

Протокол исследования **ISCHEMIA**

Международное сравнительное исследование эффективности медицинских и инвазивных методов
(**I**nternational **S**tudy of **C**omparative **H**ealth **E**ffectiveness with **M**edical and **I**nvasive **A**pproaches)

Спонсор	Национальный институт болезней сердца, легких и крови (NHLBI)
Руководитель исследования	Джудит С. Хокманн, доктор медицины (Judith S. Hochman, MD)
Заместитель руководителя исследования	Дэвид Дж. Марон, доктор медицины (David J. Maron, MD)
Дополнительное исследