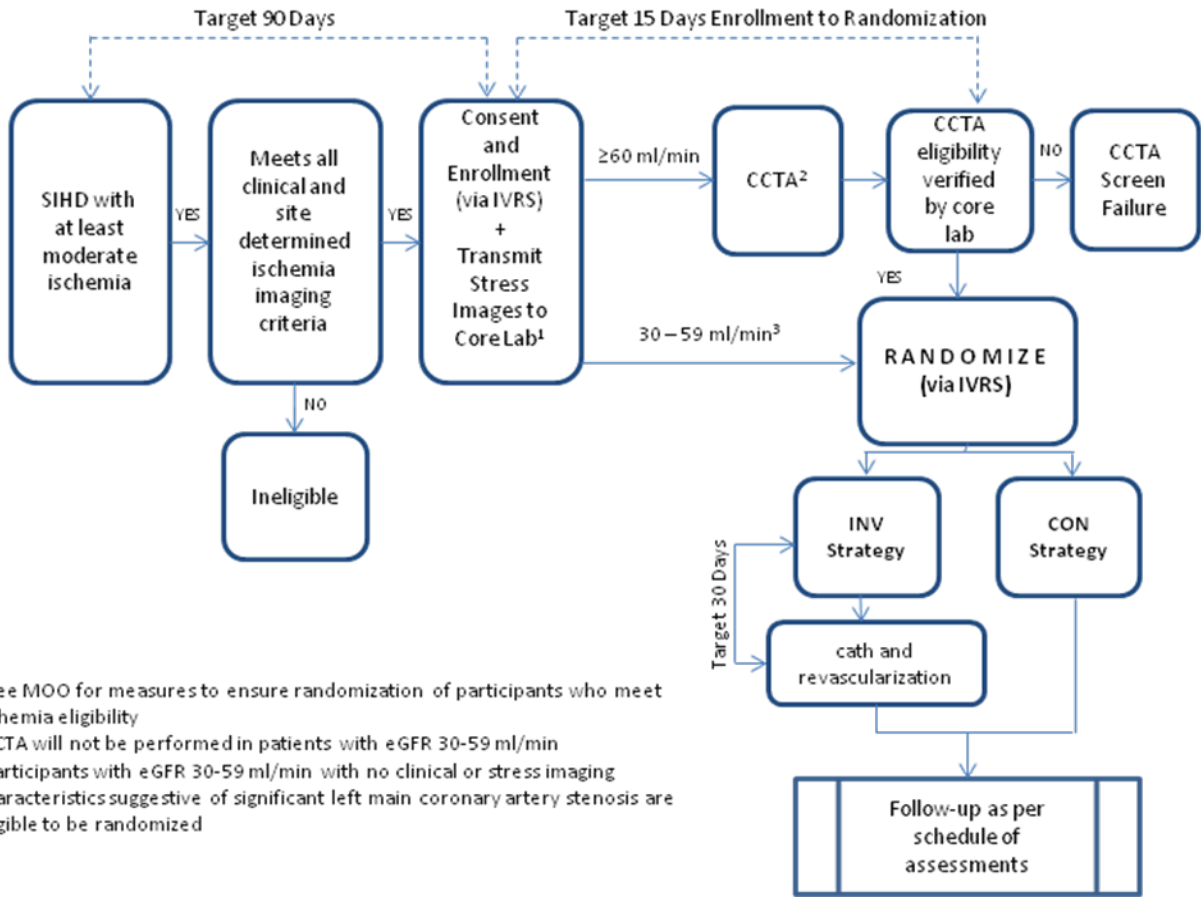
ควรได้รับการสวนหัวใจภายในเป้าหมาย 30 วันหลังการสุ่ม ด้วยการรักษาด้วยการเปิดหลอดเลือดที่เหมาะสม (ORT) โดยเร็วหลังจากนั้น ตามความเหมาะสม

ผู้เข้าร่วมวิจัยจะได้รับการลงทะเบียนมากกว่าประมาณ 4 ปี ผู้เข้าร่วมวิจัยที่ถูกสุ่มจะได้รับการติดตามเฉลี่ยประมาณ 4 ปี

ระยะเวลาการติดตามขั้นต่ำสำหรับผู้เข้าร่วมวิจัยที่ถูกสุ่มจะอยู่ที่ประมาณ 18-24 เดือน หลังจากการสุ่มจากผู้เข้าร่วมวิจัยในรอบสุดท้าย

โปรดดูตารางเวลาของการประเมินไว้ใน [ตอนที่ 10](#)

รูปที่ 1 ลำดับการวิจัย



## ประชากรวิจัย

ผู้ป่วยที่มี SIHD และอย่างน้อยขนาดเลือดในระดับปานกลางเมื่อถ่ายภาพภายใต้ภาวะที่ออกกำลังกาย SIHD ตรงกันกับโรคหลอดเลือดหัวใจที่ไม่เปลี่ยนแปลง และหมายถึงผู้ป่วยที่มีโรคหลอดเลือดหัวใจที่มีความเสถียรทางคลินิก (กล่าวคือผู้ที่ไม่ได้อยู่ในระยะที่ไม่แน่นอน เช่น โรคหัวใจเฉียบพลัน)

## เกณฑ์คัดเข้า/เกณฑ์คัดออก

การคัดกรองสำหรับเกณฑ์คัดเข้า/เกณฑ์คัดออกจะได้รับการดำเนินการในสองวิธีการ ขั้นแรก

ใช้เกณฑ์ทางคลินิกและเกณฑ์การขาดเลือดที่สถาบันวิจัยท้องถิ่นในการขอรับความยินยอม; และครั้งที่สอง หลังจากที่ได้รับการแสดงความยินยอม แต่ก่อนที่จะสุ่มเกณฑ์สำหรับการมีสิทธิ์ต่อ CCTA จะได้รับการประเมิน ห้องปฏิบัติการหลักที่ถ่ายภาพภายใต้ภาวะที่ออกกำลังกายจะทำงานร่วมกับสถาบันวิจัยเพื่อให้แน่ใจว่าทำการสุ่มจากผู้ที่มีการขาดเลือดในระดับปานกลางเป็นอย่างน้อย

## เกณฑ์ก่อนที่จะได้รับความยินยอม

ผู้ป่วยจะได้รับการคัดเลือกตามเกณฑ์คัดเข้าและเกณฑ์การคัดออกดังต่อไปนี้:

### เกณฑ์คัดเข้า (ก่อนให้ความยินยอม)

1. อย่างน้อย ขนาดเลือดในระดับปานกลาง ในแบบทดสอบที่มีคุณสมบัติการถ่ายภาพภายใต้ภาวะที่ออกกำลังกาย ([ดูตารางที่ 1](#))
2. ผู้เข้าร่วมวิจัยยินดีที่จะให้ความยินยอม
3. อายุ  $\geq$  21 ปี

### เกณฑ์การคัดออก (ก่อนให้ความยินยอม)

1. ค่า LVEF  $<$  35%
2. มีประวัติของการอุดตันของหลอดเลือดใหญ่ที่หลอดเลือดที่ไม่ได้ป้องกัน  $>$  50% ก่อนทำโทโมกราฟีหลอดเลือดควบคุมด้วยคอมพิวเตอร์ (CCTA) หรือก่อนการสวนหัวใจ (ถ้ามี)
3. การพบ "CAD ไม่อุดตัน" (ตีบ  $<$  50% ในหลอดเลือดรอบหัวใจด้านนอกทั้งหมดที่สำคัญ) ก่อน CCTA ก่อนหรือก่อนสวนหัวใจ ที่ดำเนินการภายใน 12 เดือน
4. ลักษณะทางกายวิภาคของหลอดเลือดหัวใจที่รู้กันก่อนว่าไม่เหมาะสมสำหรับทั้ง PCI หรือ CABG
5. ระดับที่ขมรับไม่ได้ของภาวะปวดเส้น แม้จะมีการรักษาด้วยการแพทย์ในระดับสูงสุด
6. ผิดหวังมากกับการจัดการทางการแพทย์ต่อภาวะปวดเส้น
7. ประวัติของการไม่ปฏิบัติตามการรักษาทางการแพทย์
8. กลุ่มอาการของโรคหลอดเลือดหัวใจเฉียบพลันภายใน 2 เดือนก่อนหน้า
9. PCI หรือ CABG ภายใน 12 เดือนก่อนหน้า
10. โรคหลอดเลือดสมองภายใน 6 เดือนหรือภาวะเลือดออกในสมองในเวลาใดๆ

11. มีประวัติของภาวะหัวใจห้องล่างเต้นเร็วผิดปกติที่ต้องใช้การรักษาสำหรับการระงับ หรือภาวะหัวใจห้องล่างเต้นเร็วผิดปกติที่อาการต่อเนื่อง
12. หัวใจล้มเหลว NYHA ระดับ III-IV ที่เข้าหรือกำลังรักษาในโรงพยาบาลต่อการกำเริบของโรคหัวใจล้มเหลวเรื้อรังที่อยู่ในระยะ 6 เดือนก่อนหน้า
13. โรคกล้ามเนื้อหัวใจชนิดที่มีกล้ามเนื้อหัวใจหนาโดยไม่ทราบสาเหตุหรือพองที่ปลอดภัยการขาดเลือด
14. สิ้นสุดวิธีการเกี่ยวกับการฟอกไตด้วยโรคไต หรืออัตราอัตราการกรองที่กรวยไตโดยประมาณ (eGFR) < 30 ml/min
15. โรคเส้นหัวใจรั่วรุนแรงหรือโรคเส้นหัวใจรั่วที่มีแนวโน้มที่จะต้องผ่าตัดภายใน 5 ปี
16. โรคภูมิแพ้กัมมันตรังสีต่อไตที่ไม่สามารถรักษาอย่างเพียงพอหรืออาการแพ้ของไตมาก่อนต่อกัมมันตรังสีเพื่อถ่ายภาพ
17. มีการผ่าตัดใหญ่ที่วางแผน ทำให้หยุดชะงักการรักษาด้วยยาต้านเกล็ดเลือด 2 ชนิดควบคู่กัน
18. อายุคาดหวังที่เหลือน้อยกว่า 5 ปี เนื่องจากโรครวมที่ไม่ใช่โรคหลอดเลือดหัวใจ
19. มีการตั้งครรภ์ (ที่รู้ว่าจะตั้งครรภ์) ที่ได้รับการยืนยันก่อน CCTA และ/หรือการสุ่ม ถ้ามี)
20. ผู้ป่วยที่มี eGFR ในระดับ 30-59 ml/min และมีโอกาสที่จะการอุดตันของหลอดเลือดใหญ่ที่เหลือน้อยที่ไม่ได้ป้องกัน ตามการตัดสินใจของแพทย์
21. ลงทะเบียนในการทดลองอื่นที่เกี่ยวข้องกับการใช้ยาหรืออุปกรณ์โรคหัวใจที่ไม่ได้รับการอนุมัติ
22. การไร้ความสามารถที่จะปฏิบัติตามให้สอดคล้องกับระเบียบวิธีการวิจัย
23. เกินขีดจำกัดน้ำหนักหรือขนาดสำหรับ CCTA หรือสวนหัวใจของสถาบันวิจัย

#### เกณฑ์หลังจากการลงทะเบียน (ให้ความยินยอม) และก่อนการสุ่ม

ผู้เข้าร่วมวิจัยที่ให้ความยินยอมและมีคุณสมบัติทางคลินิกจะถูกลงทะเบียนผ่านทางระบบ IVRS/ระบบ IXRS

ผู้เข้าร่วมวิจัยจะถูกถือว่าลงทะเบียนและจะได้รับการวัดการขาดเลือดโดยการถ่ายภาพภายใต้ภาวะที่ออกกำลังภายในห้องปฏิบัติการหลักและ CCTA แบบปกปิด (ถ้า eGFR  $\geq$  60 ml/min) ผู้เข้าร่วมวิจัยที่ตรงตามเกณฑ์การคัดออกดังต่อไปนี้จะไม่ถูกสุ่ม

#### เกณฑ์การคัดออก (หลังจากให้ความยินยอมและก่อนที่จะสุ่ม)

1. ตั้งครรภ์ (การทดสอบการตั้งครรภ์ให้ผลลบก่อน CCTA ที่จำเป็นสำหรับหญิงในวัยก่อนหมดประจำเดือน)
2. มีการอุดตันของหลอดเลือดใหญ่ที่เหลือน้อย  $\geq$  50% (ไม่มีการป้องกัน) ที่ CCTA
3. พบ "โรคหลอดเลือดหัวใจตีบไม่อุดตัน" (ตีบ < 50%) ในหลอดเลือดสำคัญนอกหัวใจทั้งหมดเมื่อ CCTA
4. พบเหตุการณ์อื่นๆ ด้าน CCTA ที่มีความสำคัญทางคลินิก (เช่น มวลปอดที่น่าสงสัยสำหรับมะเร็ง; ดู MOO เพื่อหารายละเอียด)
5. มีการพัฒนาภายในเข้าสู่เกณฑ์การคัดออก หรือเหตุการณ์ของจุดยุติหลักหรือจุดยุติรอง



## วิธีการวิจัย

### คุณสมบัติในการวิจัยภาพภายใต้ภาวะที่ออกกำลังกาย

การถ่ายภาพรังสีภายใต้การทดสอบในภาวะที่ออกกำลังกายต่อไปนี้จะได้รับอนุญาตสำหรับเกณฑ์การคัดเลือกเข้าใช้การออกกำลังกายหรือความเครียดทางเภสัชวิทยา:

- การถ่ายภาพเวชศาสตร์นิวเคลียร์การกระจายตัวของเลือดในหัวใจ (โทโมกราฟีปล่อยโพตอนเดี่ยวควบคุมด้วยคอมพิวเตอร์ [SPECT] หรือโทโมกราฟีปล่อยโพซิตรอน [PET])
- การตรวจหัวใจด้วยคลื่นเสียงสะท้อนความถี่สูง (Echo)
- การสะท้อนทางแม่เหล็กของหัวใจ (CMR)

การทดสอบในภาวะที่ออกกำลังกายที่ปลอดภัยที่ปลอดภัยการถ่ายภาพ (ECG เท่านั้น) จะไม่ได้รับอนุญาตให้กำหนดคุณสมบัติ

มีการระบุเกณฑ์สำหรับการขาดเลือดอย่างน้อยในระดับปานกลางกับการถ่ายภาพในแต่ละโหมดไว้ใน [ตารางที่ 1](#)

การทดสอบในภาวะที่ออกกำลังกายเพื่อบันทึกคุณสมบัติอาจถูกดำเนินการก่อนหรือหลังการริเริ่มหรือปรับการรักษาด้วยการแพทย์ต่อ SIHD ในทำนองเดียวกัน

ผู้เข้าร่วมวิจัยที่กำลังรับการรักษาทางการแพทย์สำหรับ SIHD อาจได้รับหรือคงยาในวันที่วิจัยด้วยการถ่ายภาพภายใต้ภาวะที่ออกกำลังกายเพื่อบันทึกคุณสมบัติ

เพื่อให้สอดคล้องกับการปฏิบัติทางจริยธรรมเพิ่มเติมทางคลินิก<sup>36, 37</sup> จะสามารถใช้สายคว่นได้ 24 ชั่วโมง, 7 วัน เพื่อให้สถาบันวิจัยได้ขอการขึ้นชั้นคุณสมบัติ การลงทะเบียน และการปฏิบัติตามระเบียบวิธีการวิจัย

### ตารางที่ 1: เกณฑ์การขาดเลือดอย่างน้อยปานกลางตามโหมดภาพถ่ายภายใต้ภาวะที่ออกกำลังกาย

โหมดภาพถ่าย	เกณฑ์การวินิจฉัย
การกระจายตัวของเลือดในหัวใจโดยเวชศาสตร์นิวเคลียร์ด้วย SPECT หรือ PET	กล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด $\geq 10\%$
Echo	กลุ่ม $\geq 3/16$ ที่หัวใจด้านล่างบางส่วนบีบตัวได้น้อยหรือผนังหัวใจไม่เคลื่อนไหวเลยเพราะมีความเครียดอย่างรุนแรง
CMR	การกระจายตัวของเลือดในหัวใจ: $\geq 12\%$ กล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด และ/หรือการเคลื่อนไหวของผนัง: กลุ่ม $\geq 3/16$ ที่หัวใจด้านล่างบางส่วนบีบตัวได้น้อยหรือผนังหัวใจไม่เคลื่อนไหวเลยเพราะมีความเครียดอย่างรุนแรง

SPECT = โทโมกราฟีปล่อยโพตอนเดี่ยวควบคุมด้วยคอมพิวเตอร์, PET = โทโมกราฟีปล่อยโพซิตรอน; Echo = การตรวจหัวใจด้วยคลื่นเสียงสะท้อนความถี่สูง; CMR = การสะท้อนทางแม่เหล็กของหัวใจ

### กระบวนการแสดงความยินยอม

การวิจัยจะได้รับทราบทบทวนกับผู้เข้าร่วมวิจัยที่คาดหวัง โดยผู้วิจัยและ/หรือผู้ได้รับมอบหมายของเขาและเธอ ผู้เข้าร่วมวิจัยการวิจัยถูกคาดหวังว่า จะได้รับเวลาเพียงพอที่จะอ่านแบบฟอร์มความยินยอมเป็นลายลักษณ์อักษร ผู้ตรวจสอบหรือผู้รับมอบหมายของเขา/เธอพร้อมจะตอบคำถามเกี่ยวกับการวิจัย รวมทั้งวิธีการ ความเสี่ยงและทางเลือก แบบฟอร์มแสดงความยินยอมจะถูกลงนามและลงวันที่โดยผู้ปฎิบัติตามระเบียบของท้องถิ่น

นอกจากนี้ ผู้เข้าร่วมวิจัยการวิจัยถูกคาดหวังว่า จะได้รับการร้องขอให้ยินยอมต่อการเก็บตัวอย่างวัสดุทางชีวภาพ และยินยอมให้ให้งานของตัวอย่างวัสดุทางชีวภาพสำหรับการทดสอบทางพันธุกรรม (DNA) ผู้เข้าร่วมวิจัยการวิจัยที่คาดหวังจะได้รับแจ้งว่า การปฏิเสธการมีส่วนร่วมลดลงในวัสดุทางชีวภาพ หรือส่วนหนึ่งของการทดสอบทางพันธุกรรมในการวิจัยไม่ได้หมายความว่า ถูกคัดออกจากการมีส่วนร่วมในการวิจัยหลักแต่อย่างใด ผู้เข้าร่วมวิจัยจะได้รับสำเนาของแบบฟอร์มความยินยอมที่ลงนาม และต้นฉบับจะถูกเก็บไว้อย่างปลอดภัยกับระเบียบการวิจัยของผู้เข้าร่วมวิจัยแต่ละราย

ความยินยอมเฉพาะจะได้รับก่อนที่ทุกวิธีการที่ระเบียบวิธีการวิจัยบังคับว่า ต้องให้ความยินยอม (รวมถึง CCTA) จะถูกดำเนินการ ความยินยอมทำให้มีการส่งข้อมูลสุขภาพที่ได้รับการคุ้มครอง (PHI) ไปยังศูนย์ประสานงานทางคลินิก (CCC) และ/หรือองค์กรวิจัยระดับภูมิภาคที่ทำหน้าที่เป็นศูนย์ประสานงานในประเทศ/ภูมิภาค เว้นแต่ต้องห้าม โดยกฎระเบียบ ซึ่งจะทำให้เป็นไปได้สำหรับสถาบันวิจัยภายในประเทศนั้นหรือ CCC อื่น เพื่อติดตามผู้เข้าร่วมวิจัย ถ้าสถาบันวิจัยปิดตัวลงหรือไม่สามารถดำเนินการติดตามด้วยเหตุผลใดๆ และเพื่อติดตามสัญญาณชีพที่สำคัญ กฎระเบียบเกี่ยวกับความเป็นส่วนตัวในทุกประเทศจะได้รับการปฏิบัติตาม (เช่น กฎหมายการโอนและความรับผิดชอบด้านประกันสุขภาพ (HIPAA) ในสหรัฐอเมริกา; กฎหมายคุ้มครองข้อมูลส่วนบุคคลและเอกสารอิเล็กทรอนิกส์ [PIPEDA] ในแคนาดา; มติของสหภาพยุโรปเกี่ยวกับข้อมูลส่วนตัว [EU Directive]) สำหรับผู้เข้าร่วมวิจัยในอเมริกาเหนือเท่านั้น, PHI จะถูกส่งไปยัง EQOLCC

### ระบบเสียงตอบรับอัตโนมัติ (IVRS) และระบบตอบรับทางเว็บไซต์อัตโนมัติ (IXRS)

การลงทะเบียนและการสุ่มจะทำได้โดยการติดต่อกับ IVRS หรือ IXRS

เมื่อผู้เข้าร่วมวิจัยที่ตรงกับเกณฑ์การถ่ายภาพทางคลินิกและภายใต้ภาวะที่ออกกำลังกายของสถาบันวิจัยได้ให้ความยินยอม ผู้ประสานงานการวิจัยหรือผู้วิจัยที่สถาบันวิจัยจะเรียก IVRS หรือเปิดเข้าสู่ระบบ IXRS เพื่อที่จะได้รับหมายเลขประจำตัวเข้าร่วมวิจัย ที่จุดนี้ผู้เข้าร่วมวิจัยจะถูกลงทะเบียนเข้าร่วมวิจัย

ตัวเลือกภาษาหลายภาษาจะมีให้สถาบันวิจัยนานาชาติที่ใช้ระบบ IVRS/IXRS เพื่อขอจัดซื้อผลิตภัณฑ์ที่ถอดความด้วยตัวเอง ระบบ IVRS/IXRS จะตั้งโปรแกรมให้ถ่ายโอนข้อมูลและหมายเลขประจำตัวของผู้ร่วมวิจัยโดยทางระบบอิเล็กทรอนิกส์ เพื่อสร้างสมุดคู่มือกรณีของผู้เข้าร่วมวิจัยภายในระบบเก็บข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ (EDC)

เพื่อที่จะสุ่มผู้เข้าร่วมวิจัย ผู้ประสานงานการวิจัยหรือผู้วิจัยจะเรียก IVRS หรือเข้าสู่ระบบ IXRS เป็นครั้งที่สอง ต่อมา อาสาสมัครที่ตรงกับเกณฑ์การคัดเข้า/เกณฑ์การคัดออกของคลินิก สถาบันวิจัยและห้องปฏิบัติการหลักจะถูกสุ่มเข้าไปทั้งในกลยุทธ์ INV หรือกลยุทธ์ CON และจะได้รับการจดทะเบียนเป็นแบบสุ่ม ข้อมูลนี้จะถูกส่งไปยังสมุดคู่มือกรณีของผู้เข้าร่วมวิจัยภายในระบบเก็บข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ EDC

ข้อมูลรายละเอียดเกี่ยวกับการลงทะเบียนและการสุ่มจะอยู่ใน MOO และในเอกสารเฉพาะของระบบ IVRS/IXRS

### การยืนยันการขาดเลือกของห้องปฏิบัติการหลัก

การวิจัยการถ่ายภาพภายใต้ภาวะที่ออกกำลังกายสำหรับผู้เข้าร่วมวิจัยทั้งหมดจะถูกโอนด้วยระบบอิเล็กทรอนิกส์ไปยังห้องปฏิบัติการหลักที่เหมาะสมของการถ่ายภาพคววมศรีชคหลังจากการลงทะเบียนของผู้เข้าร่วมวิจัยในการวิจัย ห้องปฏิบัติการหลักจะตรวจสอบและแปลความหมายของระดับการขาดเลือก วัตถุประสงค์ของการทบทวนของห้องปฏิบัติการหลักก็เพื่อให้เห็นใจ ว่าผู้เข้าร่วมวิจัยที่ลงทะเบียนในการวิจัยครั้งนี้ขาดเลือกในระดับปานกลางเป็นอย่างน้อย

ห้องปฏิบัติการหลักในการถ่ายภาพในภาวะที่ออกกำลังกายจะรับรองว่าสถาบันวิจัยสามารถดำเนินการต่อ เพื่อส่งผู้เข้าร่วมวิจัยไปยังขั้นต่อไป, CCTA (หรือการสุ่ม ถ้า eGFR เป็น 30-59 ml/min) โดยขึ้นอยู่กับประสิทธิภาพในการตีความของการทดสอบที่ตรงกับความหมายของคำว่าขาดเลือดในระดับปานกลางเป็นอย่างน้อย (ดู MOO)

### โทโมกราฟรังสีหลอดเลือดควบคุมด้วยคอมพิวเตอร์ (CCTA)

โทโมกราฟรังสีหลอดเลือดควบคุมด้วยคอมพิวเตอร์ (CCTA) จะถูกดำเนินการในผู้เข้าร่วมวิจัยทั้งหมดที่มี eGFR  $\geq$  60 ml/min

เพื่อการระบุและคัดออกของผู้ที่มีการอุดตันของหลอดเลือดใหญ่ที่เหลือน้อยและไม่อุดตัน (หมายถึงไม่มีการป้องกันการอุดตัน  $\geq$  50%)

และผู้เข้าร่วมวิจัยที่ไม่มี การอุดตันของหลอดเลือดใหญ่ที่เหลือน้อยและไม่อุดตัน (การอุดตัน  $<$  50% ในหลอดเลือดนอกหัวใจทั้งหมด) พนักงานการวิจัยจะไม่ได้ดู

CCTA; ห้องปฏิบัติการหลัก CCTA เท่านั้นที่จะแปลผลและสถาบันวิจัยจะปกปิดผลของการสแกน

การสแกนและการตีความจะไม่ถูกเก็บไว้ในระบบภาพทางการแพทย์ในท้องถิ่นที่ผู้เข้าร่วมวิจัยที่มี eGFR ระดับ 30-59 ml/min จะไม่ผ่านกระบวนการ CCTA

เนื่องจากมีความเสี่ยงเพิ่มขึ้นของโรคไตเนื่องจากกัมมันตรังสี ในกลุ่มประชากรย่อยนี้ ผู้เข้าร่วมวิจัยสามารถถูกสุ่ม

หากแพทย์ที่รักษาไม่ได้สงสัยการอุดตันของหลอดเลือดใหญ่ที่เหลือน้อยที่ไม่ได้ป้องกันที่มีนัยสำคัญตามผลของการทดสอบในภาวะที่ออกกำลังกาย รวมทั้ง

ส่วนการถ่ายภาพ อย่างไรก็ตาม หากสงสัยการอุดตันของหลอดเลือดใหญ่ที่เหลือน้อยที่ไม่ได้ป้องกันที่มีนัยสำคัญ ผู้เข้าร่วมวิจัยเหล่านี้จะไม่ถูกลงทะเบียนในการวิจัย

จะมีการใช้เทคนิคการลดรังสี เราจะกำหนดระเบียบวิธีการวิจัยในการอ่านภาพมาตรฐานเฉพาะผู้ป่วยที่อนุญาตให้ใช้ CCTA มีคุณภาพสูงด้วยการฉายรังสีขนาดต่ำ

วิธีการลดรังสีจะรวมถึงการปรับแก้ค่า ECG, แรงดันไฟฟ้าของหลอดเลือดตามน้ำหนักที่ใช้ลดระยะเวลาครอบคลุมในแกน Z จำกัด ขอบเขตของมุมมอง

และควบคุมแสงโดยอัตโนมัติ สิ่งที่สำคัญคือ เทคนิคการลดระดับรังสีเหล่านี้เป็นส่วนเพิ่ม อาจตั้งโปรแกรมในระเบียบวิธีการวิจัยเริ่มแรกแบบเดียว

และมีให้ใช้ในสแกนเนอร์ CT ที่ตรวจหา  $\geq$  64 แกน กลุ่มผู้วิจัยได้ประเมินประสิทธิภาพของเทคนิคการลดรังสีรวมกัน และพบค่าลดลง  $>$  90%

ในปริมาณรังสีทางชีวภาพ (1-2 mSv) โดยไม่ลดคุณภาพของภาพหรือความแม่นยำของการวินิจฉัยต่อข้างใด <sup>48-52</sup> [ENREF 49](#) [ENREF 49](#) [ENREF 49](#)

สถาบันวิจัยแต่ละแห่งจะมีคู่มือที่กระชับ อ่านได้ง่าย และมีวิดีโอสนับสนุนการใช้ เพื่อเตรียมตัวสำหรับการทดลองนี้ แสดงเกี่ยวกับวิธีการเพื่อให้ได้ภาพ CCTA

คุณภาพสูงที่ใช้ปริมาณรังสีต่ำ สำหรับสแกนเนอร์รุ่นใหม่ เราจะใช้สูตรการลดปริมาณรังสี รวมทั้งการเปิดคลื่นไฟฟ้าหัวใจที่คาดหวัง การลดการขยาย

และเทคนิคการสร้างภาพซ้ำ

ห้องปฏิบัติการหลัก CCTA จะตีความภาพ และสถาบันวิจัยจะได้รับแจ้งว่า ผู้เข้าร่วมวิจัยมีหรือไม่มีคุณสมบัติ

เนื่องจากการอุดตันของหลอดเลือดใหญ่ที่เหลือน้อยที่ไม่ได้ป้องกัน หรือกรณีที่ไม่มี การอุดตันแบบอุดตัน

ความหมายเพิ่มเติมจากลักษณะทางกายวิภาคจะไม่ถูกเปิดเผยต่อผู้เข้าร่วมวิจัย แพทย์ผู้รักษา หรือสถาบันวิจัย เว้นแต่ผู้เข้าร่วมวิจัยที่ไม่ได้รับการสุ่ม

ผู้เข้าร่วมวิจัยที่ค้นพบเหตุการณ์สำคัญทางคลินิก เช่น หลอดเลือดแดงใหญ่โป่งพอง หรือเนื้องอกที่หน้าสงสัย; (ดูรายละเอียดจาก MOO) จะไม่ถูกสุ่ม และการตีความของ

CT จะถูกให้บริการแก่แพทย์ผู้รักษา รวมทั้งกษัตริย์ของหลอดเลือด นอกจากนี้ อาจมีผลการวิจัยเกี่ยวกับ CT

อย่างมีนัยสำคัญทางคลินิกที่จะไม่คัดออกผู้ป่วยจากการวิจัย เช่น ก่อนในปอดที่มีขนาดเล็ก ในกรณีเช่นนี้

แพทย์ผู้รักษาจะได้เข้าถึงและจะได้รับการสนับสนุนให้ทบทวนภาพ CT ในประเทศ

หากผู้เข้าร่วมทดลองที่ยินยอมในการวิจัยแล้วไม่ได้รับการสุ่มหลังจาก CCTA แม้จะถูกขึ้นชั้นสิทธิ์จากห้องปฏิบัติการหลักของ CCTA

จะมีการไต่สวนถึงการปกปิดต่อผู้วิจัยต่อไปอีก

ผู้เข้าร่วมวิจัยที่มีคุณสมบัติทางคลินิก การขาดเลือดเฉพาะที่และ CCTA (หรือแพทย์ตัดสินใจว่าผู้เข้าร่วมวิจัยมี eGFR 30-59 ml/min) จะถูกสุ่มให้อยู่ในกลุ่ม INV

หรือ CON ผ่านระบบ IVRS/ระบบ IXRS เวลาที่กำหนดเป้าหมายเพื่อสุ่มผู้เข้าร่วมวิจัยหลังจากที่ได้รับความยินยอมคือ 15 วัน (ดูรูปที่ 1)

## กลยุทธ์การจัดการ

ตารางที่ 3 องค์ประกอบของการจัดการในกลยุทธ์ CON และ INV

CON (ตอนที่ 7.1)	INV (ตอนที่ 7.2)
<ul style="list-style-type: none"><li>การรักษาทางการแพทย์ที่เหมาะสมที่สุด (OMT; รวมถึงการจัดการจัดการกับภาวะปวดเค้น) (ตอนที่ 7.3)</li><li>การสวนหัวใจชั่วคราว (ตอนที่ 7.6)</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>การรักษาทางการแพทย์ที่เหมาะสมที่สุด (OMT; รวมถึงการจัดการจัดการกับภาวะปวดเค้น) (ตอนที่ 7.3)</li><li>การสวนหัวใจ</li><li>การรักษาด้วยการเปิดหลอดเลือดที่เหมาะสม (ORT) (ตอนที่ 7.4)</li></ul>

### กลยุทธ์การรักษาแบบอนุรักษ์ (CON)

ในผู้เข้าร่วมวิจัยที่ถูกสุ่มไปยังกลยุทธ์ CON นั้น การจัดการเบื้องต้นกับ OMT เพียงอย่างเดียวจะถูกนำมาใช้ (อธิบายไว้ด้านล่าง) หลักการพื้นฐานของกลยุทธ์ CON คือ การจำกัดการสวนให้ผู้เข้าร่วมวิจัยที่ไม่ผ่าน OMT คือผู้ที่มีประสบการณ์ในกลุ่มอาการของโรคหลอดเลือดหัวใจเฉียบพลัน, โรคหัวใจล้มเหลวเฉียบพลัน โรคหัวใจขาดเลือด หรือหัวใจหยุดเต้นที่ไม่เสียชีวิต หรือผู้ที่มีภาวะปวดเค้นที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาทางการแพทย์ในระดับสูงสุด

ในผู้เข้าร่วมวิจัยดังกล่าวที่จำเป็นต้องใช้การสวนในช่วงติดตามผลนั้น

ควรจะดำเนินการเปิดหลอดเลือดโดยใช้หลักการของการรักษาด้วยการเปิดหลอดเลือดที่เหมาะสมตามที่อธิบายไว้ด้านล่าง

### กลยุทธ์แบบเปิดแผล (INV)

ผู้เข้าร่วมวิจัยในการสุ่มไปยังกลยุทธ์ INV การจัดการที่เริ่มต้นด้วยการสวนจะดำเนินการด้วยการเปิดหลอดเลือดในภายหลัง ตามความเหมาะสม ตามลักษณะทางกายวิภาคของหลอดเลือดหัวใจ และข้อพิจารณาทางคลินิกอื่นๆ หลักการของการรักษาด้วยการเปิดหลอดเลือดที่เหมาะสมจะได้รับการปฏิบัติตาม (ตามที่อธิบายด้านล่าง) นอกจากนี้ ผู้เข้าร่วมวิจัย INV ทั้งหมดจะได้รับ OMT ตามที่ระบุไว้ด้านล่าง

### การรักษาด้วยการแพทย์ที่เหมาะสมที่สุด (OMT)

OMT จะประกอบด้วยการป้องกันแบบเร่งรัดและครอบคลุมในขั้นที่สอง ที่ครอบคลุมกับการดำเนินชีวิตและหัตถการทางเภสัชวิทยาที่ใช้กับทั้งสองกลุ่มเหมือนกัน โดยใช้การรักษาเป็นรายบุคคลตามวิธีการของวิธีการรักษาเป้าหมายภายใต้การดูแลโดยหัวหน้าผู้วิจัย และร่วมกับแพทย์หลักผู้ดูแลผู้เข้าร่วมวิจัยและ/หรือนักทฤษฎีวิทยา ทีมนักวิจัยจะดำเนินการเปลี่ยนแปลงการรักษาทางการแพทย์เพื่อให้ตรงกับกรรักษาด้วยแนวทางที่แนะนำ โดยความร่วมมือกับแพทย์ผู้รักษาของผู้เข้าร่วมวิจัย ทีมผู้วิจัยจะได้รับผลของการทดสอบในห้องปฏิบัติการปกติ ที่สะท้อนให้เห็นถึงเป้าหมายการป้องกันขั้นที่สอง ที่ดำเนินการโดยแพทย์ของผู้เข้าร่วมวิจัย และให้ผลการทดสอบใดๆ ที่ได้จากการวิจัยไปยังแพทย์ของผู้เข้าร่วมวิจัย หัตถการเชิงพฤติกรรมจะมุ่งเน้นที่การเลิกสูบบุหรี่ โภชนาการ การออกกำลังกาย การควบคุมน้ำหนัก และการรับประทานยาอย่างสม่ำเสมอ หัตถการทางเภสัชวิทยาจะรวมถึงขนาดกลืนเนื้อหัวใจขาดเลือดและยาป้องกันการขาดเลือด เป้าหมายขั้นต่ำของ OMT จะเป็นสิ่งที่แนะนำสำหรับผู้ป่วย SIHD โดยองค์กรระดับชาติ/นานาชาติ (เช่น หลักสูตรการวิจัยแห่งชาติเรื่องคอเลสเตอรอล,

วิทยาลัยโรคหัวใจสหรัฐอเมริกา, สมาคมโรคหัวใจอเมริกา, สมาคมแพทยวิทยายุโรปและองค์การอนามัยโลก) รายละเอียดของกลยุทธ์นี้มีอยู่ใน MOO และจะมีการปรับปรุงตามความจำเป็นในช่วงเวลาของการทดลอง

### การจัดการอาการปวดเค้นในผู้เข้าร่วมวิจัยในกลุ่ม CON

การจัดการด้านการแพทย์ของอาการปวดเค้นในผู้เข้าร่วมวิจัยกลุ่ม CON จะทวีความรุนแรงมากตามการโรคหลอดเลือดหัวใจตีบ ISCHEMIA (ดู MOO) เป้าหมายสำหรับผู้เข้าร่วมวิจัยในกลุ่ม CON ทั้งหมดคือ การควบคุมอาการปวดเค้นดังกล่าว ที่ผู้เข้าร่วมวิจัยรายงานคุณภาพชีวิตที่เกี่ยวข้องกับภาวะการปวดเค้น ถ้าระดับของอาการปวดเค้นเป็นที่ยอมรับไม่ได้ต่อผู้เข้าร่วมวิจัยแม้จะมีการรักษาด้วยการแพทย์สูงสุดแล้ว ควรทำการเปิดหลอดเลือดและการสวน โดยให้สอดคล้องกับการดูแลทางการแพทย์ที่ดี

### การจัดการอาการปวดเค้นในผู้เข้าร่วมวิจัยในกลุ่ม INV

ผู้เข้าร่วมวิจัยที่ถูกสุ่มเข้าในกลุ่ม INV ผู้มีประสบการณ์ปวดเค้นหลังจากการเปิดหลอดเลือดอาจได้รับการรักษาทางการแพทย์ตามวิธีการรักษาโรคหัวใจขาดเลือด ISCHEMIA (ดู MOO) เป้าหมายสำหรับผู้เข้าร่วมวิจัยในกลุ่ม CON ทั้งหมดคือ การควบคุมอาการปวดเค้นดังกล่าว ที่ผู้เข้าร่วมวิจัยรายงานคุณภาพชีวิตที่เกี่ยวข้องกับภาวะการปวดเค้น ซึ่งแตกต่างจากวิธีการที่ผู้เข้าร่วมวิจัยในกลุ่ม CON ที่มีภาวะปวดเค้น คืออาจจะดำเนินการสวนซ้ำและการเปิดหลอดเลือดได้โดยไม่ต้องรักษาทางการแพทย์ในระดับสูงสุดต่อผู้เข้าร่วมวิจัยในกลุ่ม INV

### การรักษาด้วยการเปิดหลอดเลือดที่เหมาะสม (ORT)

จะดำเนินการรักษาด้วยการเปิดหลอดเลือดที่เหมาะสมตามสิ่งที่พบจากการสวนเชิงวินิจฉัย และข้อมูลทางคลินิกที่เกี่ยวข้อง ในขณะที่การเลือก PCI เทียบกับ CABG (หรือการรักษาทางการแพทย์เฉพาะในกรณีของหลอดเลือดหัวใจที่ปกติ, โรคหลอดเลือดกระจายขนาดเล็ก ฯลฯ) จะถูกทิ้งให้ขึ้นอยู่กับดุลยพินิจของทีมการรักษาตามมาตรฐานและความเชี่ยวชาญของท้องถิ่น ควรจะปฏิบัติตามหลักการทั่วไปหลายอย่างดังนี้:

- โหมดการเปิดหลอดเลือดที่เลือกควรมีโอกาสสูงสุดที่จะบรรเทาภาวะขาดเลือดมีนัยสำคัญได้อย่างปลอดภัยและมีประสิทธิภาพ ต่อบริเวณกล้ามเนื้อหัวใจที่ทำงานได้ทั้งหมดในขนาดปานกลางเป็นอย่างน้อย
- การตัดสินใจเกี่ยวกับการทดสอบการทำงานและการเปิดหลอดเลือดที่ขึ้นกับการทดสอบควรขึ้นกับแนวปฏิบัติปกติในทางคลินิก
- ควรจะดำเนินการเปิดหลอดเลือดกับเป้าหมายของการบรรเทาการขาดเลือดอย่างมีนัยสำคัญในทุกพื้นที่ คือการขาดเลือดที่จะถูกตรวจพบโดยการถ่ายภาพโดยไม่เปิดเผย
- ก่อนที่จะมีการเลือกโหมดการเปิดหลอดเลือด ควรมีการระบุเขตพื้นที่ขาดเลือด โดยขึ้นอยู่กับผลของการทดสอบแบบไม่เปิดเผย, การถ่ายภาพหลอดเลือด และ FFR ในกรณีที่ถูกเลือก (ที่ระบุไว้ใน MOO)

รายละเอียดของ ORT มีอยู่ใน MOO และจะมีการปรับปรุงตามความจำเป็นในช่วงเวลาของการทดลอง

### เกณฑ์การเลือก PCI เทียบกับ CABG

โดยทั่วไปแล้ว การตัดสินใจระหว่าง PCI และ CABG จะถูกกำหนดตามมาตรฐานของโรงพยาบาลและการปฏิบัติในท้องถิ่น ควรจะรวมแนวทางจากสมาคมวิชาชีพและเกณฑ์ความเหมาะสมอยู่ในกระบวนการตัดสินใจ เป็นที่พึงประสงค์สำหรับทีมการวิจัยหัวใจ (นักทฤษฎีวิทยาเชิงหัตถการและสัลยแพทย์หัวใจ) ที่จะหารือในแต่ละกรณี หลังจากถ่ายภาพเส้นเลือดหัวใจเพื่อวินิจฉัยถึงเทคนิคการเปิดหลอดเลือดที่ดีที่สุด

แต่เป็นที่ยอมรับกันว่า โครทลอคเลือดหัวใจที่ไม่ซับซ้อนในบางกรณีนั้น ประสิทธิภาพการทำงานของ PCI "เฉพาะกิจ"

หลังจากวินิจฉัยภาพถ่ายหลอดเลือดอาจต้องการจากผู้เข้าร่วมวิจัยและแพทย์ เมื่อใดก็ตามที่เป็นไปได้

ทีมงานวิจัยหัวใจควรบันทึกความเห็นของผู้เข้าร่วมวิจัยเกี่ยวกับ โหมดที่ดีที่สุดของการเปิดหลอดเลือด ถึงจันทมคติที่เป็นไปได้ และการบันทึกการไม่เห็นด้วย ถ้าไม่สามารถเป็นไปได้

มีรายละเอียดที่ระบุไว้ใน MOO

### แนวทางหัตถการของหลอดเลือดที่เหมาะสม

ควรจะดำเนินการ PCI ในลักษณะที่ถือว่าดีที่สุดตามมาตรฐานและแนวทางปฏิบัติในปัจจุบัน กลยุทธ์เชิงวิธีการ การเลือกอุปกรณ์ การรักษาด้วยการตัดสัณฐานการแพทย์ การเตรียมการไว้ล่วงหน้าวิธีการ การดูแลหลังกระบวนการ และการบริการสนับสนุน

และหน่วยงานทางคลินิกและประสบการณ์ของผู้ดำเนินการเป็นจุดที่ต่างต้องมีประสิทธิภาพสูงสุด รายละเอียดเหล่านี้มีอยู่ใน MOO

และจะมีการปรับปรุงตามความจำเป็นในช่วงเวลาของการทดลอง

### แนวทางสำหรับศัลยกรรมการเปิดหลอดเลือดที่เหมาะสมที่สุด

คำว่า CABG ที่เหมาะสมถูกสงวนไว้สำหรับวิธีการที่ครอบคลุมต่อศัลยกรรมการเปิดหลอดเลือดที่ช่วยลดความเสี่ยงก่อน ระหว่างและหลังจากวิธีการ

และเพิ่มประสิทธิภาพของผลลัพธ์ในระยะสั้นและระยะยาวเกี่ยวกับลักษณะความก้าวหน้าของการเกิดโรคหัวใจจากภาวะหลอดเลือดแดงแข็งตัว

สิ่งนี้ก้าวไปมากกว่าด้านเทคนิคระหว่างการทำตัดในศัลยกรรมการเปิดหลอดเลือดเสียอีก

หลักการสำหรับ CABG ที่เหมาะสมรวมถึง:

- การประเมินและการติดตามที่ถูกต้องของผู้เข้าร่วมวิจัย CABG ที่คาดหวัง
- การเปิดหลอดเลือดที่สมบูรณ์ (เกณฑ์ทางกายวิภาคและสรีรวิทยา)
- การเพิ่มประสิทธิภาพการจัดการระหว่างการผ่าตัด รวมทั้งการป้องกันกล้ามเนื้อหัวใจ
- ลดการบาดเจ็บของอวัยวะและระบบที่เกี่ยวข้อง
- เพิ่มโอกาสในการปลูกถ่ายในระยะยาว
- เพิ่มประสิทธิภาพการป้องกันขั้นที่สองของการเกิดโรคหัวใจจากภาวะหลอดเลือดแดงแข็งตัวหลังจาก CABG

รายละเอียดของสิ่งนี้มีอยู่ใน MOO

### การเพิ่มการยึดติดกับกลยุทธ์ CON

การยึดมั่นในกลยุทธ์ CON หมายความว่า ผู้เข้าร่วมวิจัยทุกคนในกลุ่มกลยุทธ์ CON ได้รับ OMT และไม่มีผู้ใดที่ได้รับการสวนหรือการเปิดหลอดเลือด จนกว่า 1) มีกลุ่มอาการของโรคหลอดเลือดหัวใจเฉียบพลันที่ไม่เสียชีวิต หัวใจหยุดเต้นหรือหัวใจล้มเหลวเพราะขาดเลือดเฉียบพลัน หรือ 2)

มีอาการปวดแสบที่ยอมรับไม่ได้เพราะไม่ตอบสนองการรักษาด้วยการแพทย์สูงสุด (ดู MOO เพื่อหาความหมายและการจัดการที่แนะนำของอาการปวดแสบแบบเรื้อรัง)

การสวนที่ดำเนินการด้วยเหตุผลอื่นๆ รวมถึงการเปลี่ยนแพทย์ หรือความนิยมของผู้เข้าร่วมวิจัยไม่ได้ขึ้นกับกลยุทธ์ CON และถือว่าเป็นการละเมิดระเบียบวิธีการวิจัย

จะมีการรายงานการละเมิดระเบียบวิธีการวิจัยทั้งหมดตามแนวทางที่ไว้ใน MOO และอาจต้องใช้การแจ้งเตือนจาก IRB ในท้องถิ่น

ตามระเบียบข้อบังคับของท้องถิ่น

ผู้วิจัยไม่ควรทดสอบภายใต้ภาวะที่ออกกำลังกายด้วยความมุ่งประสงค์ที่จะตรวจสอบผู้เข้าร่วมวิจัยที่มีความเสถียรทางคลินิก

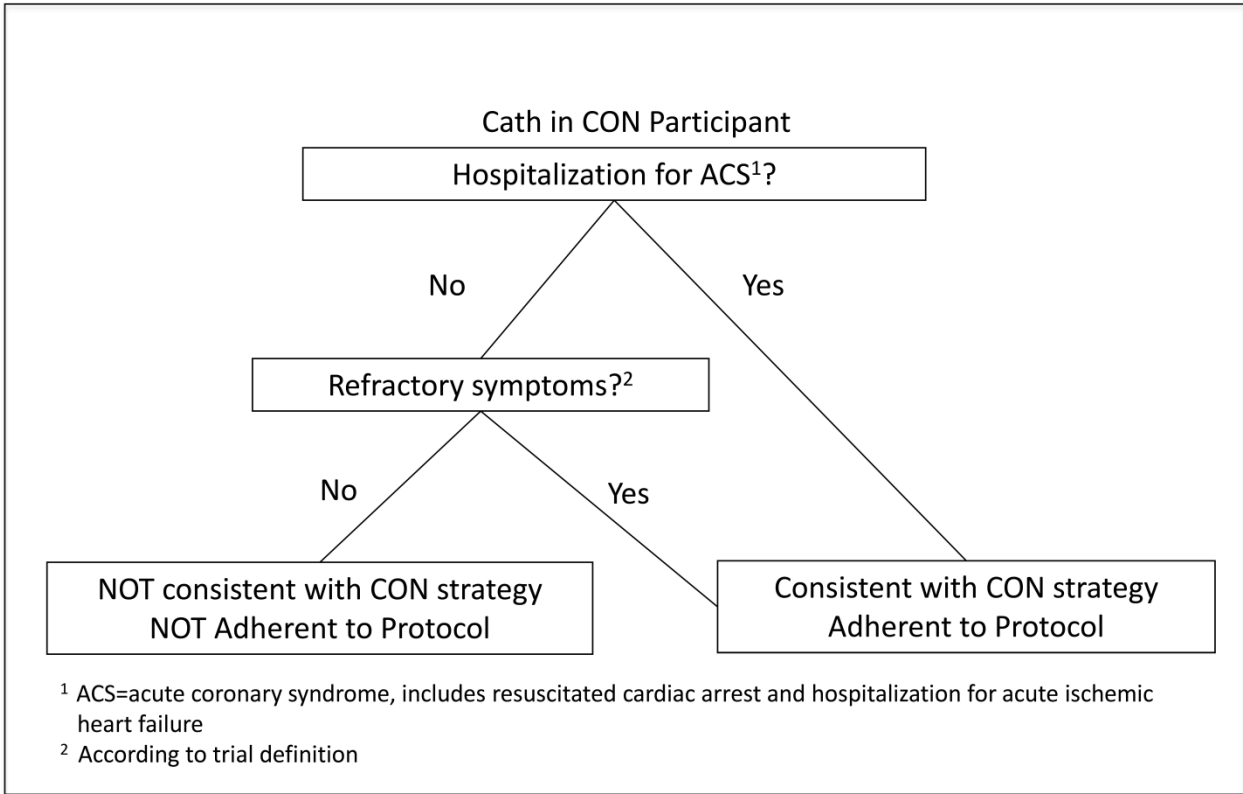
แนวทางปฏิบัติในการหลีกเลี่ยงการไขว้ของตัวชี้วัดที่ทำให้อาการเลวลงเมื่อไม่มี ACS อาจพบได้ใน MOO ในช่วงสั้นๆ ถ้าอาการปวดแสบแสบ

การรักษาทางการแพทย์จะทวีความเข้มข้นขึ้นมาก หากอาการไม่ตอบสนองการรักษาด้วยการแพทย์สูงสุดหรือไม่เสถียร ผู้เข้าร่วมวิจัยควรได้รับการสวน  
ผู้วิจัยของสถาบันวิจัยจะต้องเตรียมเอกสาร รวมทั้งระดับความเข้มข้นในปัจจุบันของการรักษาทางการแพทย์ อัตราการเต้นของหัวใจ ความดันโลหิตและ SAQ ที่ซ้ำ  
เพื่อทำเอกสารแสดงความเหมาะสมของการสวน สถาบันวิจัยต้องโทรสายด่วนตลอด 24 ชั่วโมงเมื่อการสวนหัวใจทางเลือกรจะถูกพิจารณา  
และจะต้องกรอกรายการตรวจสอบ

### การสวนหัวใจในผู้เข้าร่วมวิจัยที่ถูกส่งไปยังกลุ่ม CON

การสวนหัวใจและ/หรือการเปิดหลอดเลือดสำหรับโรคหลอดเลือดหัวใจเฉียบพลัน ภาวะหัวใจหยุดเต้นที่ไม่เสียชีวิต  
หรือภาวะหัวใจขาดเลือดและลิ้นหัวใจเฉียบพลันมีความสอดคล้องกับกลยุทธ์ CON ในทำนองเดียวกัน การสวนหัวใจสำหรับอาการที่ไม่ตอบสนองการรักษา  
(ตามความหมายของการทดลอง) ยังสอดคล้องกับกลยุทธ์ CON [รูปที่ 2](#) อธิบายถึงการสวนหัวใจในผู้เข้าร่วมวิจัยที่ถูกส่งไปยังกลุ่ม CON  
และความหมายของการปฏิบัติตามระเบียบวิธีการวิจัย และการไม่ชัดเจนที่สัมพันธ์กัน เมื่อตัดสินใจว่า ประสิทธิภาพการทำงานของสวนหัวใจในผู้เข้าร่วมวิจัยกลุ่ม  
CON มีความสอดคล้องกับกลยุทธ์ CON แล้ว หลักการเดียวกันยังใช้คำอธิบายเกี่ยวกับการเปิดหลอดเลือดที่เหมาะสม ([ตอนที่ 7.4](#))

### รูปที่ 2 การสวนหัวใจในผู้เข้าร่วมวิจัยที่ถูกส่งเพื่อกลยุทธ์ CON





## เอกสารเสริม - บันทึกการคัดกรองและการสำรวจ

### บันทึกการคัดกรอง

ในระหว่างเวลาการลงทะเบียนการวิจัย สถาบันวิจัยจะดำเนินการไม่ระบุตัวตน และเอกสารบันทึกการคัดกรองของคนไข้ที่สถาบันวิจัยกำหนดว่าขาดเลือดปานกลางหรือรุนแรง ที่ได้รับการทดสอบได้ห้องปฏิบัติการหลักด้วยการถ่ายภาพภายใต้ภาวะที่ออกกำลังกาย ที่สถาบันวิจัยได้มอบหมาย ลักษณะของผู้ป่วย (อายุ [บันทึกไว้สำหรับผู้ป่วยที่ < 90 ปี ถ้าอายุ  $\geq$  90 ปี บันทึกเป็น 90 ปี], เพศ, และหากคัดออก ให้บันทึกเหตุผลของการคัดออก)

บันทึกการคัดกรองจะถูกส่งไปที่ CCC เป็นประจำ ซึ่งจะช่วยในการระบุเหตุผลสำคัญว่าทำไมผู้ป่วยไม่ได้ลงทะเบียน ดังนั้น จึงช่วยให้พนักงาน CCC พัฒนาแผนการดำเนินการแก้ไขสำหรับสถาบันวิจัยที่ไม่ตรงตามเป้าหมายที่ลงทะเบียน CCC อาจตัดสินใจว่าสถาบันวิจัยที่กำหนดไม่ต้องส่งบันทึกการคัดกรองแม้จะสถาบันวิจัยจะยังคงต้องรักษานักวิ่งที่วิ่งเส้นการลงทะเบียนก็ตาม ทั้งนี้ขึ้นอยู่กับอัตราการลงทะเบียนของสถาบันวิจัยในช่วงเวลานั้น ในกรณีของจำนวนลงทะเบียนน้อย สถาบันวิจัยอาจถูกขอให้ให้ข้อมูลเปรียบเทียบเกี่ยวกับผู้ป่วยที่ใช้การสวนหัวใจได้โดยไม่ต้องถ่ายภาพในภาวะที่ออกกำลังกายก่อน

### การสำรวจคัดกรอง

สำหรับระยะเวลาการระดมทุนที่กำหนด สถาบันวิจัยจะรวบรวมข้อมูลไม่ระบุตัวตนเกี่ยวกับผู้ป่วยทุกรายที่มีการขาดเลือดในระดับปานกลางเป็นอย่างน้อยที่ถูกคัดกรองแต่ไม่ลงทะเบียน โดยทีมงานการวิจัย เป้าหมายของความพยายามนี้จะเป็นการอธิบายถึงลักษณะของผู้ป่วยที่ได้รับการคัดเลือกแต่ไม่ได้ลงทะเบียนและทำเอกสารของเหตุผลที่สำคัญสำหรับการคัดออก

การสำรวจเพื่อคัดกรองนี้จะรวมถึงภาพถ่ายภายใต้ภาวะที่ออกกำลังกายในห้องปฏิบัติการหลักของสถาบันวิจัย และแหล่งที่มาอ้างอิงและคัดกรองอื่นใด ข้อมูลจะถูกป้อนผ่านทางระบบ EDC บนเว็บไซต์ ซึ่งจะไม่ได้รวมถึงการระบุตัวตนของผู้ป่วยและจะแยกออกจากระบบทดลองหลัก EDC เพื่อการวิเคราะห์ เราจะเปรียบเทียบลักษณะที่ช่วงเริ่มวิจัย และวางแผนการรักษาผู้ป่วยที่ถูกคัดกรอง และตรงกับเกณฑ์การคัดเข้า แต่ไม่ได้ถูกสุ่มกับบรรดาผู้ที่ได้รับการสุ่ม ข้อมูลนี้จะให้ข้อมูลเชิงลึกถึงไปถึงอดีตที่อาจเกิดขึ้นในการลงทะเบียนการทดลอง ตัวอย่างขององค์ประกอบข้อมูลที่จะเก็บเมื่อมีการรวมคือ:

- อายุ (ไม่รวมคนใด ๆ ที่  $\geq$  90 ปี)
- เพศ
- เผ่าพันธุ์/เชื้อชาติ
- LVEF
- ผลการทดสอบการถ่ายภาพภายใต้ภาวะที่ออกกำลังกาย (ความรุนแรงและตำแหน่งของการขาดเลือด)
- ประวัติทางการแพทย์พื้นฐานจากรายงานการถ่ายภาพภายใต้ภาวะที่ออกกำลังกาย (ถ้ามี)
- การมีหรือไม่มี การตีบ LM  $\geq$ 50% เมื่อ CCTA หรือทำการสวนหัวใจมาก่อนหน้า
- ประวัติของ ACS ภายในระยะเวลา 2 เดือน
- ประวัติของ PCI หรือ CABG ภายใน 12 เดือน
- ประวัติของโรคหลอดเลือดสมองภายใน 6 เดือนหรือภาวะเลือดออกในสมองในเวลาใดๆ
- ไรต์ไตในระลอกสิ้นสุดหรือ eGFR  $15-29$  ml/min
- ประวัติของหัวใจล้มเหลว NYHA III/IV หรือการเข้าพักรักษาในโรงพยาบาลในช่วง 6 เดือน

- การผ่าตัดหัวใจที่วางแผนภายใน 12 เดือนถัดไป
- ความรุนแรงของอาการปวดเค้น
- ชาติานอาการปวดเค้นที่ใช้ในปัจจุบัน
- ความเต็มใจที่จะใช้ยา
- แผนสำหรับการรักษา (เช่น การสวนหัวใจ, โหมดของการเปิดหลอดเลือด ถ้ามึ)
- การรักษาที่ได้รับจริง (เช่น การสวนหัวใจ โหมดการเปิดหลอดเลือด ถ้ามึ)
- สาเหตุที่ไม่ได้เข้าร่วมในการทดลอง

ข้อมูลสุขภาพเฉพาะที่ไม่ระบุตัวตนเท่านั้นที่จะถูกบันทึกไว้ จะได้รับการขกเว้นสิทธิ์ความยินยอม ถ้ามึ จะไม่มีการติดตามผู้ป่วยที่สำรวจคัดกรองเหล่านี้

## การประเมินการวิจัย

### การทดสอบการตั้งครรภ์และครีอาตินิน

ในการพบแพทย์เพื่อประเมิน ซิริมเพื่อการทดสอบครีอาตินินในเลือดจะต้องได้รับการเจาะ หากไม่ได้ทำภายใน 90 วันก่อนหน้านี้ นอกจากนี้ การทดสอบการตั้งครรภ์เป็นสิ่งจำเป็น หากผู้เข้าร่วมวิจัยอยู่ในวัยก่อนหมดประจำเดือน

### การทดสอบเลือดมาตรฐาน

ในประชากรที่มีโรคหลอดเลือดหัวใจ เพื่อเป็นส่วนหนึ่งของการปฏิบัติตามมาตรฐาน การทดสอบดังต่อไปนี้จะได้รับจากแพทย์ของผู้เข้าร่วมวิจัย คือ: การนับเลือดที่สมบูรณ์ ค่าอิเล็กโทรไลต์, ครีเอตินีน, กลูโคส, ทรานซามินาสของตับ, ค่าไขมันในเลือดและระดับ HbA<sub>1c</sub> หากมีผลของ HbA<sub>1c</sub> ที่พลอดจากเบาหวาน ก็จะถูกบันทึกไว้ หากไม่สามารถใช้ผลการทดสอบเหล่านี้ได้ภายในกรอบเวลาที่กำหนดการพบแพทย์เพื่อการสุ่ม (ดู MOO) ก็จะได้รับผลเหล่านี้ (HbA<sub>1c</sub> ที่จำเป็นสำหรับโรคเบาหวานเท่านั้น เพียงแต่ขอแนะนำสำหรับผู้เข้าร่วมวิจัยทั้งหมด)

มีการใช้ความพยายามที่จะประสานงานการพบแพทย์เพื่อประเมินผู้เข้าร่วมวิจัย

เพื่อให้เกิดขึ้นอย่างใกล้ชิดกับเวลาที่พบแพทย์เพื่อประเมินเป็นประจำกับแพทย์ของตนเอง เมื่อทำการทดสอบเลือดตามปกติ เมื่อพบแพทย์เพื่อประเมิน ถ้าการทดสอบไขมัน (และ HbA<sub>1c</sub> เมื่อพบแพทย์เพื่อประเมินเบาหวานปีละครั้ง) ไม่สามารถใช้ได้ภายในกรอบเวลาที่กำหนด ก็จะได้รับคำเนนการ โดยผู้ประสานงานการวิจัย หรือผู้เข้าร่วมวิจัยจะได้รับการแนะนำไปยังแพทย์ผู้รักษาเพื่อการทดสอบต่อไป

### การประเมินจุดยุติ

เมื่อพบแพทย์เพื่อประเมินทุกครั้งหลังจากการสุ่ม ผู้ประสานงานการวิจัยจะขอถามผู้เข้าร่วมวิจัยว่า ตนเองมีอาการใดๆ หรือมีรายงานจากผู้ให้บริการด้านการดูแลสุขภาพที่สอดคล้องกับเหตุการณ์ของจุดยุติตั้งแต่พบแพทย์เพื่อประเมินในครั้งก่อน ดู MOO เพื่อหาคำแนะนำโดยละเอียดเกี่ยวกับการเก็บรวบรวมเอกสารต้นฉบับ

### ตัวอย่างทางชีวภาพที่ใช้เป็นตัวชี้วัดเลือดและวัสดุทางชีวภาพด้านจีโนม

ผู้เข้าร่วมวิจัยที่ถูกสุ่มจะได้รับเชิญให้เข้าร่วมในระเบียบวิธีการวิจัยวัสดุทางชีวภาพ เว้นแต่ถูกห้ามตามระเบียบข้อบังคับของท้องถิ่น

ผู้เข้าร่วมวิจัยที่ให้ความยินยอมจะถูกถามเพื่อให้จัดเก็บตัวอย่างเลือดของตนเองในสองระเบียบวิธีการวิจัย คือ

วัสดุทางชีวภาพชุดหนึ่งสำหรับตัวอย่างทางชีวภาพที่ใช้เป็นตัวชี้วัด และอีกชุดหนึ่งสำหรับการทดสอบทางพันธุกรรม

ผู้เข้าร่วมวิจัยที่ปฏิเสธการเข้าร่วมในระเบียบวิธีการวิจัยหนึ่งชุดหรือทั้งสองชุดในทางด้านวัสดุทางชีวภาพยังคงมีสิทธิ์ที่จะเข้าร่วมในการทดลองหลัก

วัสดุทางชีวภาพจะทำหน้าที่เป็นแหล่งข้อมูลสำหรับการวิเคราะห์ในอนาคต แม้ว่ายังไม่มียูนิคอนของวิทยาศาสตร์ที่เฉพาะเจาะจงไว้ในระเบียบวิธีการวิจัย

เราคาดว่ามีโอกาสมากมายในการวิจัยเสริม และการแบ่งปันทรัพยากรกับนักวิจัยอื่นๆ

ผู้เข้าร่วมวิจัยจะถูกขอให้แยกกันให้ความยินยอมสำหรับการใช้ตัวอย่างเลือดของตนเองสำหรับเป็นวัสดุทางชีวภาพ ตัวอย่างชีวภาพ

และวัสดุทางชีวภาพในทางพันธุกรรม (DNA) หากสถาบันวิจัยไม่สามารถประมวลตัวอย่างเลือด ยังอาจมีส่วนร่วมในวัสดุทางชีวภาพในทางพันธุกรรม ในกรณีนี้ ตัวอย่างน้ำลายอาจถูกเก็บจากผู้เข้าร่วมวิจัย

เลือดจะถูกเจาะเพื่อเป็นวัสดุทางชีวภาพในเวลาที่ถูกสุ่ม และอาจจะถูกสุ่มหลังจากการติดตาม 3 เดือน ในช่วงเวลาของการสุ่ม ปริมาณเลือดสูงสุด 49 ml จะถูกเก็บรวบรวม ซึ่งจะถูกประมวลผลและเก็บไว้เป็นซีรัม, พลาสมา, RNA และ DNA ในกรณีที่ได้รับอนุญาต เมื่อพบแพทย์เพื่อประเมินที่ 3 เดือน เลือดอาจถูกเจาะถึง 49 ml

มาตรการจะถูกนำมาใช้เพื่อปกป้องตัวตนของผู้บริจาคตัวอย่างเลือด โดยไม่ระบุตัวตนในตัวอย่างวัสดุทางชีวภาพเมื่อลงทะเบียนไว้ที่สถาบันวิจัย

การเชื่อมโยงระหว่างชื่อผู้เข้าร่วมวิจัยและรหัสที่เป็นตัวเลขจะไม่สามารถใช้ได้กับพนักงานที่จัดการกลุ่มตัวอย่างวัสดุชีวภาพ หรือนบุคลากรใดๆ ที่ร้องขอตัวอย่าง

การคงความลับอย่างเคร่งครัดและการคงห่วงโซ่ของการดูแลจะได้รับการปฏิบัติในการเก็บรวบรวมและจัดเก็บตัวอย่างทางชีวภาพ  
รายละเอียดที่สมบูรณ์ของระเบียบวิธีการวิจัยของวัสดุทางชีวภาพมีอยู่ใน MOO

## การใช้ยาอย่างสม่ำเสมอ

เพื่อประเมินการใช้ยาอย่างสม่ำเสมอ การสำรวจการสัปดาห์ 4 อาการแบบตัดแปลงของ Morisky (คำตอบตามมาตรวัด Likert ต่อคำถาม 4 คำถาม)<sup>53</sup>

<sup>56</sup> [ENREF 54](#) ENREF 54 จะถูกทำให้แล้วเสร็จเมื่อพบแพทย์เพื่อประเมินและเพื่อสูม เมื่อ 6 เดือน และเมื่อพบแพทย์เพื่อประเมินในทุกๆ ครั้งต่อไป

## การประเมินการดำเนินชีวิต

เพื่อประเมินความพร้อมของผู้เข้าร่วมวิจัยแต่ละคนที่เปลี่ยนแปลงพฤติกรรมสุขภาพที่เกี่ยวข้อง

ผู้ประสานงานการวิจัยจะใช้แบบสอบถามที่พัฒนาเป็น โปรแกรมการประเมินผู้ป่วยเป็นศูนย์กลางและให้คำปรึกษาเพื่อการออกกำลังกายและโภชนาการ (PACE)

จะให้การตอบสนองการสำรวจสั้นเหล่านี้ในการให้คำปรึกษาสำหรับคัดแปลงการให้คำปรึกษาด้านการดำเนินชีวิต การประเมินเหล่านี้จะเกิดขึ้นในเวลาที่สุดที่ 3 เดือน, 12 เดือนเป็นประจำทุกปีและในการพบแพทย์เพื่อประเมินและจบการร่วมวิจัย

## การประเมินคุณภาพชีวิต

เพื่อหาปริมาณผลของคุณภาพชีวิตของคนที่ใช้ในทุกด้านใน ISCHEMIA ชุดเครื่องมือที่ตรวจสอบแล้วจะถูกนำมาใช้

คุณภาพชีวิตที่เกี่ยวข้องกับการปวดเค้นจะถูกวัดโดยแบบสอบถามภาวะปวดเค้นเชิงอัตตาคติ (SAQ); อาการหายใจจากระดับการหายใจลำบากของ Rose;

ดัชนีสถานะการเคลื่อนไหวของ Duke ของฟังก์ชันทางร่างกายเฉพาะโรค (DASI) และมาตรวัดข้อจำกัดทางร่างกาย SAQ เฉพาะอาการปวดเค้น;

ระดับคะแนนสุขภาพทั่วไปของ Rand; มาตรวัดความเครียดที่รับรู้ (PSS) ที่แสดงความสุขทางด้านจิตวิทยาและอาการคัดกรองความซึมเศร้า

และแบบสอบถามสุขภาพของผู้ป่วย -8 (PHQ-8); การวัดทัศนคติในแง่ดีเกี่ยวกับอนาคตจากการทดสอบการปฐมนิเทศชีวิต - ปรับปรุงแล้ว (LOT-R); EQ-5D

ที่วัดภาวะของภาวะสุขภาพโดยรวมและทั่วไป และกลุ่มรายการข้อมูลส่วนตัว (เช่น สถานภาพสมรส การศึกษา รายได้ที่ได้รับ)

เราจะใช้ข้อมูลเหล่านี้ในการวิเคราะห์ภาวะสุขภาพของผู้เข้าร่วมวิจัยในทั้งสองกลุ่มในช่วงเวลา

เพื่อที่จะหาจำนวนทั้งขนาดและทิศทางของการกู้คืนสถานะของสุขภาพที่เป็นหน้าที่ของกลยุทธ์การจัดการแบบสูม

## การประเมินผลทางเศรษฐศาสตร์

เพื่อเป็นมาตรการของการใช้ประโยชน์ทางการแพทย์ ข้อมูลการใช้ทรัพยากร รวมทั้งการเข้าโรงพยาบาล การเข้าพบแพทย์ในแผนกฉุกเฉิน

วิธีการและการทดสอบทางหัวใจที่เลือกจะถูกรวบรวมโดยผู้ประสานงานสถาบันวิจัยตลอดการทดลอง ในการพบแพทย์เพื่อประเมิน ISCHEMIA แต่ละครั้ง

หรือเมื่อติดต่อและกรอกลงในฐานข้อมูลการวิจัยหลัก EDC ข้อมูลเหล่านี้ ร่วมกับข้อมูลการเรียกเก็บเงิน

(ที่เก็บรวบรวมสำหรับผู้เข้าร่วมวิจัยการวิจัยในสหรัฐอเมริกาโดยเฉพาะ โดยทีมเศรษฐกิจ EQOLCC

และป้อนเข้าสู่ฐานข้อมูลที่แยกต่างหากจากฐานข้อมูลหลักของการวิจัย EDC)

จะถูกใช้ในการประเมินและเปรียบเทียบค่าใช้จ่ายในการดูแลทางการแพทย์จากมุมมองของ ระบบการดูแลสุขภาพของสหรัฐฯ สำหรับกลุ่มกลยุทธ์การจัดการทั้งสอง

ยังสามารถใช้ข้อมูลร่วมกับข้อมูลจุดยุติทางคลินิกและคุณภาพของชีวิต ในการคำนวณค่าใช้จ่ายสุทธิที่เพิ่มขึ้น และอายุขัยที่มีการปรับด้วยคุณภาพ

ที่เกี่ยวข้องกับกลยุทธ์แบบเปิดแผล และผลที่เกิดขึ้นในอัตราส่วนต้นทุนต่อประสิทธิผลที่เพิ่มขึ้นในการทดลอง มีรายละเอียดที่ระบุไว้ใน MOO

## ตารางระยะเวลาของการประเมินผล

### ภาพรวมของการพบแพทย์เพื่อประเมิน

ผู้เข้าร่วมวิจัยทั้งหมดจะได้รับการคัดกรองคุณสมบัติ ให้ความยินยอม, ทำ CCTA (สำหรับผู้เข้าร่วมวิจัยทั้งหมดที่มี  $eGFR \geq 60$  ml/min) และเข้าในวิธีการสุ่ม

การติดตามผลในผู้เข้าร่วมวิจัยที่ถูกสุ่มจะเกิดขึ้นที่ 1.5, 3, 6 และ 12 เดือนตามการสุ่มในช่วงปีแรก และทุก 6 เดือนหลังจากนั้น ซึ่งมีการพบแพทย์เพื่อประเมินที่คลินิกติดตามผลทางโทรศัพท์ และทดสอบอื่นตามที่อธิบายไว้ด้านล่าง (ดูตารางที่ 4 เพื่อหาตารางเวลาประเมินที่สมบูรณ์) ตารางเวลาของการประเมิน (ตารางที่ 4) ระบุวิธีการติดต่อที่ต้องการสำหรับการพบแพทย์เพื่อประเมินในแต่ละครั้ง การพบแพทย์เพื่อประเมินเมื่อ 6 เดือนอาจจะผ่านทางโทรศัพท์ หรืออีเมล โดยขึ้นอยู่กับความเสถียรของผู้เข้าร่วมวิจัย การควบคุมปัจจัยเสี่ยง และระยะทางของผู้เข้าร่วมวิจัยจากคลินิก ("ที่ตั้งทางภูมิศาสตร์") (ดูตารางที่ 4) ในกรณีที่เดินทางมาพบแพทย์เพื่อประเมินที่คลินิกไม่ได้ตามที่กำหนด จะมีการติดตามในรูปแบบอื่นๆ เพื่อให้แน่ใจว่าสามารถติดตามผู้เข้าร่วมวิจัยได้ เช่น โทรศัพท์, อีเมล การสื่อสารจากบุคลากรของแพทย์ มีอาชีพอื่นๆ ที่เป็นพันธมิตรด้านสุขภาพ หรือสมาชิกในครอบครัว หรือการทบทวนระเบียบสุขภาพแบบอิเล็กทรอนิกส์หรือระเบียบสารธารณะ หลังจากปีแรก ผู้เข้าร่วมวิจัยจะได้รับการติดตามทุก 6 เดือนจนถึงสิ้นสุดการทดลอง ซึ่งสถาบันวิจัยจะได้รับแจ้งให้ทราบเพื่อดำเนินการเข้าพบแพทย์เพื่อประเมินและปิดการร่วมวิจัย

การใช้โทรศัพท์หรืออีเมลติดตามทุก 6 เดือน หรือการสืบหาข้อมูลของฐานข้อมูลเกี่ยวกับสัญญาณชีพที่สำคัญอาจถูกดำเนินการต่อ หลังจากการพบแพทย์ประเมินทั้งหมดที่คลินิกเสร็จสิ้น เว้นแต่ต้องห้ามตามระเบียบข้อบังคับของท้องถิ่น ทั้งนี้ ขึ้นอยู่กับเงินทุนเพิ่มเติม เมื่อประสานงานเพื่อติดตามเหล่านี้ในระยะเวลา ข้อมูลเกี่ยวกับสุขภาพและยาในปัจจุบัน และช่วงเวลาเข้ารักษาตัวในโรงพยาบาลจะถูกเก็บไว้

การติดตามโดยใช้โทรศัพท์ ตัวเอง และ/หรืออีเมลอาจจะเกิดขึ้นสำหรับผู้เข้าร่วมวิจัยที่ลงทะเบียนและถูกยกเว้นในภายหลังจากการสุ่ม เนื่องจากผลการวิจัยของ CCTA ที่ไม่มีลิ้มเลือดอุดตัน หรือ LM CAD โดยขึ้นอยู่กับเงินทุนเพิ่มเติม อาจรวมถึงการพบแพทย์เพื่อประเมินถึง 5 ครั้งใน 18 เดือนแรก และการพบแพทย์เพื่อประเมินถึง 2 ครั้งต่อปีหลังจากนั้นจนกว่าจะจบการวิจัย ผู้เข้าร่วมวิจัยที่ถูกคัดออกเนื่องจากผลของ CCTA หรือการทดสอบโดยการออกกำลังกายจะถูกถามเพื่อให้ได้รับความยินยอมสำหรับการติดต่อเพื่อการวิจัยในอนาคต

**การถอนตัวจากการวิจัย:** การพบแพทย์เพื่อประเมินที่ครบถ้วนและสมบูรณ์เป็นสิ่งสำคัญมากสำหรับระยะเวลาของการวิจัย แต่ผู้เข้าร่วมวิจัยอาจปฏิเสธที่จะดำเนินการต่อด้วยกลยุทธการจัดการที่ได้รับมอบหมายของตนเองในเวลาใดก็ได้ สิ่งนี้ไม่ก่อให้เกิดการถอนตัวจากการวิจัย ผู้เข้าร่วมวิจัยจะยังคงที่จะปฏิบัติตามกำหนดการในการประเมินอยู่ต่อไป ถ้าในเวลาใดก็ตาม อาสาสมัครปฏิเสธที่จะดำเนินการพบแพทย์เพื่อประเมินต่อ จะมีการใช้ความพยายามทุกอย่างติดต่อทางโทรศัพท์ เป็นลายลักษณ์อักษร, อีเมล, โดยตัวแทนที่ติดต่อกับครอบครัว เพื่อน หรือพันธมิตรผู้ให้บริการดูแลสุขภาพ หรือการทบทวนระเบียบเพื่อตรวจสอบว่าผลของเหตุการณ์ได้เกิดขึ้นแล้ว เว้นแต่อาสาสมัครปฏิเสธที่จะพบแพทย์เพื่อประเมินเช่นนั้น โดยเฉพาะ ฐานข้อมูลแห่งชาติที่บันทึกการเสียชีวิตจะถูกใช้เพื่อยืนยันสถานะที่สำคัญ เว้นแต่ต้องห้ามตามระเบียบข้อบังคับของท้องถิ่น เหตุผลสำหรับ (และระดับของ) การถอนตัวจะได้รับการบันทึกไว้สำหรับอาสาสมัครทุกคนที่ถอนตัวออกจากการวิจัย หรือสำหรับผู้ที่เกี่ยวข้องกับการพบแพทย์เพื่อประเมิน อาสาสมัครจะต้องระบุเป็นลายลักษณ์อักษรถึงการพบแพทย์เพื่อประเมินที่จะอนุญาต เมื่อหรือในการถอนตัว ถ้ามี

## คุณภาพชีวิต (QOL) และภาพรวมทางด้านเศรษฐศาสตร์

การเก็บรวบรวมข้อมูลทางเศรษฐกิจและคุณภาพชีวิต รวมทั้งมาตรการและตรวจสอบแบบสอบถามคุณภาพชีวิตที่ครบถ้วนจะถูกดำเนินการซ้ำที่เดือนที่ 3, 12, 24 และ 36 นับจากการสุ่ม และที่การพบแพทย์เพื่อประเมิน ISCHEMIA ครึ่งสุดท้ายโดยพนักงานสัมภาษณ์ทางโทรศัพท์ที่ผ่านการฝึกอบรมจากศูนย์ประสานงาน EQOL (EQOLCC) สำหรับผู้เข้าร่วมวิจัยที่ลงทะเบียนในอเมริกาเหนือและแยกตามผู้ประสานงานตามสถาบันวิจัยในสถาบันวิจัยนอกทวีปอเมริกาเหนือ แบบสอบถามคุณภาพชีวิตตัวแทนที่ได้รับจากญาติ ผู้ดูแลหรือระเบียนทางการแพทย์จะถูกใช้ เมื่อผู้เข้าร่วมวิจัยได้ตายในช่วงเวลาพบแพทย์เพื่อประเมิน ป่วยมากเกินไป, หรืออาจไร้ความสามารถ หรือไม่สามารถที่จะเข้าร่วมวิจัยได้ ประการสุดท้าย ชุดสั้นๆ

ของรายการที่บันทึกอาการปวดเค้นในช่วงเวลาที่เลือกและคุณภาพชีวิตตามภาวะหัวใจล้มเหลว (สั้น/อาการ/QOL)

จะถูกเก็บรวบรวมโดยผู้ประสานงานของสถาบันวิจัย และเข้าสู่ฐานข้อมูลการวิจัย EDC เมื่อพบแพทย์เพื่อประเมินทุก 36 เดือนที่ผ่านมา และจากนั้นในแต่ละ 6 เดือนจนกว่าจะพบแพทย์เพื่อประเมิน ISCHEMIA เพื่อปิดการร่วมวิจัย

อาการทั้งหมดและข้อมูลคุณภาพชีวิตจะเป็นข้อมูลที่ประมวลผลและวิเคราะห์โดยทีมงานคุณภาพชีวิต EQOLCC

การประเมินผลการเข้ารักษาในโรงพยาบาลที่เป็นส่วนหนึ่งของฐานข้อมูลการวิจัยหลัก EDC จะได้รับการจัดเก็บทั้งหมดจากผู้เข้าร่วมวิจัย ISCHEMIA ที่ถูกสุ่มในแต่ละช่วงการพบแพทย์เพื่อประเมินตลอดการทดลอง เพื่อให้เป็นชีวิตของการใช้ทรัพยากร นอกจากนี้ เพื่อเป็นส่วนหนึ่งของข้อมูลทางเศรษฐกิจใน ISCHEMIA ค่ารักษาพยาบาลสำหรับผู้เข้าร่วมวิจัยลงทะเบียนที่สถาบันวิจัยในสหรัฐอเมริกาเท่านั้นจะถูกรวบรวมตลอดการทดลองโดยทีมเศรษฐกิจ EQOLCC จากการประเมินการเข้ารักษาในโรงพยาบาลเช่นนี้ ข้อมูลการเรียกเก็บเงินในทางการแพทย์จะได้รับ แยกแยะ ประมวลผล และวิเคราะห์โดย EQOLCC

ตารางที่ 4 ตารางเวลาของการประเมินการวิจัยและวิธีการ (ดูคู่มือการใช้งานของการปฏิบัติการในหน้าต่างพบแพทย์เพื่อประเมิน)

	การพบแพทย์เพื่อประเมินและคัดกรอง	พบแพทย์เพื่อประเมิน CCTA	พบแพทย์เพื่อประเมินและดูสม (พบแพทย์เพื่อประเมินที่ห้องฉุกเฉิน)	การสวนหัวใจและ CABG	พบแพทย์เพื่อประเมิน								
					1.5 เดือน <sup>A</sup> พบแพทย์เพื่อประเมินที่ 1	3 <sup>A</sup> เดือน พบแพทย์เพื่อประเมินที่ 2	6 เดือน <sup>B</sup> พบแพทย์เพื่อประเมินที่ 3	12 เดือน <sup>A</sup> พบแพทย์เพื่อประเมินที่ 4	18 เดือน <sup>B</sup> พบแพทย์เพื่อประเมินที่ 5	24 เดือน พบแพทย์เพื่อประเมินที่ 6	30 เดือน <sup>B</sup> พบแพทย์เพื่อประเมินที่ 7	36 เดือน <sup>C</sup> พบแพทย์เพื่อประเมินที่ 8	ความถี่เมื่อเกินกว่า 36 เดือน
คัดกรองคุณสมบัติ	X												
แสดงความยินยอม (รวมทั้งความยินยอมสำหรับวัสดุชีวภาพ ถ้ามี)	X												
การทดสอบการตั้งครรภ์และกรือาตินีน <sup>D</sup>	X												
ประวัติทางการแพทย์/สถานะทางการแพทย์	X		X		X	X	X	X	X	X	X	X	Q6 เดือน
ยาโรคหัวใจ	X		X		X	X	X	X	X	X	X	X	Q6 เดือน
ส่งภาพการทดสอบขณะออกกำลังกายไปยังห้องปฏิบัติการหลัก <sup>E</sup>	X												
NYHA * และชั้น CCS**	X		X		X	X	X	X	X	X	X	X	Q6 เดือน
ลงนามเพื่อปล่อยเวชระเบียน			X			X			X			X	Q12 เดือน
โทโมกราฟรังสีหลอดเลือดคอมพิวเตอร์ (CCTA)		X <sup>F</sup>											
การประเมินความปลอดภัย <sup>G</sup>		X		X									
สัญญาณชีพ, น้ำหนัก, ส่วนสูง <sup>H</sup>			X		X	X	X	X	X	X	X	X	Q12 เดือน
ผลการทดลองมาตรฐาน <sup>I</sup>			X <sup>J</sup>		X	X	X	X	X	X	X	X	Q12 เดือน
เจาะเลือดเพื่อเป็นวัสดุชีวภาพ			X		X <sup>K</sup>								
ตัวอย่างทางชีวภาพที่ใช้เป็นวัสดุชีวภาพของหัวใจ <sup>L</sup>				X									
คลื่นไฟฟ้าหัวใจ (ECG) <sup>M</sup>			X	X <sup>N</sup>			X		X				เมื่อปิดการร่วมวิจัย
การประเมินการดำเนินชีวิต (PACE)***			X		X		X		X		X		Q12 เดือน
การให้คำปรึกษาการดำเนินชีวิต (PACE)***			X		X	X	X	X	X	X	X	X	Q6 เดือน
การสำรวจการสัปดาห์การเปลี่ยนแปลงของ Morisky			X			X	X	X	X	X	X	X	Q6 เดือน
การประเมินคุณภาพชีวิตที่สมบูรณ์ (คุณภาพชีวิต) <sup>O</sup>			X		X		X		X		X		เมื่อปิดการร่วมวิจัย
สรุปอาการ/ประเมินคุณภาพชีวิต <sup>P</sup>			X		X	X	X	X	X	X	X	X	Q6 เดือน
เริ่มต้นการรักษาด้วยการแพทย์ที่เหมาะสมที่สุด (OMT)			X										
การประเมินผลการรักษาด้วยการแพทย์และการเพิ่มประสิทธิภาพ <sup>Q</sup>					X	X	X	X	X	X	X	X	Q6 เดือน
กำหนดการสวนหัวใจสำหรับผู้เข้าร่วมวิจัยในกลุ่ม INV <sup>R</sup>			X										

การประเมินผลการรักษาในโรงพยาบาล					X	X	X	X	X	X	X	X	X	Q6 เดือน
การประเมินจุดดูแล				X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	Q6 เดือน

การพบแพทย์เพื่อประเมินจะได้รับกำหนด โดยขึ้นอยู่กับเวลาตั้งแต่วันที่เริ่ม (ช่วงเริ่มวิจัย)

\*NYHA-สมาคมหัวใจนิวยอร์ก \*\* CCS-สมาคมโรคหัวใจแคนาดา \*\*\*PACE- การประเมินที่ผู้ป่วยเป็นศูนย์กลางและการให้คำปรึกษาเพื่อการออกกำลังกายและโภชนาการ (PACE)

- A พบแพทย์เพื่อประเมิน 1.5, 3, และ 12 เดือนที่ควรอยู่ในคลินิก โดยขึ้นอยู่กับความเสถียรของผู้ร่วมวิจัย การควบคุมปัจจัยเสี่ยงและสภาพที่ตั้งทางภูมิศาสตร์
- B การพบแพทย์เพื่อประเมินที่ 6, 18, และ 30 เดือนที่อาจจะใช้ผ่านทางโทรศัพท์, อีเมล หรือในคลินิก โดยขึ้นอยู่กับความเสถียรของผู้ร่วมวิจัย การควบคุมปัจจัยเสี่ยงและสภาพที่ตั้งทางภูมิศาสตร์
- C หลังจากพบแพทย์เพื่อประเมินในเดือนที่ 36, การพบแพทย์เพื่อประเมินควรอยู่ในคลินิก อย่างน้อยทุก 12 เดือน การพบแพทย์เพื่อประเมินที่คลินิกสามารถถูกแทนที่ด้วยอีเมลหรือโทรศัพท์ ขึ้นอยู่กับความเสถียรของผู้ร่วมวิจัย การควบคุมปัจจัยเสี่ยง และสภาพที่ตั้งทางภูมิศาสตร์
- D ครีอาตินิน หากไม่ดำเนินการภายใน 90 วัน และทดสอบการตั้งครรภ์ถ้าก่อนระหมดประจำเดือน
- E ส่งภาพการทดสอบขณะออกกำลังกาย (ทันทีหลังจากที่ลงทะเบียนและก่อนที่จะสูด), แผ่นข้อมูลทางเทคนิค และการตีความของสถาบันวิจัย/รายงานในท้องถิ่นจากทดสอบขณะออกกำลังกายไปยังห้องปฏิบัติการหลัก
- F ไม่ต้องทำ CCTA ถ้าได้อัตราการกรองประมาณ < 60ml/min; ภาพ CCTA แบบปกติ และแผ่นข้อมูลทางด้านเทคนิคจะถูกโอนไปยังห้องปฏิบัติการหลัก CCTA สำหรับการตีความ
- G การประเมินความปลอดภัย (อ้างถึงตอนที่ 14.4)
- H ความสูงเป็นสิ่งจำเป็นเมื่อสูดเท่านั้น, ประเมินผลจำเป็นเฉพาะในกรณีที่มีการพบแพทย์เพื่อประเมินจะเสร็จสมบูรณ์ในคลินิก
- I ค่าทางห้องปฏิบัติการต้องระบุดังนี้: ไบซัน (คาร์บอกซิด) และ ทรานซามินสของตับ (ถ้าระบุ) และระดับ HbA1c (เมื่อพบแพทย์เพื่อประเมินที่เดือนที่ 4, 6, 8 และรายปีหลังจากนั้นสำหรับผู้ป่วยโรคเบาหวาน จะได้รับการร้องขอผลทางห้องปฏิบัติการเหล่านี้มาจากแพทย์ของผู้เข้าร่วมวิจัย ถ้าไม่สามารถใช้ผลลัพท์เหล่านี้ได้ ควรจะได้รับการส่งแพทย์ผู้รักษาผู้เข้าร่วมวิจัยหรือเจ้าหน้าที่วิจัย
- J ผลการทดลองมาตรฐานที่จำเป็นในการสูดที่รวมถึง ความสมบูรณ์ของเม็ดเลือด ค่าอิเล็กโทรไลต์, ครีอาตินิน, กลูโคส, ทรานซามินสของตับ ค่าไขมัน HbA1c สำหรับผู้เข้าร่วมวิจัยที่เป็นโรคเบาหวาน จากแพทย์ของผู้เข้าร่วมวิจัย เพราะเป็นที่คาดหวังว่า การตรวจเลือดเป็นประจำจะได้รับการดำเนินการภายใน 6 เดือนที่ผ่านมา; ถ้าไม่มี ก็จะต้องทำในเวลานี้
- K อาจถูกร้องขอ
- L สำหรับผู้เข้าร่วมวิจัย PCI: CK-MB ที่  $8-16 \pm 2$  ชั่วโมง หรือที่ออกจากโรงพยาบาล แล้วแต่ระยะมาไม่ถึงก่อน (วัดโทรโปตีนถ้า CK-MB ไม่สามารถใช้ได้) สำหรับผู้เข้าร่วมวิจัยที่ผ่าน CABG: CK-MB ที่  $18 \pm 6$  ชั่วโมง (วัดโทรโปตีนถ้า CK-MB ไม่สามารถใช้ได้) การดึงตัวชี้ทางชีวภาพทั้งหมดควรได้รับการบันทึกไว้ใน eCRF ขอนแนะนำให้วัดตัวชี้ทางชีวภาพก่อนวิธีการทำ PCI และ CABG
- M ส่งไปที่ห้องปฏิบัติการหลักคั่นคลื่นไฟฟ้าหัวใจหลักที่จำเป็นสำหรับการเข้ารับการรักษาโรคหัวใจและการเปิดหลอดเลือดทั้งหมด; คลื่นไฟฟ้าหัวใจในปี 1 เป็นตัวเลือก (กรอกในสถาบันวิจัย)
- N วิธีการหลังจากคลื่นไฟฟ้าหัวใจ ( $60 \pm 30$  นาทีหลังจาก PCI, 3 วันหลังจาก CABG-)
- O แบบสอบถามภาวะปวดเส้นซิงเดิล/คลื่นสถานะการเคลื่อนไหวของคลื่น/ระดับคะแนนสุขภาพทั่วไปของ Rand/มาตราวัดความเครียดที่รับรู้/แบบสอบถามสุขภาพของผู้ป่วย/การทดสอบการปฐมภูมิเทคซิวิด - ปรับปรุงแล้ว/EQ-5D/ประชากรศาสตร์
- P แบบสอบถามภาวะปวดเส้นซิงเดิล /ระดับการหายใจลำบากของ Rose/EQ-5D
- Q เมื่อพบแพทย์เพื่อประเมินในแต่ละครั้ง ทีมวิจัยร่วมกับแพทย์ผู้รักษาจะประเมินประสิทธิภาพของการรักษาทางการแพทย์และเพิ่มประสิทธิภาพตามความจำเป็น ตามคำแนะนำของแนวปฏิบัติและวิธีการของวิธีการวิจัย
- R การสวนหัวใจตามแผนและการเปิดหลอดเลือดเฉพาะในกลุ่ม INV ๑ MOO เพื่อหากรอบเวลาสำหรับการดำเนินการสวนหัวใจและการเปิดหลอดเลือดหลังการสูด การสวนและการรักษาที่ดีที่สุดในการเปิดหลอดเลือดควรจะถูกกำหนดเป้าหมายภายใน 30 วันหลังจากการสูดในกลุ่มกลยุทธ์เปิดแผล ในกลุ่มการรักษาแบบอนุรักษ์ การสวนหัวใจและการเปิดหลอดเลือดที่ดีที่สุดจะถูกส่งวนไว้สำหรับผู้ที่มีอาการปวดเส้นวัสดุแบบไม่ตอบสนองการรักษาหรือเหตุการณ์ขาดเลือดเฉียบพลัน



#### การพบแพทย์เพื่อประเมินและคัดกรอง

- ผู้ป่วยที่มีการขาดเลือดในระดับปานกลางเป็นอย่างน้อยจากการถ่ายภาพการทดสอบขณะออกกำลังกาย ([ดูตารางที่ 1](#)) จะได้รับการประเมินเป็นผู้สมัครที่มีศักยภาพในการวิจัย
- ประวัติทางการแพทย์ทั่วไปและการเดินของหัวใจจะถูกตรวจสอบสำหรับการมีคุณสมบัติตามเกณฑ์รับเข้า/เกณฑ์คัดออกใน [ตอนที่ 5.3](#)
- ความเต็มใจของทั้งสองผู้ร่วมวิจัยที่คาดหวังและแพทย์ของตนเองสำหรับการมีส่วนร่วมตลอดการวิจัยจะได้รับการยืนยัน
- ผู้เข้าร่วมวิจัยที่ได้รับการคัดกรองทั้งหมดจะถูกบันทึกไว้ในแฟ้มเอกสารบันทึกการตรวจคัดกรอง
- ผู้เข้าร่วมวิจัยที่คาดหวังที่ตรงกับเกณฑ์รับเข้าและเกณฑ์คัดออกที่ขาดเลือดในทางคลินิกและสถาบันวิจัยและสนใจในการเข้าร่วมการวิจัยจะได้รับการยินยอมสำหรับการวิจัย
- ผู้เข้าร่วมวิจัยที่  $eGFR \geq 30 \text{ ml/min}$  จะได้รับหมายเลขประจำตัวการวิจัยผ่านระบบ IVRS/IXRS ผู้เข้าร่วมวิจัยเหล่านี้ถือว่าเป็น "ถูกลงทะเบียน" (ไม่สุ่ม)
- การทดสอบ ตรีเอดินีน ถ้าไม่ได้รับการดำเนินการภายใน 90 วัน
- ทดสอบการตั้งครรภ์ถ้าก่อนระหัดประจำเดือน
- สำหรับผู้เข้าร่วมวิจัยที่ลงทะเบียนแล้ว ภาพการทดสอบขณะออกกำลังกายจะถูกโอนไปยังห้องปฏิบัติการหลักที่เหมาะสมโดยทางอิเล็กทรอนิกส์ ([ดูตอนที่ 6.4](#))

#### การพบแพทย์เพื่อประเมิน CCTA

- สำหรับผู้ที่มี  $eGFR \geq 60 \text{ ml/min}$ , CCTA แบบปกปิดจะถูกดำเนินการ
- ภาพ CCTA แบบปกปิดจะถูกโอนไปยังห้องปฏิบัติการหลัก CCTA สำหรับการตีความ
- ผู้เข้าร่วมวิจัยที่  $eGFR 30-59 \text{ ml/min}$  ที่ไม่จำเป็นต้องทำ CCTA ก่อนที่จะสุ่ม
- การประเมินความปลอดภัย (เช่น ภาวะแทรกซ้อนของ CCTA)

#### การพบแพทย์เพื่อประเมินและสุ่ม (พบแพทย์เพื่อประเมินที่ช่วงเริ่มวิจัย) (เป้าหมายภายใน 15 วันจากวันที่ให้ความยินยอมของผู้เข้าร่วมวิจัย)

- ขึ้นชั้นการขาดเลือดและคุณสมบัติ CCTA
- ประวัติทางการแพทย์รวมทั้งยา CV จะได้รับการบันทึกไว้
- NYHA และ CCS ระดับ (ดู MOO)
- การสรุปอาการ/ประเมินคุณภาพชีวิตจะถูกรวบรวม (ก่อนการสุ่มที่เกิดขึ้นจริง)

- การประเมินคุณภาพชีวิตที่สมบูรณ์ จะถูกรวบรวม (ก่อนการสุ่มที่เกิดขึ้นจริง)
- การสำรวจการสัปดาห์การแบบคัดแปลงของ **Morisky (ดู MOO)**
- สัญญาณชีพ, ความสูงและน้ำหนักจะได้รับการวัด
- คลื่นไฟฟ้าหัวใจแบบ 12 สายจะถูกรวบรวม และส่งไปยังห้องปฏิบัติการหลักด้านคลื่นไฟฟ้าหัวใจ;  
คลื่นไฟฟ้าหัวใจและอาการขณะทดสอบออกกำลังกาย และผลการไหลเวียนโลหิตจะถูกส่งไปยังห้องปฏิบัติการหลักด้านคลื่นไฟฟ้าหัวใจ
- ผลการทดสอบทางห้องปฏิบัติการปกติที่ดำเนินการภายใน 6 เดือนของการพบแพทย์เพื่อประเมินจะถูกรวบรวมไว้ได้แก่ **HbA1c** สำหรับผู้เข้าร่วมวิจัยที่เป็นโรคเบาหวาน หากไม่สามารถใช้ผลการทดสอบเหล่านี้  
การเจาะเลือดสำหรับการทดสอบในห้องปฏิบัติการปกติจะได้รับการดำเนินการที่การพบแพทย์เพื่อประเมินครั้งนี้ (ดู MOO)
- การเจาะเลือดช่วงเริ่มวิจัยสำหรับตัวบ่งชี้ทางชีวภาพ และวัสดุทางชีวภาพในทางพันธุกรรม
- ผู้เข้าร่วมวิจัยที่มีคุณสมบัติจะถูกสุ่มลงในกลยุทธ์ **INV** หรือ **CON** ผ่านระบบ **IVRS/ระบบ IXRS** (ถือว่าผู้เข้าร่วมวิจัยเหล่านี้ถูกสุ่มแล้ว)
- ผู้เข้าร่วมวิจัยที่ถูกสุ่มเข้าในกลยุทธ์ **INV** ควรกำหนดเป้าหมายที่จะได้รับการสวนหัวใจ และการเปิดหลอดเลือดที่ดีที่สุดที่จะแล้วเสร็จภายในกำหนดเป้าหมาย 30 วันนับจากการสุ่ม
- **PACE** จะถูกดำเนินการสำหรับผู้เข้าร่วมวิจัยทั้งหมด
- เริ่มต้น **OMT** ในผู้เข้าร่วมวิจัยที่สุ่มทั้งหมด ตามข้อเสนอแนะของแนวทางและวิธีการวิธีการวิจัย

การสวนหัวใจและการเปิดหลอดเลือดสำหรับผู้เข้าร่วมวิจัยที่ถูกสุ่มลงในกลยุทธ์ **INV** (ระเบียบวิธีการวิจัยที่ได้รับมอบหมาย);  
ยังใช้ได้กับทุกวิธีการของการเปิดหลอดเลือดสำหรับผู้เข้าร่วมวิจัยทั้งสองกลยุทธ์การจัดการ

- สำหรับระเบียบวิธีการวิจัยที่ได้รับมอบหมายสำหรับการสวนหัวใจและการเปิดหลอดเลือด (ผู้เข้าร่วมวิจัยในกลยุทธ์ **INV**) จะบรรลุเป้าหมายภายใน 30 วันนับจากวันที่สุ่ม
- การเปิดหลอดเลือดจะถูกดำเนินการตามการรักษาด้วยการเปิดหลอดเลือดที่เหมาะสม (**ORT**) (อ้างถึง **MOO**)
- สำหรับผู้เข้าร่วมวิจัยที่ผ่าน **PCI**
  - คลื่นไฟฟ้าหัวใจ 12 สายจะถูกรวบรวมดำเนินการหลังจาก **PCI**-ที่  $60 \pm 30$  นาทีและตามความจำเป็นสำหรับอาการปวดเค้น
  - การเจาะเลือดสำหรับ **CK-MB** ที่  $8-16 \pm 2$  ชั่วโมง หลังจาก **PCI** หรือที่ออกจากโรงพยาบาล แล้วแต่ระยะมาใดถึงก่อน (วัดโทรโปนินถ้า **CK-MB** ไม่สามารถใช้ได้)
  - การวัดตัวบ่งชี้ทางชีวภาพทั้งหมดก่อนและหลังวิธีการจะถูกบันทึกไว้ใน **eCRF**
- สำหรับผู้เข้าร่วมวิจัย **CABG**
  - คลื่นไฟฟ้าหัวใจ 12 สายจะถูกรวบรวมดำเนินการในวันที่ 3 หลังจาก **CABG** หรือเมื่อออกจากโรงพยาบาล แล้วแต่ระยะใดถึงก่อน และตามความจำเป็นสำหรับอาการปวดเค้น
  - เจาะเลือดสำหรับ **CK-MB** ที่  $18 \pm 6$  ชั่วโมงหลังจาก **CABG**-(วัดโทรโปนินถ้าไม่สามารถใช้ **CK-MB** ได้)

- การวัดตัวบ่งชี้ทางชีวภาพทั้งหมดก่อนและหลังวิธีการจะถูกบันทึกไว้ใน eCRF

#### พบแพทย์เพื่อประเมินที่ 1.5 เดือน (6 สัปดาห์) (พบแพทย์เพื่อประเมินที่ 1)

- การประเมินสถานะทางการแพทย์
- NYHA และระดับ CCS (ดู MOO)
- สัญญาณชีพและน้ำหนักจะได้รับการวัด
- การให้คำปรึกษาการดำรงชีพตาม PACE จะถูกดำเนินการ
- การสรุปอาการ/ประเมินคุณภาพชีวิตจะถูกรวบรวม
- การประเมินผลการเข้ารับรักษาในโรงพยาบาลจะมีการเก็บ
- จุดยุติจะได้รับการประเมิน
- ได้ผลทางห้องปฏิบัติการจากแพทย์ผู้รักษาของผู้เข้าร่วมวิจัยสำหรับค่าไขมัน (คอเลสเตอรอล) และทรานซามิเนสของตับ (เมื่อระบุไว้) หากไม่มี ควรจะได้รับผลทดสอบเหล่านี้จากแพทย์ผู้รักษาของผู้ป่วยหรือเจ้าหน้าที่การวิจัย
- เมื่อพบแพทย์เพื่อประเมินในแต่ละครั้ง ทีมผู้วิจัยร่วมกับแพทย์ผู้รักษาจะประเมินประสิทธิผลของการรักษาทางการแพทย์และเพิ่มประสิทธิภาพตามความจำเป็น ตามคำแนะนำของแนวปฏิบัติและวิธีการของวิธีการวิจัย

#### พบแพทย์เพื่อประเมินที่ 3 เดือน (พบแพทย์เพื่อประเมินที่ 2)

- การประเมินสถานะทางการแพทย์
- NYHA และ CCS ระดับ (ดู MOO)
- สัญญาณชีพและน้ำหนักจะได้รับการวัด
- การประเมินการดำเนินชีวิตและการให้คำปรึกษาตาม PACE จะถูกดำเนินการ
- การสรุปอาการ/การประเมินคุณภาพชีวิตจะถูกรวบรวม
- การประเมินคุณภาพชีวิตที่สมบูรณ์จะถูกรวบรวม
- การประเมินผลการเข้ารับรักษาในโรงพยาบาลจะมีการเก็บ
- การเจาะเลือดเป็นวัสดุชีวภาพจะถูกดำเนินการ
- จุดยุติจะได้รับการประเมิน

- ได้ผลทางห้องปฏิบัติการจากแพทย์ผู้รักษาของผู้เข้าร่วมวิจัยสำหรับค่าไขมัน (คอโรลอาหาร) และทรานสอามิเนสของตับ (เมื่อระบุไว้) หากไม่มี ควรจะแสดงผลทดสอบเหล่านี้จากแพทย์ผู้รักษาของผู้ป่วยหรือเจ้าหน้าที่การวิจัย
- เมื่อพบแพทย์เพื่อประเมินในแต่ละครั้ง ทีมผู้วิจัยร่วมกับแพทย์ผู้รักษาจะประเมินประสิทธิผลของการรักษาทางการแพทย์และเพิ่มประสิทธิภาพตามความจำเป็น ตามคำแนะนำของแนวปฏิบัติและวิธีการของวิธีการวิจัย

**พบแพทย์เพื่อประเมินที่ 18/6/2030 เดือน (พบแพทย์เพื่อประเมินที่ 3, 5, 7 ตามลำดับ)**

- การประเมินสถานะทางการแพทย์
- NYHA และ CCS ระดับ (ดู MOO)
- สัญญาณชีพและน้ำหนักจะได้รับการวัด (เฉพาะในกรณีที่พบแพทย์เพื่อประเมินที่คลินิก)
- การสำรวจการสัปดาห์การแบบคัดแปลงของ Morisky (ดู MOO)
- การให้คำปรึกษาการดำรงชีพตาม PACE จะถูกดำเนินการ
- การสรุปอาการ/ประเมินคุณภาพชีวิตจะถูกรวบรวม
- การประเมินผลการเข้ารักษาในโรงพยาบาลจะมีการเก็บ
- จุดยุติจะได้รับการประเมิน
- ได้ผลทางห้องปฏิบัติการจากแพทย์ผู้รักษาของผู้เข้าร่วมวิจัยสำหรับค่าไขมัน (คอโรลอาหาร) และทรานสอามิเนสของตับ (เมื่อระบุไว้) หากไม่มี ควรจะแสดงผลทดสอบเหล่านี้จากแพทย์ผู้รักษาของผู้ป่วยหรือเจ้าหน้าที่การวิจัย
- เมื่อพบแพทย์เพื่อประเมินในแต่ละครั้ง ทีมผู้วิจัยร่วมกับแพทย์ผู้รักษาจะประเมินประสิทธิผลของการรักษาทางการแพทย์และเพิ่มประสิทธิภาพตามความจำเป็น ตามคำแนะนำของแนวปฏิบัติและวิธีการของวิธีการวิจัย

**พบแพทย์เพื่อประเมินที่ 12/24/36 เดือน (พบแพทย์เพื่อประเมินที่ 4, 6, 8 ตามลำดับ)**

- การประเมินสถานะทางการแพทย์
- NYHA และ CCS ระดับ (ดู MOO)
- สัญญาณชีพและน้ำหนักจะได้รับการวัด
- คลื่นไฟฟ้าหัวใจแบบ 12 สายสื่อจะถูกดำเนินการและส่งไปยังห้องปฏิบัติการหลักเมื่อพบแพทย์เพื่อประเมินที่เดือนที่ 24 เท่านั้น จะต้องเก็บคลื่นไฟฟ้าหัวใจตัวเลือกไว้ที่สถาบันวิจัยที่ 12 เดือน
- การสำรวจการสัปดาห์การแบบคัดแปลงของ Morisky (ดู MOO)

- การประเมินการดำเนินชีวิตและการให้คำปรึกษาตาม PACE จะถูกดำเนินการ
- การสรุปอาการ/ประเมินคุณภาพชีวิตจะถูกรวบรวม
- การประเมินคุณภาพชีวิตที่สมบูรณ์ จะถูกรวบรวม (จนถึง 36 เดือน)
- การประเมินผลการเข้ารักษาในโรงพยาบาลจะมีการเก็บ
- จุดยุติจะได้รับการประเมิน
- ได้ผลทางห้องปฏิบัติการจากแพทย์ผู้รักษาของผู้เข้าร่วมวิจัยสำหรับค่าไขมัน (คอโรลอาหาร) และทรานสอามินเสของตับ (เมื่อระบุไว้) และ HbA1c สำหรับผู้เข้าร่วมวิจัยที่เป็นโรคเบาหวาน หากไม่มี ควรจะได้รับผลทดสอบเหล่านี้จากแพทย์ผู้รักษาของผู้ป่วยหรือเจ้าหน้าที่การวิจัย
- เมื่อพบแพทย์เพื่อประเมินในแต่ละครั้ง  
ทีมผู้วิจัยร่วมกับแพทย์ผู้รักษาจะประเมินประสิทธิภาพของการรักษาทางการแพทย์และเพิ่มประสิทธิภาพตามความจำเป็นตามคำแนะนำของแนวปฏิบัติและวิธีการของวิธีการวิจัย

พบแพทย์เพื่อประเมินอย่างต่อเนือง (ทุก 6 เดือนหลังจากเดือนที่ 36 จนกระทั่งออกจากกรร่วมวิจัย)

- การประเมินสถานะทางการแพทย์
- NYHA และ CCS ระดับ (ดู MOO)
- สัญญาณชีพและน้ำหนัก (เฉพาะที่เดินทางมาพบแพทย์เพื่อประเมินที่คลินิกทุกเดือนที่ 12)
- การสำรวจการสัปดาห์การแบบคัดแปลงของ Morisky
- การประเมินการดำเนินชีวิตตาม PACE (เฉพาะที่เดินทางมาพบแพทย์เพื่อประเมินที่คลินิกทุกเดือนที่ 12)
- การให้คำปรึกษาการดำรงชีวิตตาม PACE
- การสรุปอาการ/ประเมินคุณภาพชีวิตจะถูกรวบรวม
- การประเมินผลการเข้ารักษาในโรงพยาบาลจะมีการเก็บ
- จุดยุติจะได้รับการประเมิน
- ได้ผลทางห้องปฏิบัติการจากแพทย์ผู้รักษาของผู้เข้าร่วมวิจัยสำหรับค่าไขมัน (คอโรลอาหาร) และทรานสอามินเสของตับ (เมื่อระบุไว้) HbA1c (เฉพาะในผู้ที่มีโรคเบาหวานที่พบแพทย์เพื่อประเมินทุก 12 เดือน) หากไม่มี ควรจะได้รับผลทดสอบเหล่านี้จากแพทย์ผู้รักษาของผู้ป่วยหรือเจ้าหน้าที่การวิจัย

- เมื่อพบแพทย์เพื่อประเมินในแต่ละครั้ง  
ทีมผู้วิจัยร่วมกับแพทย์ผู้รักษาจะประเมินประสิทธิผลของการรักษาทางการแพทย์และเพิ่มประสิทธิภาพตามความจำเป็น  
ตามคำแนะนำของแนวปฏิบัติและวิธีการของวิธีการวิจัย

พบแพทย์เพื่อประเมินเมื่อปิดการร่วมวิจัย (นอกเหนือจากการประเมินทั้งหมดสำหรับการพบแพทย์เพื่อประเมินที่กำหนดอย่างสม่ำเสมอ)

- คลื่นไฟฟ้าหัวใจแบบ 12 สายสื่อจะถูกดำเนินการและส่งไปยังห้องปฏิบัติการหลัก
- การประเมินคุณภาพชีวิตที่สมบูรณ์จะถูกรวบรวม
- ได้ผลทางห้องปฏิบัติการจากแพทย์ผู้รักษาของผู้เข้าร่วมวิจัยสำหรับค่าไขมัน (คอเลสเตอรอล) และทรานสเอมีนของตับ (เมื่อระบุไว้) และ HbA<sub>1c</sub>  
สำหรับผู้เข้าร่วมวิจัยที่เป็นโรคเบาหวาน หากไม่มีจากแพทย์ที่รักษาผู้ร่วมวิจัย  
ควรจะได้รับผลทดสอบเหล่านี้จากแพทย์ผู้รักษาของผู้ป่วยหรือเจ้าหน้าที่การวิจัย

## การตัดสินใจเหตุการณ์ทางคลินิก

---

คณะกรรมการพิจารณาตัดสินเหตุการณ์ที่คลินิก (CEC) จะทบทวนและพิจารณาตัดสินเหตุการณ์จุดยุติหลักทั้งหมด และจุดยุติรองที่เลือกในแบบปกปิดตามคำจำกัดความของการวิจัย จุดยุติที่ตัดสินจะรวมการเสียชีวิต (รวมถึงสาเหตุ), กล้ามเนื้อหัวใจตาย หัวใจหยุดเต้นที่ไม่เสียชีวิต, การเข้ารับกษาในโรงพยาบาลสำหรับภาวะปวดเส้นที่ไม่เสถียร การเข้ารับกษาในโรงพยาบาลสำหรับโรคหัวใจล้มเหลว, หลอดเลือดสมองและภาวะการขาดเลือดชั่วคราว เนื่องจากการทดลองนั้นไม่ได้ถูกปกปิด เพื่อลดอคติในการสืบหาเหตุการณ์ กลยุทธ์หลายจะถูกใช้เพื่อระบุ ("เรียก") จุดยุติที่สงสัยทั้งหมดในผู้เข้าร่วมวิจัยทั้งหมด รวมทั้งเครื่องมือรวบรวมข้อมูลอย่างละเอียด ที่สถาบันวิจัยมุ่งเน้นไปที่เหตุการณ์จุดยุติสำคัญของการคัดกรองข้อมูลห้องปฏิบัติการหลักของคลื่นไฟฟ้าหัวใจ การฝึกอบรมผู้วิจัยและผู้ประสานงานเกี่ยวกับวิธีการ CEC และการประมวลผลของเหตุการณ์ที่พบได้โดยแพทย์ในระหว่างการทบทวนแหล่งเอกสารที่เกี่ยวข้องกับจุดยุติที่ระบุไว้แล้ว การดูแลจะถูกนำไปยังผู้ทบทวนแบบปกปิดไปยังข้อมูลที่สามารถระบุตัวตนผู้เข้าร่วมวิจัยใดๆ หรือสามารถเปิดเผยการมอบหมายกลยุทธ์การจัดการแบบสุ่มสมาชิก CEC ไม่ได้เข้าถึงการมอบหมายกลยุทธ์การจัดการแบบสุ่มเพื่อหลีกเลี่ยงอคติ ซึ่งเป็นปัญหาที่สำคัญของกระบวนการในการทดลองนี้ซึ่งไม่ถูกปกปิด

## ข้อพิจารณาในทางสถิติและแผนการวิเคราะห์

### การกำหนดขนาดตัวอย่างและอำนาจการทดสอบทางสถิติ

#### ข้อพิจารณาและสมมติฐาน

ขนาดของกลุ่มตัวอย่างประมาณ 8,000 คนที่ถูกสุ่มได้รับเลือกให้ให้อำนาจการทดสอบที่สูงสำหรับการทดสอบสมมติฐานความเหนือกว่าเป็นตัวหลักภายใต้สมมติฐานที่สมเหตุสมผลเกี่ยวกับความถี่ของจุดยุติหลักที่เป็นผลลัพธ์รวม ขนาดของความแตกต่างในอัตราการเกิดเหตุการณ์สำหรับกลยุทธ์ INV เทียบกับ กลยุทธ์ CON และรูปแบบของการสะสมและคัดออก ร้อยละของผู้เข้าร่วมวิจัยที่ประสบจุดยุติหลักที่เป็นผลลัพธ์รวมภายใน 4 ปีจากการสุ่มในกลุ่ม CON ถูกคาดว่าจะจะเป็น 20% (ช่วง 15% -25%) โดยขึ้นอยู่กับภาระของโรคหลอดเลือดหัวใจในกลุ่มประชากรที่คาด (เอกสารของห้องปฏิบัติการหลักของการขาดเลือดในระดับปานกลางอย่างน้อย; เอกสาร CCTA ของ CAD ที่อุคตัน) นี้และขึ้นอยู่กับข้อมูลที่ไม่ถูกเผยแพร่จากการทดลอง COURAGE และรายการภาพการทดสอบขณะออกกำลังกายจำนวนมาก นอกจากอัตราเหตุการณ์ CON ตัวขับเคลื่อนหลักที่เพิ่มขึ้นของขนาดตัวอย่างที่ต้องการคือ ขนาดของประโยชน์ที่สามารถสมควรได้รับจากกลยุทธ์ INV การกำหนดนี้ขึ้นอยู่กับปัจจัยหลายๆ อย่าง รวมทั้ง (i) ประมาณการขนาดของอิทธิพลจากการวิจัยที่เกี่ยวข้อง (ii) การเพิ่มขึ้นที่คาดการณ์ไว้ในขนาดของอิทธิพลโดยใช้ CCTA ที่จะคัดออก CAD ที่ไม่อุคตัน, (iii) โอกาสที่ผู้เข้าร่วมวิจัยกลุ่ม CON จะได้รับการสวนหัวใจที่ละเมิดระเบียบวิธีการวิจัย; และ (iv) การประเมินของผู้วิจัยต่อขนาดของอิทธิพลต่ำสุดที่จำเป็น เพื่อให้มีผลกระทบและมีความเกี่ยวข้องทางคลินิก หลังจากพิจารณาอย่างรอบคอบจากปัจจัยเหล่านี้และสิ่งอื่นๆ ขนาดตัวอย่างถูกคำนวณที่จะให้อำนาจการทดสอบสูงในการตรวจสอบที่ลดลง 15% (เช่นจาก 20% เป็น 17% ใน 4 ปี) ของจุดยุติหลักในอัตรา 4 ปีที่เป็นผลลัพธ์รวมของผู้เข้าร่วมวิจัยการวิจัยที่ถูกสุ่มไปยัง INV เมื่อเทียบกับ CON (ดูตารางที่ 5 ส่วนเชิงอรรถเพื่อหาสมมติฐานอื่นๆ) ซึ่งตระหนักว่า อัตราการเกิดและความแตกต่างของใน ISCHEMIA อาจแตกต่างไปบ้างจากสมมติฐานเหล่านี้ ดังนั้น ขนาดตัวอย่างที่ต้องการ ได้ถูกคำนวณสำหรับค่าพารามิเตอร์ที่ผสมผสานอย่างมีเหตุผลที่แตกต่างกันหลายประการ ขนาดของกลุ่มตัวอย่างในขั้นสุดท้ายก็ถูกเลือกที่จะให้อำนาจการทดสอบอย่างเพียงพอ แม้ว่าสมมติฐานในปัจจุบันของเราพิสูจน์ให้เป็นไปในการศึกษาการสูญเสียอำนาจการทดสอบเนื่องจากการไม่ยึดมั่นในระเบียบวิธีการวิจัยได้สะท้อนให้เห็นในการวิเคราะห์ขนาดของกลุ่มตัวอย่างโดยใช้อำนาจการประมวลผลที่มีผลการรักษาที่สันนิษฐานในระดับค่อนข้างน้อย (20% เทียบกับ 17%) จริงๆ แล้ว หากยึดมั่นกับระเบียบวิธีการวิจัยที่สมบูรณ์แล้ว ผลการรักษาที่มีขนาดใหญ่กว่าจะเป็นไปได้ แม้ว่าวัตถุประสงค์ของการวิจัยมี้อยค่าในแง่ของการทดสอบสมมติฐาน (เช่นว่า กลยุทธ์ INV จะดีกว่า) วัตถุประสงค์ที่สำคัญอีกอย่างหนึ่งคือ การประมาณการขนาดของความแตกต่างของผลลัพธ์ (ที่อยู่ในระดับความแม่นยำทางสถิติที่ยอมรับได้) โดยไม่คำนึงถึงกลยุทธ์ที่ (ถ้ามี) ได้รับการพิสูจน์ว่าดีกว่า ดังนั้น การวิจัยมีอำนาจการทดสอบสำหรับการประมาณค่าพารามิเตอร์ที่แม่นยำ (คือช่วงความเชื่อมั่นที่แคบ) รวมทั้งอำนาจการทดสอบสมมติฐาน

#### สรุปผลของอำนาจการทดสอบและความแม่นยำ

ตามที่แสดงในตารางที่ 5 และ ตารางที่ 6 ทางด้านล่าง ขนาดตัวอย่างตามแผนของผู้เข้าร่วมวิจัยประมาณ 8,000 รายที่ถูกสุ่มจะส่งผลให้ประมาณการอัตราการเกิดอันตรายที่แตกต่างจากค่าอัตราการเกิดอันตรายจริงโดยไม่เกินระดับ 1.11 ด้วยความน่าจะเป็น 95% และจะให้ผลเป็นอำนาจการทดสอบ  $\geq 90\%$  สำหรับการเปรียบเทียบจุดยุติหลักที่เป็นผลลัพธ์รวมทั้งสองกลุ่มที่ถูกสุ่ม โดยสมมุติว่า อัตราการสะสมของจุดยุติหลักที่เป็นผลลัพธ์รวมใน 4 ปี คือ 20% ในผู้เข้าร่วมวิจัยที่ถูกสุ่มเข้าในกลุ่มกลยุทธ์ CON และน้อยกว่าระดับ 15% (คือลดลงจาก 20% ถึง 17%) ในผู้เข้าร่วมวิจัยที่ถูกสุ่มเข้าสู่กลยุทธ์ INV อำนาจการทดสอบจะ  $\geq 80\%$  ถ้าอัตราส่วนเหตุการณ์ 4 ปีของจุดยุติหลักที่เป็นผลลัพธ์รวมถูกลดลงเป็น 13% แทนที่ 15% ทั้งนี้ ยังคงสมมุติว่า อัตราสะสมที่ 4-ปีเป็น 20% ในกลยุทธ์ CON ดังนั้น เรามีอำนาจการทดสอบที่ดีเยี่ยม แม้จะมีการประมาณขนาดของผลในการรักษาแบบอนุรักษ์มากกว่าก็ตาม ในที่สุด อำนาจการทดสอบจะ  $\geq 80\%$  ถ้าอัตราการสะสม 4-ปีของจุดยุติหลักที่เป็นผลลัพธ์รวมเป็น 15% แทนที่จะเป็น 20% ในกลุ่มกลยุทธ์ CON และจะลดลงในระดับ 15% ในกลุ่มกลยุทธ์ INV ดังนั้น



เราจึงมีอำนาจการทดสอบที่ดีเยี่ยม แม้จะมีการประมาณการรักษามาบนุรักษ์มากขึ้นจากอุบัติการณ์ของจุดยุติหลัก  
อำนาจการทดสอบและความแม่นยำภายใต้สมมติฐานอื่นๆ ที่สรุปไว้ในตารางที่ 5 และ ตารางที่ 6 ทางด้านล่าง

ตารางที่ 5 อำนาจการทดสอบโดยประมาณเป็นฟังก์ชันของอัตราสะสมที่คาดว่าจะเกิดเหตุการณ์ 4-ปีใน CON และการลดความเสี่ยงสะสม 4-ปีใน INV (Δ)

คาดอัตราส่วนเหตุการณ์ CON ที่คาดคะเน 4 ปี	อำนาจการทดสอบโดยประมาณ		
% เหตุการณ์	Δ = 0.13	Δ = 0.15	Δ = 0.17
10%	48%	60%	72%
15%	67%	80%	89%
20%	82%	92%	97%
25%	92%	97%	99%
30%	97%	99%	≥ 99%

หมายเหตุ: Δ หมายถึงการลดสัมพัทธ์ของอัตราเหตุการณ์ 4 ปีในกลุ่ม INV เทียบกับ กลุ่ม CON สมมติฐาน: การทดสอบช่วงลอการิทึมสองด้านที่ อัลฟา = 0.05; ผู้เข้าร่วมวิจัย 4000 รายต่อกลุ่ม; เหลือการพบแพทย์เพื่อประเมิน 3.7 ปี; สูญเสียการพบแพทย์เพื่อประเมิน 0.85% ต่อปี; จำนวนครั้งที่ผู้รอดมีภาระจากแบบเลขดัชนี

ตารางที่ 6 ช่วงของความแม่นยำที่ประมาณ (ขอบเขตจากข้อผิดพลาด) เป็นฟังก์ชันจากอัตราส่วนเหตุการณ์สะสม 4 ปี ที่คาดคะเนในกลุ่ม CON และการลดความเสี่ยงสะสม 4 ปีในกลุ่ม INV (Δ)

อัตราส่วนเหตุการณ์ 4 ปีของกลุ่ม CON ที่คาดคะเน	ขอบเขตของความผิดพลาด (MOE)		
% เหตุการณ์	Δ = 0.13	Δ = 0.15	Δ = 0.17
10%	1.16	1.16	1.16
15%	1.13	1.13	1.13
20%	1.11	1.11	1.11
25%	1.10	1.10	1.10
30%	1.09	1.09	1.09

หมายเหตุ: MOE คือแอนติลอการิทึมของช่วงครึ่งความกว้างที่คาดหวังในช่วงความเชื่อมั่น 95% สำหรับอัตราส่วนอันตรายที่เป็นค่าลอการิทึม สมมติฐาน:  
ขึ้นอยู่กับรูปแบบ Cox ตัวแปรเดียวที่มีตัวบ่งชี้การรักษาสองตัว และช่วงความเชื่อมั่นแบบ Wald ที่ 95% ดูตารางที่ 5 เพื่อหาสมมติฐานเพิ่มเติม

#### แผนวิเคราะห์ทางสถิติ

การเปรียบเทียบการรักษาที่สำคัญทั้งหมดระหว่างกลุ่มที่สุ่มจะถูกดำเนินการตามหลักการของ "เจตนาที่จะบำบัด;" คือ ผู้เข้าร่วมวิจัยจะได้รับการวิเคราะห์ (และมีจุดยุติมาประกอบ) ตามกลยุทธ์แบบสุ่ม โดยไม่คำนึงถึงการทดสอบหรือการรักษาแบบเปิดผลที่ตามมา

การเปรียบเทียบทางสถิติจะดูค่า p-value โดยใช้การทดสอบนัยสำคัญสองด้าน  
แผนวิเคราะห์ทางสถิติจะถูกสรุปก่อนที่จะเสร็จสิ้นการทดลองและการวิเคราะห์ข้อมูล

### การวิเคราะห์จุดยุติหลัก

การเปรียบเทียบทางสถิติของทั้งสองกลุ่มที่สัมพันธ์กับจุดยุติหลักที่เป็นผลลัพธ์รวมจะเป็นการวิเคราะห์ "เวลาจนถึงเหตุการณ์" และดังนั้นจึงต้องขึ้นอยู่กับเวลาจากการสุ่มไปจนถึงการเกิดขึ้นครั้งแรกขององค์ประกอบใดๆ ของจุดยุติหลักที่เป็นผลลัพธ์รวม (CV ที่เสียชีวิตหรือ MI ที่ไม่เสียชีวิต) อันตรกิริยาแบบสัดส่วนของ Cox จะเป็นเครื่องมือวิเคราะห์หลักในการประเมินความแตกต่างของผลลัพธ์ระหว่างทั้งสองกลุ่มผู้รักษาอำนาจการทดสอบในการเผชิญกับความแตกต่างของผู้ร่วมวิจัย อาจมีการปรับแต่งการเปรียบเทียบโดยรวมสำหรับชุดที่เลือกจากตัวแปรร่วมช่วงเริ่มวิจัยที่สำคัญในเชิงคาดคะเนที่ได้ถูกกำหนดไว้ก่อนอย่างรอบคอบมาก่อนในรูปแบบที่กำหนดไว้ในแผนวิเคราะห์ทางสถิติ ระดับนัยสำคัญสำหรับการประเมินจุดยุติหลักจะเป็น  $\alpha = 0.05$  นอกเหนือจากการถดถอยของ Cox ความน่าจะเป็นที่จะอยู่รอดแบบไม่ขึ้นกับเหตุการณ์จะได้รับการประเมินเป็นฟังก์ชันของเวลาพบแพทย์เพื่อประเมินในกลุ่มรักษาแต่ละกลุ่มที่ใช้วิธีการของ Kaplan-Meier และนำเสนอตามลำดับจุดในช่วงความเชื่อมั่น 95% ถ้าข้อมูลแสดงหลักฐานของความแตกต่างโดยรวมของผลระหว่างกลุ่มกลยุทธ์ การจัดการต่อไปของเราคือจะตรวจสอบว่า ผลการรักษายกเว้นกันในผู้เข้าร่วมวิจัยทั้งหมดหรือไม่ หรือจะแตกต่างกันไปตามลักษณะเฉพาะของผู้เข้าร่วมวิจัย ซึ่งจะมาในรูปแบบที่ระบุไว้ในแผนการวิเคราะห์ทางสถิติ

### การวิเคราะห์จุดยุติรอง

จุดยุติรองที่จะถูกประเมินรวมถึง (1) คุณภาพชีวิตที่วัดโดยระดับความถี่ของภาวะปวดเส้น SAQ และคุณภาพ SAQ ของชีวิต (2) การผสมของการเสียชีวิตจากโรคหลอดเลือดหัวใจและกล้ามเนื้อหัวใจตายที่ไม่เสียชีวิต หรือโรคหลอดเลือดสมอง (3) การผสมของความตายจากโรคหัวใจและหลอดเลือด, MI ที่ไม่เสียชีวิต, หัวใจหยุดเต้นที่ไม่เสียชีวิต หรือการเข้ารับรักษาในโรงพยาบาลสำหรับภาวะปวดเส้นที่ไม่เสถียรหรือหัวใจล้มเหลว (4) การเสียชีวิตจากทุกสาเหตุ; (5) CV ที่เสียชีวิต (6) MI (7) หัวใจหยุดเต้นที่ไม่เสียชีวิต; (8) การรักษาในโรงพยาบาลสำหรับภาวะปวดเส้นที่ไม่เสถียร; (9) การเข้ารับรักษาในโรงพยาบาลสำหรับภาวะหัวใจล้มเหลว; (10) โรคหลอดเลือดสมอง; (11) ผลลัพธ์รวมของการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือด, MI ที่ไม่เสียชีวิต, โรคหลอดเลือดสมอง, หัวใจหยุดเต้นที่ไม่เสียชีวิต หรือการเข้ารับรักษาในโรงพยาบาลสำหรับภาวะปวดเส้นที่ไม่เสถียรหรือหัวใจล้มเหลว และ (12) การใช้ทรัพยากรสุขภาพ, ต้นทุน, และอัตราส่วนค่าใช้จ่ายต่อประสิทธิผล แผนสำหรับการวิเคราะห์คุณภาพชีวิตและจุดยุติที่ประหยัดถูกกล่าวไว้ด้านล่างใน [ตอนที่ 12.2.4](#) และ [ตอนที่ 12.2.5](#) สำหรับจุดยุติระดับรองอื่นๆ การวิเคราะห์จะคล้ายกับจุดยุติหลัก โดยใช้เวลาจากการสุ่มจนกระทั่งเกิดขึ้นครั้งแรกของจุดยุติรองที่ระบุเป็นตัวแทนรองสอง

คำจำกัดความของการดำเนินงานที่ชัดเจนของจุดยุติของการวิจัยแต่ละจุดจะถูกบันทึกไว้ในธรรมนูญของคณะกรรมการพิจารณาตัดสินเหตุการณ์ทางคลินิกและแผนวิเคราะห์ทางสถิติก่อนที่จะดำเนินการวิเคราะห์แบบไม่ปกปิด สำหรับ MI เราจะระบุความหมายหลัก (คัดแปลงมาจากความหมายสากลของ MI<sup>57</sup>); ที่จะใช้ในการวิเคราะห์หลักของจุดยุติหลักและจุดยุติรอง คำจำกัดความอื่นๆ (ที่จะใช้ในการวิเคราะห์จุดยุติรอง) จะรวมถึงความหมายสากลของ MI และเกณฑ์ในการจัดหมวดหมู่ของการขาดเลือดขนาดใหญ่ ข้อมูลที่ใช้ในการเก็บรวบรวมและวิธีการพิจารณาตัดสินจะช่วยให้สร้างคำนิยามจุดยุติทางเลือกของ MI

### แผนฉุกเฉินสำหรับเหตุการณ์จุดยุติหลักที่ไม่เพียงพอ

อัตราส่วนเหตุการณ์ที่คาดการณ์ไว้ที่ 20% ที่ 4 ปีสำหรับจุดยุติหลักที่เป็นผลลัพธ์รวมในผู้เข้าร่วมวิจัยในกลุ่ม CON อยู่บนพื้นฐานของแหล่งข้อมูลหลายแหล่ง ทั้งการวิจัยย่อยเวชศาสตร์นิวเคลียร์ COURAGE และรายการคำพยากรณ์ออกกำลังกายจำนวนมาก แม้ว่าเราเชื่อว่า อัตราที่คาดการณ์เป็นการรักษาแบบอนุรักษ์พอสมควร ประมาทการที่แม่นยำและยอมรับได้ของเหตุการณ์ที่แท้จริงของจุดยุติหลักจะไม่ได้รู้กันจนรับผู้เข้าร่วมวิจัย และได้พบแพทย์เพื่อประเมินจนมากพอ เพื่อให้แน่ใจว่าการวิเคราะห์หลักมีอำนาจการทดสอบและมีประโยชน์

จะมีการกำหนดแผนที่จะหาวิธีเพื่อขยายการพบแพทย์เพื่อประเมินและ/หรือเปลี่ยนจุดศูนย์กลาง โดยขึ้นอยู่กับข้อมูลอัตราการเกิดเหตุการณ์รวมก่อนการทบทวนครั้ง  
แรกของข้อมูลการทดลองที่ไม่ได้ปิด ในเวลาที่กำหนดในระหว่างการทดลอง

การวิเคราะห์จะถูกดำเนินการเพื่อประมาณ โดยรวมมีอัตราส่วนเหตุการณ์จุดศูนย์กลางทั้งหมด และคาดคะเนเหตุการณ์ที่สังเกตเป็นจำนวนล่าสุด

หากอำนาจการทดสอบที่ประมาณที่ไม่มีเงื่อนไข (คือ ตามข้อมูลอัตราการเกิดเหตุการณ์รวม; ไม่แยกตามกลุ่มรักษา) มีค่าน้อยกว่าที่กำหนดเป้าหมายเดิม 90% แล้ว  
จุดยุติหนึ่งจุดหรือมากกว่าหนึ่งจุดจะได้รับการพิจารณาดังต่อไปนี้:

1. ขยายเวลาพบแพทย์เพื่อประเมิน เพื่อให้เหตุการณ์มากขึ้น
2. เปลี่ยนจุดยุติหลักไปเป็นจุดที่เกิดขึ้นบ่อยครั้ง
  - จุดยุติหลักในปัจจุบันจะกลายเป็นจุดยุติรอง
  - จุดยุติหลักใหม่ที่น่าเสนอจะเป็นผลลัพธ์รวมของ CV ที่เสียชีวิต, MI, หัวใจหยุดเต้นที่ไม่เสียชีวิต หรือการเข้ารับรักษาในโรงพยาบาลสำหรับอาการปวดคลื่นไม่เสถียร หรือหัวใจล้มเหลว
3. ทำตามคำแนะนำของคณะที่ปรึกษาอิสระ

คณะที่ปรึกษาอิสระที่แตกต่างหากจาก DSMB

จะประชุมเพื่อวัตถุประสงค์ในการทบทวนประมาณการอำนาจการทดสอบที่ไม่มีเงื่อนไขและทำคำแนะนำให้ผู้آنวการ NHLBI

สมาชิกของคณะกรรมการนี้ จะไม่สามารถเข้าถึงข้อมูลที่ไม่ปิดโดยกลุ่มรักษาหรือข้อมูลอื่นๆ ที่อาจมีอคติต่อข้อเสนอแนะของตนเอง<sup>58, 59</sup>

รายละเอียดเพิ่มเติมจะสิ้นสุดด้วยความร่วมมือกับ DSMB และถูกบันทึกไว้ในแผนวิเคราะห์ทางสถิติ ก่อนที่จะวิเคราะห์ระหว่างกาลครั้งแรกในแบบ ไม่ปิด

### การวิเคราะห์คุณภาพชีวิต (QOL)

คุณภาพชีวิตเปรียบเทียบทั้งหมดจะเป็นไปตามหลักการของเจดนาที่จะบำบัด สำหรับตัวชี้วัดคุณภาพชีวิตแต่ละตัวที่ถูกตรวจสอบในการวิจัยนี้

การวิเคราะห์ข้อมูลจะถูกดำเนินการในหลายวิธีการ อันดับแรก เราจะจัดให้มีการวิเคราะห์เชิงพรรณนาต่างๆ และเปรียบเทียบโดยเจดนาที่จะบำบัด

ประมาณการอำนาจการทดสอบทางสถิติสำหรับการวิเคราะห์ในส่วนนี้ของเรานั้นขึ้นอยู่กับข้อมูลที่เก็บรวบรวมในการทดลอง COURAGE แสดงให้เห็นว่า

เราควรมีอำนาจการทดสอบมากกว่า 99% ในการตรวจสอบความแตกต่างที่ 1/4 ของความเบี่ยงเบนมาตรฐานใน 3 มาตรการหลักของคุณภาพชีวิตของเรา

ประการที่สอง เราจะตรวจสอบการเปลี่ยนแปลงเมื่อเวลาผ่านไปจากช่วงเริ่มวิจัย

และระบุปัจจัยที่สำคัญของการเปลี่ยนแปลงเหล่านั้น โดยใช้การวิเคราะห์การถดถอย

เนื่องจากไม่มีฉันทามติในปัจจุบันในเอกสารทางสถิติเกี่ยวกับวิธีที่ดีที่สุดที่จะจัดการกับปัญหาการเปรียบเทียบหลายตัวที่เกิดขึ้นจากการทดสอบในแต่ละระดับ

เราเสนอสองวิธีที่ถือกัน อันดับแรก เราจะมาในรูปแบบระบุความถี่ของอาการปวดคลื่นและมาตรวัดคุณภาพชีวิตจาก SAQ เป็นมาตรการเฉพาะ CAD

ที่น่าสนใจหลัก และมอบหมายการเปรียบเทียบอื่นๆ ทั้งหมดไปยังสถานะรอง (เชิงพรรณนา) ประการที่สอง

เราจะใช้วิธีการแบบผสมที่ทำให้การใช้ข้อมูลคุณภาพชีวิตทั้งหมดในแต่ละจุดในการประเมินผลการวิจัยเพื่อกำหนดรูปแบบรายละเอียดและเวลา (ผลคงที่)

เราสามารถประมาณความแตกต่าง โดยรวมในมาตรการคุณภาพชีวิต และการทดสอบสมมติฐานสากลของความไม่แตกต่างไปตามเวลา โดยใช้แบบจำลองที่พอดี

(Fitted model) นอกจากนี้ เรายังสามารถประเมินความแตกต่างในพื้นที่ภายใต้เส้นโค้งการรักษาก็ให้คุณภาพชีวิต 2 เส้น

(และทดสอบสมมติฐานของการไม่แตกต่างกัน โดยเป็นค่าเฉลี่ย) นอกจากนี้

เราสามารถประมาณความแตกต่างในคุณภาพชีวิตในตอนท้ายของการวิจัยหรือที่จุดกลาง ประการสุดท้าย

เพื่อกล่าวถึงความเป็นไปได้ของคุณภาพชีวิตที่มีอยู่ที่แตกต่างกันระหว่างประเทศแม้จะมีการใช้เครื่องมือตรวจสอบทางวัฒนธรรมของเราอย่างกว้างขวาง

เราจะตรวจสอบผลการปฏิสัมพันธ์ระหว่างคุณภาพชีวิตที่สำคัญ การรักษา และพื้นที่ทางภูมิศาสตร์

## การวิเคราะห์ทางเศรษฐศาสตร์สุขภาพ

การวิเคราะห์ทางเศรษฐศาสตร์สุขภาพสำหรับ ISCHEMIA จะประกอบด้วยสองส่วนที่สำคัญคือ

การเปรียบเทียบค่าใช้จ่ายของเจดนาที่จะบำบัดในเชิงประจักษ์ และการวิเคราะห์ต้นทุนต่อประสิทธิผล

การเปรียบเทียบหลักทางสถิติระหว่างการรักษาโรคทั้งสองกลุ่มนั้น ค่าใช้จ่ายในการทดลองจะถูกดำเนินการโดยเจดนาที่จะบำบัด

ผู้เข้าร่วมวิจัยที่ลงทะเบียนนอกสหรัฐอเมริกาจะได้รับการยกเว้นจากการวิเคราะห์ค่าใช้จ่ายหลักโดยเจดนาที่จะบำบัด

ขีดจำกัดของความเชื่อมั่นที่มีความแตกต่างของค่าใช้จ่ายที่สังเกตจะถูกสร้างขึ้นโดยใช้วิธีการบูทสแตรป์ (Bootstrap)

การวิเคราะห์ต้นทุนประสิทธิผลจะประมาณค่าใช้จ่ายที่จำเป็นต้องเพิ่มขึ้นเพิ่มปีอายุให้กลุ่มกลยุทธ์ INV เมื่อเทียบกับกลุ่มกลยุทธ์ CON ในการวิเคราะห์หรือรวมเราจะรวมน้ำหนักอรรถประโยชน์ในการประมาณค่าใช้จ่ายที่คุณภาพชีวิตที่ปรับเพิ่มขึ้นต่อปีในกลยุทธ์ INV ที่สัมพันธ์กับกลยุทธ์ CON

การวิเคราะห์เหล่านี้จะถูกดำเนินการจากมุมมองของสังคม และจะใช้ช่วงประมาณอายุการใช้งาน

เพื่อให้สามารถเปรียบเทียบอัตราส่วนต้นทุนต่อประสิทธิผลที่ประมาณและต้นทุน-อรรถประโยชน์ที่เพิ่มขึ้นกับมาตรฐานทางสังคม นอกจากนี้

เรา还将คำนวณอัตราส่วนต้นทุน-ประสิทธิผล/ต้นทุน-อรรถประโยชน์ในการทดลอง

แม้ว่าอัตราส่วนเหล่านี้จะถูกจำกัดค่าเนื่องจากความล้มเหลวที่จะตรวจสอบประโยชน์และค่าใช้จ่ายของในระยะยาว และในกรณีที่ไม่มีมาตรฐานเปรียบเทียบ

ค่าใช้จ่ายจะได้รับการปรับตามอัตราเงินเฟ้อ และทั้งค่าใช้จ่ายในและอายุขัยจะถูกลดทอนไปยังค่าปัจจุบัน ด้วยอัตราส่วนลด 3% ต่อปี

มีการเขียนกราฟการยอมรับอัตราส่วนต้นทุน-ประสิทธิผลที่แสดงความน่าจะเป็นของหัตถการ คือเกณฑ์ค่าใช้จ่าย-ประสิทธิผลของช่วงของความต้องการที่จะจ่าย

การวิเคราะห์ความไวอย่างกว้างขวางจะถูกดำเนินการ

## การวิเคราะห์ระหว่างกาล

ด้วยเหตุผลทางจริยธรรม การตรวจสอบระหว่างกาลของจุดยุติทางคลินิกและเหตุการณ์ความปลอดภัยที่สำคัญจะถูกดำเนินการในช่วงปกติในเวลาทดลอง

คณะกรรมการตรวจสอบข้อมูลและความปลอดภัยที่เป็นอิสระ (DSMB) ที่ได้รับการแต่งตั้งโดย NHLBI จะตรวจสอบความปลอดภัยของผู้เข้าร่วมวิจัย

และทบทวนประสิทธิภาพของการทดลอง (ดูตอนที่ 14.1) วัตถุประสงค์หลักของการวิเคราะห์ระหว่างกาลเหล่านี้คือ

การตรวจสอบความปลอดภัยของผู้เข้าร่วมวิจัยที่ได้ลงทะเบียนในการทดลอง และประเมินการเก็บสะสมข้อมูลจุดยุติแยกตามกลุ่มรักษา

เพื่อทดสอบความแตกต่างที่นิยมและเป็นไปได้ในกลยุทธ์การจัดการแบบสุ่ม 2 กลยุทธ์ นอกจากนี้

การตรวจสอบระหว่างกาลจะเกี่ยวข้องกับการทบทวนการรับสมัครผู้เข้าร่วมวิจัย การปฏิบัติตามระเบียบวิธีการวิจัย สถานะของการเก็บรวบรวมข้อมูล

การประเมินว่า การควบคุมอัตราการเกิดเหตุการณ์ของกลุ่มมีความสอดคล้องกับอัตราในการคำนวณขนาดตัวอย่างที่ตั้งสมมติฐานหรือไม่ และปัจจัยอื่นๆ

ซึ่งสะท้อนให้เห็นถึงความคืบหน้าโดยรวม และความสมบูรณ์ของการวิจัย เนื่องจากการวิเคราะห์ระหว่างกาลอาจเกิดขึ้น

เมื่อการพิจารณาตัดสินเหตุการณ์กำลังคืบหน้า การวิเคราะห์ระหว่างกาลจะเป็นไปตามเหตุการณ์ที่ตัดสินเป็นอันดับแรก

และต่อทุกเหตุการณ์ที่สามารถใช้ได้ที่ดีที่สุดเป็นอันดับรอง คือ ตามที่ตัดสินโดย CEC ถ้ามี หรือตามที่ eCRF/ผู้วิจัยกำหนดไว้

หากมีกรณีที่ไม่ได้รับการตัดสินโดย CEC

ผลการวิเคราะห์ระหว่างกาลและรายงานสถานะจะได้รับการทบทวนอย่างรอบคอบและเป็นความลับเป็นครั้งสุดท้ายโดย DSMB

แผนรายละเอียดสำหรับการตรวจสอบระหว่างกาลจะได้รับการบันทึกไว้ในแผนวิเคราะห์ DSMB ที่แยกกัน

การเปรียบเทียบระหว่างกาลตามกลยุทธ์การจัดการจะเน้นทุกสาเหตุของการเสียชีวิตและจุดยุติหลักที่เป็นผลลัพธ์รวม (ตายด้วยโรคหลอดเลือดหัวใจและ MI)

แบบจำลองอันตรายแบบสัดส่วนของ Cox ที่การรักษาเป็นตัวแปรร่วมจะถูกใช้สำหรับการวิเคราะห์ ประมาณการของอัตราส่วนอันตรายและช่วงความเชื่อมั่น 95%

ที่เปรียบเทียบกลยุทธ์ INV และ CON จะถูกรายงาน เพื่อความแน่นอนของการทดสอบนัยสำคัญที่ซ้ำของข้อมูลที่สะสม วิธีการเรียงลำดับกลุ่มของ Lan และ

DeMets<sup>60</sup> จะถูกใช้เป็นตัวชี้วัดสำหรับการตีความของผลการวิเคราะห์ระหว่างกาลเหล่านี้

ขอบเขตการตรวจสอบสำหรับจุดยุติแต่ละจุดจะขึ้นกับฟังก์ชันค่าใช้จ่ายแบบโอโบริอัน-เฟลมมิงที่สมมาตรสองด้าน ที่ระดับนัยสำคัญสองด้าน  $\alpha = 0.05$

วิธีการไอไบรอัน-เฟลมมิ่งต้องการค่าที่สำคัญมากในช่วงต้นของการวิจัย แต่ค่านี้ค่อนข้าง (คือลดลง) เมื่อการวิจัยก็จบกันไป<sup>61</sup> ขอบเขตการตรวจสอบที่เสนอเหล่านี้มีวัตถุประสงค์เพื่อเป็นแนวทางสำหรับการตีความของการวิเคราะห์ระหว่างกาล และไม่เป็นกฎสำหรับการยกเลิกในช่วงต้น

พารามิเตอร์ที่สำคัญเพิ่มเติมสำหรับการตรวจสอบระหว่างกาลจะมีความถี่ของการสวนหัวใจเริ่มต้นในผู้เข้าร่วมวิจัยการวิจัยที่ถูกสุ่มเข้าในกลุ่ม CON

การสวนหัวใจดังกล่าวจะถูกจัดขึ้นตาม (1) การสวนหัวใจได้รับอนุญาตตามระเบียบวิธีการวิจัยหรือไม่ (เช่น

สำหรับอาการไม่ตอบสนองการรักษาที่บันทึกเอกสารไว้) และ (2) การสวนหัวใจถูกนำหน้าด้วยเหตุการณ์จุดยุติหลักที่ไม่เสียชีวิต (เช่น MI) หรือไม่

รูปแบบของการสวนหัวใจบ่อยในระยะแรกในผู้เข้าร่วมวิจัยในกลุ่ม CON ที่ไม่มีเหตุการณ์จุดยุติมาก่อนจะแสดงว่า

การวิจัยอาจมีปัญหาในการบรรลุอำนาจการทดสอบทางสถิติสูง นอกจากนี้ หากเกิดเนื่องจากการละเมิดระเบียบวิธีการวิจัยบ่อยแล้ว

การที่ไม่พบผลการรักษาจะมีความท้าทายต่อการตีความ ในการวิเคราะห์ข้อกังวลเหล่านี้ อัตราการสวนหัวใจเริ่มแรกในกลุ่ม CON

จะถูกวิเคราะห์และรายงาน ที่มีการมุ่งเน้นการประมาณความน่าจะเป็นที่ผู้เข้าร่วมวิจัยในกลุ่ม CON จะใช้การสวนหัวใจภายในช่วงเวลาที่กำหนด

และก่อนเหตุการณ์ของจุดยุติ เพื่อให้ได้ความน่าจะเป็นเช่นนี้ การแจกแจงของ "เวลาจากการสุ่มจนถึงการสวนหัวใจ" สำหรับผู้เข้าร่วมวิจัยในกลุ่ม CON

จะถูกประมาณโดยใช้วิธีฟังก์ชันอุปติการณืสะสมสำหรับความเสี่ยงที่เกี่ยวข้อง<sup>62</sup> สำหรับการวิเคราะห์ชนิดหลังนี้

การติดตามผู้เข้าร่วมวิจัยจะถูกเซ็นเซอร์ในวันที่สุดท้ายที่ติดต่อมา หรือถูกยกเลิกหลังจากเหตุการณ์จุดยุติหลักของผู้เข้าร่วมวิจัยครั้งแรก แล้วแต่ข้อใดเกิดขึ้นก่อน

คำตัดสินที่เกี่ยวกับความต่อเนื่องของการวิจัยจะเกี่ยวข้องกับทั้งขนาดของความแตกต่างที่สังเกตได้ระหว่างกลยุทธ์ที่ถูกสุ่มและระดับของนัยสำคัญทางสถิติ

แต่ยังพิจารณาอย่างรอบคอบถึงหลายปัจจัยที่สำคัญอื่นๆ รวมทั้ง ความจำเป็นในการประมาณค่าพารามิเตอร์ที่แม่นยำ ความลับหน้าโดยรวม

และความสมบูรณ์ของการทดลอง (รวมถึงความถี่ของการสวนหัวใจในกลุ่ม CON ตามที่กล่าวไว้ข้างต้น) และข้อมูลที่มีจากการวิจัยอื่นๆ ในเวลาที่ DSMB

พิจารณา หากขอบเขตการหยุดถูกข้ามในช่วงต้นของการทดลอง ผลนี้ควรจะถูกยอมรับด้วยความรู้ว่า การเปิดหลอดเลือดอาจทำให้เกิดอันตรายในช่วงต้น

แต่มีผลประโยชน์ระยะยาว แม้ว่าเราจะตั้งสมมติฐานว่า ผลจะดีขึ้นตามกลยุทธ์ INV ก็ควรจะเน้นย้ำว่า

ผลการรักษาขนาดเล็กสำหรับจุดยุติหลักไม่จำเป็นต้องเป็นผลลบในการวิจัยแต่อย่างใด แท้จริงแล้ว

หลักฐานในกรณีที่ไม่มีการแนะนำของประโยชน์ขนาดใหญ่จากกลยุทธ์แบบเปิดผลจะมีความสำคัญมากต่อแนวทางในอนาคต และในทางคลินิก อย่างไรก็ตาม

ขนาดของกลุ่มตัวอย่างที่มีขนาดใหญ่เป็นสิ่งจำเป็นเพื่อที่จะได้รับหลักฐานดังกล่าวมา หากการวิจัยได้ถูกหยุดยั้งในช่วงต้น

ที่มีขนาดเล็กกว่าขนาดของกลุ่มตัวอย่างที่เต็มรูปแบบ

การขาดความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติอาจมาพร้อมกับช่วงความเชื่อมั่นที่กว้างและไม่มีข้อสรุปที่ชัดเจนก็อาจเป็นไปได้ DSMB

จะรวมมุมมองนี้พร้อมกับข้อพิจารณาอื่นๆ เมื่อมีการแนะนำที่เกี่ยวกับความต่อเนื่อง

## การจัดการข้อมูลและบันทึก

### ระบบการจับภาพข้อมูลทางอิเล็กทรอนิกส์ (EDC)

ชุดข้อมูลการวิจัยที่เต็มรูปแบบจะถูกเก็บไว้สำหรับผู้เข้าร่วมวิจัยในเฟสของการวิจัยที่ถูกสุ่ม ระบบรวบรวมข้อมูลหลักสำหรับ ISCHEMIA

จะใช้ระบบการจับภาพข้อมูลทางอิเล็กทรอนิกส์ (EDC) บนเว็บไซต์ แพลตฟอร์มตามมาตรฐาน (21 CFR ตอนที่ 11)

ในระบบการบันทึกข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์/ลายมือชื่ออิเล็กทรอนิกส์ที่ได้รับการรับรอง (ERES) ข้อมูลทั้งหมดที่จุดในการทดลองใดๆ ที่ได้เก็บรวบรวมเหล่านี้ ยกเว้นข้อมูลทางเศรษฐกิจและข้อมูลคุณภาพชีวิตจะถูกป้อนเข้าสู่ระบบ EDC

### การจัดการข้อมูลและคุณภาพ

ค่าใดๆ ที่ออกนอกช่วงและตัวแปรที่ขาดหายไปหรือไม่สอดคล้องกันจะถูกตั้งคำถามและพิจารณาที่สถาบันวิจัยในเวลาจริง ในระหว่างกระบวนการป้อนข้อมูล เมื่อแบบสอบถามถูกสร้างขึ้นกับตัวแปรโดยเฉพาะ จะถูกตั้งคำถามในเขตข้อมูลในฐานะข้อมูลที่ช่วยให้ระบบติดตามแบบสอบถาม

และจัดทำรายงานจากแบบสอบถามที่คงเหลือ ยังสามารถสร้างแบบสอบถามได้จากการทบทวนคู่มือการใช้งานรูปแบบข้อมูล

คำสั่งเหล่านี้จะถูกป้อนเข้าสู่ฐานข้อมูล และถูกติดตามในลักษณะเดียวกับคำสั่งที่คอมพิวเตอร์สร้างขึ้น ในช่วงเวลาปกติ ข้อมูลทั้งหมดจะถูกโอนจากฐานข้อมูล

EDC ไปยัง SAS สำหรับการสรุปทางสถิติ คำอธิบายของข้อมูล และการวิเคราะห์ข้อมูล การตรวจสอบข้อมูลไขว้จะถูกดำเนินการใน SAS

และข้อสังเกตตรงกันจะถูกตั้งคำถามและถูกแก้ไขอย่างเหมาะสมผ่านระบบการค้นหาข้อมูล ศูนย์ประสานงานข้อมูลและสถิติ (SDCC)

จะดำเนินการตรวจสอบการควบคุมคุณภาพของฐานข้อมูลภายใน และตรวจกำกับข้อมูลตลอดการทดลอง

### การรักษาความลับของข้อมูลและการรักษาความปลอดภัย

จะสามารถเข้าถึงข้อมูลระบบคอมพิวเตอร์ได้โดยใช้รหัสผ่าน และระบบการตรวจสอบจากส่วนกลางจะบันทึกและรายงานการเข้าถึงข้อมูลทั้งหมด

เครือข่ายคอมพิวเตอร์ DCRI ได้รับการป้องกันโดยไฟร์วอลล์ CRF แบบฟอร์มอิเล็กทรอนิกส์ (eCRF) จะถูกระบุด้วยหมายเลขการวิจัยเท่านั้น

เพื่อให้มั่นใจว่าผู้เข้าร่วมวิจัยไม่ถูกเปิดเผยชื่อ ไม่มีการระบุตัวตนของผู้เข้าร่วมวิจัยในการนำเสนอข้อมูล

ระเบียบการวิจัยที่อาจจะระบุตัวตนของผู้เข้าร่วมวิจัยจะถูกเก็บไว้เป็นความลับตามที่กฎหมายกำหนด ยกเว้นเมื่อจำเป็นต้องใช้ตามกฎหมาย

ผู้เข้าร่วมวิจัยจะไม่ถูกระบุด้วยชื่อ หมายเลขบัตรประจำตัวบุคคล (เช่นหมายเลขประกันสังคม หมายเลขประชาชน) ที่อยู่ เบอร์โทรศัพท์ หรือสิ่งอื่นๆ

ที่ระบุตัวตนของบุคคลในระเบียบการวิจัยโดยตรง ข้อมูลนี้จะถูกเก็บรักษาไว้โดยสถาบันวิจัยแต่ละแห่ง และจะไม่ถูกเปิดเผยต่อศูนย์ประสานงาน

ยกเว้นตามความจำเป็นสำหรับการรวมศูนย์ทางคลินิก คุณภาพชีวิต และการติดตามที่ประหยัดของผู้เข้าร่วมวิจัย ผู้เข้าร่วมวิจัยจะถูกแจ้งให้ทราบว่า

แพทย์ผู้วิจัยและทีมงานของเขา/เธอจะรายงานผลการทดสอบการวิจัยที่เกี่ยวข้องไปยังศูนย์ประสานงานและ NIH ผู้เข้าร่วมวิจัยจะถูกแจ้งให้ทราบว่า

ระเบียบของตนเองอาจถูกทบทวนเพื่อตอบสนองกฎระเบียบของรัฐบาลกลาง รัฐ หรือในระดับภูมิภาค/ท้องถิ่น ผู้ทบทวนอาจจะรวมถึงผู้ตรวจสอบ

CCC/SDCC, IRB/EC, NIH, หน่วยงานกำกับดูแลอื่นๆ ของรัฐบาลตามกฎหมายของท้องถิ่น หรือผู้แทนของหน่วยงานเหล่านี้

รูปภาพจะถูกแกะออกจากตัวคนภายในส่วนหัวของ DICOM ในระหว่างกระบวนการอัปโหลดภาพ

โดยผู้ให้บริการซึ่งจะต้องรับผิดชอบต่อการถ่ายโอนภาพและเก็บข้อมูลสำหรับการทดลองครั้งนี้

### การอบรม

เจ้าหน้าที่ของสถาบันวิจัยและห้องปฏิบัติการหลักทั้งหมดที่ได้รับอนุญาตให้ป้อนข้อมูลการวิจัย ISCHEMIA จะได้รับการฝึกอบรมเกี่ยวกับระบบ EDC

ระเบียบการฝึกอบรมจะได้รับการเก็บรักษาโดยหน่วยความช่วยเหลือ EDC ที่ SDCC

## การเก็บบันทึก

ระเบียบการวิจัยจะได้รับการดูแลโดยผู้วิจัยของสถาบันวิจัยเป็นระยะเวลาหก (6) ปีหลังจากการหมดอายุของโครงการ หรือระยะเวลาตามระเบียบข้อบังคับของท้องถิ่น แล้วแต่เวลาที่มีนานมากกว่า

## การจัดการข้อมูลทางเศรษฐกิจและคุณภาพชีวิต (EQOL)

การวิจัยทางเศรษฐกิจและคุณภาพชีวิตจะถูกรวมอย่างเต็มที่ในการทดลองทางคลินิก และจะถูกครอบคลุมในใบยินยอมของทดลองหลัก ผู้สัมภาษณ์จะถูกปิดไปยังกลุ่มการวิจัย การประมวลผลข้อมูล การควบคุมคุณภาพ และการวิเคราะห์ข้อมูล EQOL จะดำเนินการโดย EQOLCC แม้ว่าเครือข่ายคอมพิวเตอร์ EQOL ไม่ได้มีสภาพแวดล้อมที่ควบคุมเช่นเดียวกับฐานข้อมูลทางคลินิก EQOL ปฏิบัติตามโปรโตคอลของสิทธิ์ความปลอดภัยของเครือข่ายเดียวกัน รวมถึงการป้องกันรหัสผ่าน การเปิดเข้าระบบที่มีการหมดอายุ และการเข้าถึงที่จำกัด ระเบียบข้อมูลของผู้เข้าร่วมวิจัยจะถูกเก็บไว้เป็นความลับใน ฐานข้อมูล SQL Server ที่มีความปลอดภัยและแยกต่างหาก และชื่อของผู้เข้าร่วมวิจัยจะไม่ได้รับการปล่อยออกไป ถึงแม้ว่าผู้สัมภาษณ์จะต้องยกเลิกการปิดตัวตนของผู้ร่วมวิจัยเพื่อเก็บรวบรวมข้อมูล EQOL ข้อมูลที่ยกเลิกการปิดถูกบล็อกด้วยการเข้าถึงที่จำกัด และไม่มีฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์หรือแฟ้มการวิเคราะห์ที่ระบุถึงตัวตนของผู้เข้าร่วมวิจัยโดยตรง ฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์มีการระบุตัวตนในการวิจัย (เข้ารหัส) นอกเหนือจากการระบุตัวตนของผู้เข้าร่วมวิจัยที่ไม่เคยถูกเชื่อมโยงไปยังฐานข้อมูลทางคลินิก การระบุตัวตนจะไม่ถูกส่งให้กับสนับสนุนการวิจัยหรือบุคคลภายนอก ผู้สัมภาษณ์ได้รับการยินยอมจากผู้เข้าร่วมวิจัยโดยทางโทรศัพท์ที่ต้องการตามที่ IRB ของมหาวิทยาลัยคิงส์คอลก่อนที่แบบสอบถามจะถูกใช้ ข้อมูลทั้งหมดของ EQOL ถูกวิเคราะห์แบบรวม โดยที่การระบุตัวตนถูกเข้ารหัสในการวิจัย (ไม่มีการระบุตัวตนของผู้เข้าร่วมวิจัยโดยตรง) และยังไม่มีการเผยแพร่รายการระบุตัวตนของผู้เข้าร่วมวิจัยที่จะได้รับการนำเสนอในรูปแบบวาจาหรือลายลักษณ์อักษรใดๆ ไม่มีชื่อหรือข้อมูลที่สามารถระบุตัวตนอื่นๆ ที่ปรากฏอยู่บนข้อมูลหรือรายงานเกี่ยวกับการวิจัย

## แผนตรวจสอบความปลอดภัย

### ข้อมูลและคณะกรรมการตรวจสอบความปลอดภัย

คณะกรรมการตรวจสอบข้อมูลและความปลอดภัย (DSMB) จะได้รับการแต่งตั้งโดย NHLBI

ในการตรวจสอบความปลอดภัยของผู้เข้าร่วมวิจัยและการทบทวนประสิทธิภาพของการทดลอง ธรรมนูญของ DSMB

ที่กำหนดแนวทางดำเนินงานสำหรับคณะกรรมการและวิธีการสำหรับการประเมินระหว่างกาลจากผลการวิจัยจะได้รับการพัฒนาโดย NHLBI

และยอมรับโดย DSMB รายงานจะถูกจัดทำขึ้นเป็นประจำโดย SDCC ตามแผนการที่ระบุไว้ในธรรมนูญและขอโดยคณะกรรมการ DSMB

และจะรวมถึงการวิเคราะห์ระหว่างกาลของจุดยุติหลักและจุดยุติรอง; เหตุการณ์ด้านความปลอดภัยเพิ่มเติม และข้อมูลอื่นๆ ตามที่คณะกรรมการร้องขอ

หลังจากการประชุมแต่ละครั้ง DSMB จะให้คำแนะนำแก่ NHLBI และผู้นำของการทดลองเกี่ยวกับความต่อเนื่องของการวิจัย

หลังจากที่ได้รับอนุมัติจากผู้อำนวยการ NHLBI ข้อเสนอจากรายงาน DSMB และคำแนะนำจะถูกส่งต่อโดย CCC

ไปยังผู้วิจัยสำหรับการส่งไปยัง IRB/คณะกรรมการจริยธรรมระดับท้องถิ่น ภูมิภาคและระดับชาติ ตามที่เกี่ยวข้อง รายงาน DSMB

จะเป็นกลไกหลักสำหรับการรายงานความกังวลด้านความปลอดภัยไปยัง NIH และ IRB

### ความเสี่ยงและผลประโยชน์

วิธีการและการทดสอบการดำเนินการทั้งหมดในการวิจัยครั้งนี้จะถูกดำเนินการร่วมกันในการปฏิบัติทางคลินิก

และมีลักษณะความปลอดภัยที่ได้กำหนดไว้เป็นอย่างดี

วิธีการดำเนินการทั้งหมดในการวิจัยครั้งนี้จะถูกดำเนินการทั่วไปสำหรับผู้ป่วยที่ลงทะเบียนในการวิจัย ยกเว้น

CCTA

คือผู้ที่มี

นอกจากนี้

SIHD

และอย่างน้อยขาดเลือดในระดับปานกลาง วิธีการเพียงอย่างเดียวที่การกระทำเพื่อวัตถุประสงค์ในการวิจัยคือ

CCTA

แม้ว่า

CCTA

ได้รับการใช้งานเพิ่มมากขึ้นในการประเมินสถานะและขอบเขตของการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจ

ก็ไม่ได้ถือว่าเป็นมาตรฐานของการดูแลเมื่อนำมาใช้เป็นลำดับการทดสอบในการทดลอง

ความเสี่ยงของการสวนหัวใจและการเปิดหลอดเลือดจะลดลงโดยการเลือกผู้ดำเนินการที่มีประสบการณ์

ที่ตรงกับเกณฑ์การรับรองการวิจัย

ความเสี่ยงเหล่านี้จะเป็นอันตรายตามผลประโยชน์ที่อาจเกิดขึ้น (การลดลงในระยะยาวของเหตุการณ์ที่เกิดจากการเปิดหลอดเลือด ตามที่กล่าวไว้ในตอนพื้นหลัง)

### ความเสี่ยง:

ความเสี่ยงของ CCTA: ความเสี่ยงหลักคือการได้รับสารรังสีเพิ่มขึ้นจากการสแกน CCTA โดยเฉลี่ย ปริมาณรังสีรวมที่ประมาณจากการวิจัยนี้ (CCTA

สแกนหนึ่งครั้ง) จะอยู่ในช่วง 4-8 mSv ในการเปรียบเทียบ ปริมาณที่คาดหมายอื่นๆ ของรังสีทางการแพทย์รวมถึง ถ่ายภาพเอ็กซเรย์หน้าอก (0.05 mSv);

สวนหัวใจแบบเปิดแผล (5-7 mSv); PCI (10-16 mSv); ทดสอบเวชศาสตร์นิวเคลียร์ขณะออกกำลังกาย (12-30 mSv) ใน 1 ปี

ผู้คนที่มีความเสี่ยงสูงที่ระดับน้ำทะเลจะสัมผัสกับรังสีตามธรรมชาติประมาณ 3 mSv ดังนั้นปริมาณรังสีที่คาดหวังจาก CCTA อยู่ใน 1-3

เท่าของปริมาณดังกล่าว

ความเสี่ยงที่เป็นที่รู้จักอื่นๆ ของ CCTA จะรวมถึงอาการภูมิแพ้ ผู้เข้าร่วมวิจัยที่รู้ว่ามีการภูมิแพ้จะถูกให้ยาล่วงหน้า

และผู้เข้าร่วมวิจัยที่มีอาการแพ้อย่างรุนแรงต้องกินมันดริงส์ที่ใช้ถ่ายภาพจะไม่ถูกรวมอยู่ในการวิจัย ผู้เข้าร่วมวิจัยที่มี eGFR 30-59 ml/min

จะไม่ผ่านกระบวนการ CCTA เพื่อลดความเสี่ยงจากการทดลองในวิธีการนี้ ดังที่ระบุไว้ข้างต้น ผู้ป่วยที่มี eGFR < 30 ml/min จะถูกยกเว้น

หากฤทธิ์ปกกันเบต้าซึ่งจะใช้เป็นประจำในช่วง CCTA อาจก่อให้เกิดความดันเลือดต่ำ หัวใจเต้นช้า หรือหมดลมหมดแรง

ส่วน ไนโตรกลีเซอรินสามารถลดความดันเลือดและอาจทำให้เกิดอาการปวดหัว ผู้เข้าร่วมวิจัยจะได้รับการตรวจสอบตลอดทั้งวิธีการสำหรับการผลกระทบเหล่านี้

และรับการรักษาในกรณีที่เกิดขึ้น



หญิงทุกคนในวัยก่อนหมดประจำเดือนต้องรับการทดสอบการตั้งครรภ์ที่ได้ผลเป็นลบและจัดทำเอกสารไว้ก่อนที่จะดำเนินการกับ CCTA หรือถูกใส่อยู่ในทั้งสองกลุ่มการวิจัย

ความเสี่ยงของการสวนหัวใจ/PCI/CABG: แต่ละวิธีการเหล่านี้จะถูกดำเนินการร่วมกันในการปฏิบัติทางคลินิกสำหรับผู้ป่วยที่มีคุณสมบัติสำหรับการวิจัย ความเสี่ยงที่สำคัญของวิธีการเหล่านี้รวมถึง การเสียชีวิตของกล้ามเนื้อหัวใจ และโรคหลอดเลือดสมอง ความเสี่ยงอื่นๆ ของการสวนและ PCI รวมถึง ปฏิกิริยาต่อรังสีอย่างรุนแรงเช่น อาการแพ้อย่างรุนแรง, CABG ถูกฉีก, เลือดออก, ต้องการถ่ายเลือด, โรคไตจากกัมมันตรังสี และภาวะแทรกซ้อนในการเข้าถึงตำแหน่งหลอดเลือด ได้แก่ ก่อนเดินดื้อๆ บาดแผลใน AV, เลือดออกในส่วนที่อยู่หลังเชื่อมต่อของท่อ หรือการติดเชื้อ ความเสี่ยงอื่นๆ ของ CABG รวมถึง การกลับไปยังห้องผ่าตัดเพราะการมีเลือดออก ความจำเป็นสำหรับการถ่ายเลือด การติดเชื้อ การใส่ท่อช่วยหายใจเป็นเวลานาน, การสั้นรั่วของหัวใจห้องบน และกล้ามเนื้อบวม ความเสี่ยงจากวิธีการเหล่านี้แตกต่างกันไป โดยขึ้นอยู่กับรายละเอียดของความเสี่ยงของผู้ป่วย

#### มาตรการลดความเสี่ยง:

วิธีการร่วมวิจัยได้รับการออกแบบเพื่อจัดการและลดความเสี่ยงผ่านการคัดเลือกผู้ป่วยที่เข้าร่วมในการทดลอง ผู้เข้าร่วมวิจัยจะได้รับการดูแลอย่างใกล้ชิด ผ่านการทดลองที่จุดเวลามากมาย เพื่อที่จะตรวจสอบเกี่ยวกับสุขภาพของตนเอง นอกจากนี้ DSMB อิสระจะตรวจสอบความปลอดภัยของผู้เข้าร่วมวิจัยตลอดการวิจัย (ดูตอนที่ 14.1)

#### ประโยชน์:

ผลการทดลอง ISCHEMIA ควรให้ข้อมูลตามหลักฐานที่จะสนับสนุนการจัดการกับผู้ป่วยที่มี SIHD

ผู้เข้าร่วมวิจัยอาจได้ประโยชน์จากการมีส่วนร่วมในการวิจัยครั้งนี้ โดยได้รับยาและให้คำปรึกษาการดำเนินชีวิตที่มีการพิสูจน์แล้วเพื่อปรับปรุงผลลัพธ์ในผู้ป่วย เช่นเดียวกับการมีส่วนร่วมของทีมงานเพิ่มเติมที่ติดตามภาวะสุขภาพของผู้เข้าร่วมวิจัย ผู้เข้าร่วมวิจัยอาจได้รับยาบางอย่างและขนาดที่ไม่เสียค่าใช้จ่าย ถ้ามี เป็นที่คาดหวังว่า ความรู้ที่ได้จะเป็นประโยชน์แก่ผู้อื่นที่มีเงื่อนไขทางการแพทย์ที่คล้ายกันในอนาคต

#### วัตถุประสงค์และเหตุผลของการตรวจสอบความปลอดภัย

วัตถุประสงค์หลักด้านความปลอดภัยใน ISCHEMIA เป็นการหาลักษณะความเสี่ยงของกลยุทธ์การจัดการแบบสุ่มทั้งสองแบบ และการตรวจสอบความเสี่ยงที่ไม่คาดคิดต่อผู้เข้าร่วมวิจัย ยาและวิธีการทั้งหมดที่จะใช้/ดำเนินการในการวิจัยนี้มักใช้/ดำเนินการสำหรับตัวชี้วัดทางคลินิก โดยเป็นส่วนหนึ่งของมาตรฐานของการดูแล และมีรูปแบบความปลอดภัยที่ได้กำหนดไว้แล้ว เนื่องจากไม่มีอุปสรรคทางการวิจัย, ยา, การทดสอบ, การวินิจฉัยหรือหัตถการของการรักษาที่จะถูกทดสอบในการทดลองเชิงเปรียบเทียบนี้ การรายงานหลักจะถูกกำหนดตามกฎโดยทั่วไป (45 CFR ตอนที่ 46, ส่วนย่อย A) รวมทั้งแนวทางแนวปฏิบัติของ ICH, IRB และระเบียบข้อบังคับของท้องถิ่น

#### การรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์โดยผู้วิจัย

ข้อมูลเพื่อความปลอดภัยของผู้เข้าร่วมวิจัยการตรวจสอบจะถูกอ่านภายในฐานข้อมูล EDC โดยเป็นส่วนหนึ่งของข้อมูลการวิจัยที่จำเป็น ไม่มีข้อกำหนดในการรายงานเฉพาะเพิ่มเติม

ผู้วิจัยของสถาบันวิจัยควรปฏิบัติตามวิธีปฏิบัติทางคลินิกตามปกติที่สถาบันของตนใช้สำหรับการรายงานเหตุการณ์ร้ายแรงที่ไม่คาดคิดและที่เกี่ยวข้องกับการมาตรฐานของยาและอุปกรณ์การดูแลไปยังหน่วยงานกำกับดูแล

## กิจกรรมที่จะถูกตรวจสอบ

การตรวจสอบความปลอดภัยใน ISCHEMIA จะมีความเกี่ยวข้องกับการประเมินอัตราการเกิดเหตุการณ์ของเหตุการณ์ทางคลินิกดังต่อไปนี้:

1. ภาวะแทรกซ้อนของการทดสอบโรคหัวใจและหลอดเลือด (เช่น โทโมกราฟีรังสีหลอดเลือดควบคุมด้วยคอมพิวเตอร์ การสวนหัวใจ) และวิธีการรักษาโรค (เช่น PCI, CABG)
2. เหตุการณ์ที่เกิดขึ้นในช่วงเวลาระหว่างการให้ความยินยอมที่จะเข้าร่วมทดลองและการถูกสุ่ม
3. จุดยุติของการวิจัย

### 1. ภาวะแทรกซ้อนของการทดสอบโรคหัวใจและหลอดเลือดและวิธีการรักษาโรค

ขาศพคดี วิธีการตรวจวินิจฉัยและวิธีการรักษาทั้งหมดที่จะใช้ในการทดลองนี้ได้รับการประเมินอย่างกว้างขวางก่อนหน้านี้

มีรูปแบบความปลอดภัยกับความเสียหายและผลประโยชน์ที่รู้จักกันดีที่กำหนดไว้แล้ว และมีการใช้เป็นประจำในการปฏิบัติทางคลินิก

จะถือว่าเหตุการณ์ที่ระดับด้านล่างที่เกิดขึ้นภายใน 72 ชั่วโมงเนื่องจากวิธีการเป็นภาวะแทรกซ้อนของการผ่าตัด

เหตุการณ์ด้านความปลอดภัยบางอย่างที่เกี่ยวข้องกับการทดสอบที่เฉพาะเจาะจงและวิธีการอ่านภายใน EDC นอกเหนือจากการเสียชีวิตเสียชีวิตและ MI จะรวมถึง:

โทโมกราฟีรังสีหลอดเลือดควบคุมด้วยคอมพิวเตอร์:

1. ปฏิกริยาจากกัมมันตรังสีอย่างรุนแรงเช่น อาการแพ้อย่างรุนแรง
2. ความไม่เสถียรของการไหลเวียนโลหิต ได้แก่ หัวใจเต้นช้าที่มีอาการ ความดันเลือดต่ำเนื่องจากยาออกฤทธิ์ปิดกั้นเบต้า หรือเกลือไนเตรดที่ได้รับสำหรับการถ่ายภาพ CCTA
3. หลอดลมหดเกร็งเฉียบพลันเนื่องจากการปิดล้อมเบต้าสำหรับการสแกน CCTA
4. โรคไตที่สะท้อนรังสีชัดเจน (CIN)
5. การเปิดรับปริมาณรังสี

นอกจากนี้ อุบัติการณ์ของการหาการตีบ LM ที่มีนัยสำคัญ ( $\geq 50\%$ )

ต่อการสวนหัวใจที่ไม่ได้รายงานในโทโมกราฟีรังสีหลอดเลือดควบคุมด้วยคอมพิวเตอร์จะถูกตรวจสอบและรายงานไปยัง DSMB ผลการวิจัยอื่นๆ ของ

CCTA ที่มีความสำคัญทางคลินิก (เช่น หลอดเลือดแดงใหญ่โป่งพอง หรือเนื้องอกที่น่าสงสัย) จะถูกการรายงานไปยังสถาบันวิจัย

และผู้เข้าร่วมวิจัยอาจได้รับการชกเว้นจากการวิจัย

การสวนหัวใจและ PCI:

1. ปฏิกริยาจากกัมมันตรังสีอย่างรุนแรงเช่น อาการแพ้อย่างรุนแรง
2. โรคหลอดเลือดสมองก่อน ระหว่างหรือหลังจากวิธีการ
3. CABG ฉุกเฉิน
4. โรคไตจากกัมมันตรังสี
5. ภาวะแทรกซ้อนในการเข้าถึงตำแหน่งหลอดเลือด ได้แก่ ก้อนเต้นตุบๆ, บาดแผลใน AV, เลือดออกในส่วนที่อยู่หลังเยื่อหุ้มช่องท้อง

## CABG

1. กลับไปที่ห้องผ่าตัดอีกเพราะการตกเลือด
2. ใส่ท่อช่วยหายใจเป็นเวลานาน
3. กล้ามเนื้อบวม
4. การสั้นระริกของหัวใจห้องบน

## 2. เหตุการณ์ที่เกิดขึ้นในช่วงเวลาระหว่างการให้ความยินยอมและการสุ่ม

โดยทั่วไป คุณสมบัติที่เหมาะสมสำหรับการสุ่มจะไม่ใช่ที่รู้จักกันในเวลาที่ลงทะเบียน แต่จะต้องได้รับการยืนยันหลังจากดำเนินการวิธีการกรองเพิ่มเติม (เช่น ทดสอบการตั้งครรภ์และ CCTA แบบปกปิด) ผลก็คือ อาจผ่านพ้นไปหลายวันก่อนที่ผู้เข้าร่วมวิจัยจะถูกสุ่ม ความถี่ของเหตุการณ์ทางคลินิก (เช่น การเสียชีวิตการเสียชีวิต, MI) ที่เกิดขึ้นในช่วงเวลาก่อนที่จะสุ่มจะถูกตรวจสอบและรายงานไปยัง DSMB

## 3. เหตุการณ์ที่เป็นจุดยุติของการทดลอง

จุดยุติของการทดลองที่เลือก (เช่น การเสียชีวิตจากทุกสาเหตุ) จะถูกตรวจสอบในช่วงเวลาปกติในระหว่างการทดลอง

เพื่อวัตถุประสงค์ในการปกป้องความปลอดภัยของผู้เข้าร่วมวิจัย อัตราเหตุการณ์ในกลุ่มการรักษาแต่ละกลุ่มจะถูกทบทวนอย่างเป็นทางการเป็นความลับโดย DSMB การวิเคราะห์เหล่านี้จะแจ้งข้อเสนอแนะของ DSMB ที่จะหยุดหรือวิจัยต่อ หรือปรับเปลี่ยนระเบียบวิธีวิจัย (ดูตอนที่ 12.2.6)

## ข้อพิจารณาด้านจริยธรรม

### การปฏิบัติตามกฎระเบียบและจริยธรรม

การวิจัยทางคลินิกนี้ได้รับการออกแบบและจะต้องดำเนินการและรายงานให้สอดคล้องกับการประชุมระหว่างประเทศเกี่ยวกับความสอดคล้องกัน (ICH) แนวทางปฏิบัติฮาร์โมนิในซีอีพีการปฏิบัติงานทางคลินิกที่ดี กับระเบียบข้อบังคับของท้องถิ่นที่ใช้บังคับ (รวมทั้งมติของยุโรป 2001/20/EC, กฎหมายและระเบียบของรัฐบาลกลางของสหรัฐอเมริกาเลขที่ 45, และระเบียบของกระทรวงสาธารณสุขแรงงานและสวัสดิการของญี่ปุ่น) และหลักจริยธรรมที่วางไว้ในปฏิญญาเฮลซิงกิ

### กระบวนการแสดงความยินยอม

นักวิจัยต้องทำให้แน่ใจว่า ผู้เข้าร่วมวิจัยจะได้รับแจ้งอย่างชัดเจนและครบถ้วนเกี่ยวกับวัตถุประสงค์ ความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้น และปัญหาที่สำคัญอื่นๆ ที่เกี่ยวกับการวิจัยทางคลินิกในอาสาสมัครที่ตนเองจะเข้าร่วม

จะต้องได้รับแบบแสดงความยินยอมเป็นลายลักษณ์อักษรที่กำหนดได้อย่างอิสระจากผู้เข้าร่วมวิจัยทุกคน หรือในสถานการณ์ที่ไม่สามารถได้รับความยินยอม

จะได้รับมาจากตัวแทนของผู้เข้าร่วมวิจัยที่เป็นตัวแทนที่ยอมรับตามกฎหมายก่อนที่จะมีส่วนร่วมในการวิจัยทางคลินิก ได้แก่ ความยินยอมใดๆ

ต่อวิธีการตรวจคัดกรองที่ดำเนินการเพื่อสร้างการมีคุณสมบัติที่เข้าร่วมการวิจัย (เช่น CCTA) สิทธิ

ความปลอดภัยและความเป็นอยู่ของผู้เข้าร่วมวิจัยการวิจัยเป็นข้อพิจารณาที่สำคัญที่สุด และควรอยู่เหนือกว่าผลประโยชน์ทางวิทยาศาสตร์และสังคม

สตรีที่มีความสามารถในการมีบุตรจะถูกแจ้งให้ทราบว่า อาจมีความเสี่ยงที่ไม่รู้มาก่อนต่อทารกในครรภ์ ถ้าการตั้งครรภ์ได้เกิดขึ้นในระหว่างการวิจัย

และสตรีสัมพันธ์กับรังสี (เช่น CCTA และการสแกนหัวใจ และการเปิดหลอดเลือด ถ้าถูกส่งไปยังกลุ่มกลยุทธ์ INV) และยอมรับว่า ในการเข้าร่วมวิจัยนั้น

เจ้าตัวจะต้องคุมกำเนิดอย่างเคร่งครัดในช่วงเวลาของการวิจัยนี้ หากมีข้อสงสัยที่ผู้เข้าร่วมวิจัยที่คาดหวังไม่สอดคล้องกับวิธีการวิจัยและ/หรือการติดตามใดๆ

อย่างน่าเชื่อถือ ผู้เข้าร่วมวิจัยไม่ควรจะเข้าร่วมวิจัย

### ความรับผิดชอบของผู้วิจัยและ IRB/IEC/REB

ระเบียบวิธีการวิจัยและรูปแบบการแสดงความยินยอมที่เสนอ (แบบฟอร์มยินยอมหลัก และแบบฟอร์มยินยอมการทดสอบทางพันธุศาสตร์)

จะได้รับการตรวจทานและอนุมัติโดยคณะกรรมการที่ถูกต้องในสถาบันวิจัย/คณะกรรมการจริยธรรมอิสระ/คณะกรรมการจริยธรรมการวิจัย (IRB/IEC/REB) ที่สถาบันวิจัยแต่ละแห่ง ข้อความที่ลงนามและลงวันที่ของระเบียบวิธีการวิจัยและแบบฟอร์มความยินยอมต้องได้รับอนุมัติจาก

IRB/IEC/REB จำเป็นต้องมีก่อนการเริ่มต้นสถาบันวิจัย ความยินยอมก่อนต้นที่แยกกันของ IRB/IEC/REB อาจจำเป็นสำหรับการสำรวจคัดกรอง

ทั้งนี้ตามระเบียบข้อบังคับของท้องถิ่น ก่อนที่จะเริ่มต้นวิจัย หัวหน้าผู้วิจัยของสถาบันวิจัยจะต้องลงชื่อในหน้าลายเซ็นของระเบียบวิธีการวิจัย

เพื่อยืนยันข้อตกลงของเขา/เธอที่จะดำเนินการวิจัยให้สอดคล้องกับเอกสารเหล่านี้ และทำตามคำแนะนำและวิธีการทั้งหมดที่พบในระเบียบวิธีการวิจัยนี้

และเพื่อให้การเข้าถึงข้อมูลและบันทึกทั้งหมดที่เกี่ยวข้อง โดยผู้ตรวจสอบ ผู้ตรวจกำกับ ตัวแทนประกันคุณภาพทางคลินิก ตัวแทนที่กำหนดของ CCC,

IRB/IEC/REB และหน่วยงานกำกับดูแลตามความจำเป็น ผู้วิจัยจะต้องยอมรับที่จะใช้ความซื่อสัตย์เนื่องจากเพื่อหลีกเลี่ยงการเบี่ยงเบนระเบียบวิธีการวิจัย

### การแก้ไขระเบียบวิธีการวิจัย

การเปลี่ยนแปลงใดๆ หรือการเพิ่มเติมระเบียบวิธีการวิจัยสามารถทำได้ในการแก้ไขระเบียบวิธีการวิจัยที่เป็นลายลักษณ์อักษร ที่ต้องได้รับอนุมัติโดย CCC, หน่วยงานด้านสุขภาพที่จำเป็นและ IRB/IEC/REB การแก้ไขเฉพาะที่จำเป็นเพื่อความปลอดภัยของผู้เข้าร่วมวิจัยอาจถูกดำเนินการก่อนที่

**IRB/IEC/REB** จะอนุมัติทันทีที่เป็นไปได้ และหากมีความเหมาะสม

การเบี่ยงเบนการใช้งานหรือการเปลี่ยนแปลงโดยการแก้ไขระเบียบวิธีการวิจัยที่เสนอจะถูกเสนอไปยัง: (ก) **IRB/IEC/REB**

สำหรับทบทวนและอนุมัติ/ความเห็นที่ตี (ข) ผู้สนับสนุนการวิจัย, **NIH/NHLBI** สำหรับเป็นข้อตกลง และ, (ค) ผู้มีอำนาจกำกับดูแล หากจำเป็น แม้จะมีความจำเป็นในการอนุมัติการแก้ไขเพิ่มเติมของระเบียบวิธีการวิจัยที่เป็นทางการ คาดว่าผู้วิจัยจะดำเนินการใดๆ

ได้ทันทีที่จำเป็นสำหรับความปลอดภัยของผู้เข้าร่วมวิจัยที่รวมอยู่ในการวิจัยครั้งนี้ แม้ว่ากรกระทำนี้หมายถึงการเบี่ยงเบนจากระเบียบวิธีการวิจัยก็ตาม ในกรณีเช่นนั้น **CCC** ควรได้รับการแจ้งถึงการกระทำนี้ และ **IRB/IEC/REB** ที่สถาบันวิจัยควรได้ทราบ

#### **การบอกเลิกจากการวิจัยก่อนกำหนด**

**CCC** และ **NHLBI** ยังคงมีสิทธิ์ในการยุติการวิจัย สถาบันวิจัยหรือผู้วิจัยได้ตลอดเวลา **CCC** จะติดตามความคืบหน้าของการวิจัย หากมีการขึ้นชั้น การวิจัยอาจจะถูกระงับหรือบอกเลิกก่อนกำหนด หากมีการสังเกตถึงข้อกังวลด้านความปลอดภัยที่จะมีความเสี่ยงที่ไม่มีเหตุผลต่อประชากรที่วิจัย

หากผลการวิจัยจะสิ้นสุดลงก่อนกำหนด **CCC** จะให้คำสั่งเป็นหนังสือให้หัวหน้าผู้วิจัยของสถาบันวิจัย เพื่อให้แจ้งเตือนไปยังสถาบันวิจัย

**IRB/IEC/REB** และผู้เข้าร่วมวิจัยการวิจัย **CCC** ยังจะแจ้งเจ้าหน้าที่ผู้มีอำนาจที่เหมาะสม **CCC** สามารถยุติกิจกรรมการลงทะเบียนที่สถาบันวิจัย

หรือการร่วมวิจัยโดยผู้วิจัยและสถาบันวิจัย ถ้ามีหลักฐานของความล้มเหลวของผู้วิจัย

ทั้งนี้เพื่อรักษามาตรฐานทางคลินิกที่เพียงพอหรือเพื่อให้สอดคล้องกับระเบียบวิธีการวิจัย

การแจ้งเตือนการลงทะเบียนหรือเลิกการวิจัยหรือสถาบันวิจัย/ผู้วิจัยจะถูกส่งไปยังผู้วิจัยและ **IRB/IEC/REB**

## องค์กรการวิจัย

---

**ISCHEMIA** รับการสนับสนุนจากสถาบันหัวใจ ปอดและเลือดแห่งชาติของสหรัฐอเมริกา (NHLBI) ศูนย์ประสานงานทางคลินิก (CCC)

ประธานการวิจัยและคณะกรรมการการวิจัยมีความรับผิดชอบในการดำเนินการโดยรวมของการวิจัย

รวมทั้งการจัดการของสถาบันวิจัยและการตรวจสอบสถาบันวิจัยในประเทศที่เข้าร่วม การวิเคราะห์ และการรายงาน ข้อมูลและสถิติศูนย์ประสานงาน (SDCC)

เป็นผู้รับผิดชอบในการจัดสรรการรักษาของผู้เข้าร่วมวิจัยที่มีคุณสมบัติ และการประมวลผลจากข้อมูลที่รวบรวมโดยสถาบันวิจัยทางคลินิก ห้องปฏิบัติการหลัก

และศูนย์ประสานงาน โปรแกรมการควบคุมคุณภาพ และการวิเคราะห์ทางสถิติและการรายงาน ศูนย์ประสานงานภาพถ่ายการขาดเลือดเฉพาะที่ (ICC)

จะจัดระเบียบและดูแลห้องปฏิบัติการหลักในการถ่ายภาพขณะออกกำลังกาย ประสานงานและดำเนินการระบบการวิจัยสำหรับสถาบันวิจัย

และตรวจสอบประสิทธิภาพของการถ่ายภาพขณะออกกำลังกายของสถาบันวิจัย ศูนย์ประสานงานเศรษฐศาสตร์และคุณภาพชีวิต (EQOLCC)

เป็นผู้รับผิดชอบในการดำเนินการของคุณภาพชีวิตและเศรษฐกิจ และการลดค่าใช้จ่ายบางส่วนของการวิจัยนี้

ห้องปฏิบัติการหลักของโทโมกราฟรังสีหลอดเลือดควบคุมด้วยคอมพิวเตอร์ (CCTA CL) จะแปลความหมายของภาพสแกน CCTA ทั้งหมด

และจะให้การสนับสนุนทางเทคนิค ห้องปฏิบัติการหลักของการถ่ายภาพหัวใจขาดเลือด (ACL)

จะแสดงลักษณะกายวิภาคของหัวใจสำหรับผู้เข้าร่วมวิจัยที่ผ่าตัดหลอดเลือดและผลของวิธีการ PCI เหล่านั้น สมาชิกของ NHLBI

จะเข้าร่วมในการเป็นผู้นำการวิจัย รายละเอียดเกี่ยวกับศูนย์หลักและศูนย์ประสานงานอาจพบได้ใน MOO

รายละเอียด ค่าใช้จ่าย และองค์ประกอบของคณะกรรมการอาจพบได้ใน MOO คณะกรรมการเหล่านี้จะรวมถึงผู้นำ ผู้บริหาร

คณะกรรมการกำกับคณะกรรมการรักษาทางการแพทย์ที่เหมาะสมและการเปิดหลอดเลือดที่เหมาะสม คณะกรรมการสรรหาสตรีและชนกลุ่มน้อย

คณะกรรมการวัสดุชีวภาพ สถิติ การวิจัยเสริม และสิ่งพิมพ์

## การเข้าถึงข้อมูลและการแลกเปลี่ยน

---

คณะกรรมการสิ่งพิมพ์จะอนุมัติการเข้าถึงข้อมูลการวิจัยแลตัวอย่างทางชีวภาพ นักวิจัยจะต้องยื่นขออนุมัติในการเข้าถึงตัวอย่าง/ข้อมูลในการทดลอง ISCHEMIA โครงการทดลอง ISCHEMIA จะเข้าร่วมในหน่วยเก็บข้อมูลกลาง NHLBI สำหรับข้อมูลการวิจัยและตัวอย่าง

การเข้าถึงข้อมูลทั้งหมดจะเป็นไปตามหลักเกณฑ์ที่อธิบายไว้ใน NHLBI นโยบายการจำกัดการเข้าถึงข้อมูล ([www.nhlbi.nih.gov/resources/deca/policy\\_new.htm](http://www.nhlbi.nih.gov/resources/deca/policy_new.htm)), นโยบายของการใช้ข้อมูลร่วมกันของ NIH (<http://grants.nih.gov/grants/gwas/index.htm>), และนโยบายสำหรับการแบ่งปันข้อมูลที่ NIH สนับสนุนหรือดำเนินการวิจัยต่างๆ ที่เกี่ยวข้องกับจีโนม (GWAS) (<http://grants.nih.gov/grants/gwas/index.htm>) ที่เกี่ยวข้องกับเอกสาร เนื้อหาที่เก็บ และการกำหนดเวลา

## นโยบายสิ่งพิมพ์: ภาพรวม

---

รายงานชิ้นแรกและชิ้นรองจากผลการวิจัยจะได้รับการตีพิมพ์ในวารสารที่ได้รับการทบทวนจากผู้ทรงคุณวุฒิ

จะต้องส่งข้อเสนอเพื่อนำเสนอและสิ่งพิมพ์ที่ผสมผสานข้อมูลที่ได้จากผู้เข้าร่วมวิจัยในการทดลอง **ISCHEMIA** เพื่อตรวจทานโดยคณะกรรมการสิ่งพิมพ์ สิ่งพิมพ์หลักจะได้รับการอนุญาตจากคณะกรรมการเรียบเรียงการทดลอง

สถาบันวิจัยไม่อนุญาตให้นำเสนอหรือเผยแพร่ข้อมูลที่ได้ในระหว่างการดำเนินการของการทดลองนี้ได้โดยไม่ได้รับการอนุมัติจากคณะกรรมการสิ่งพิมพ์เสียก่อน ลิขสิทธิ์ของสิ่งพิมพ์ที่เกี่ยวข้องกับ **ISCHEMIA** จะถูกกำหนดโดยคณะกรรมการสิ่งพิมพ์ โดยคำนึงถึงผลงานเพื่อการทดลองและการวิเคราะห์ที่เกี่ยวข้อง อาจพบนโยบายการเผยแพร่เต็มรูปแบบได้ใน **MOO**



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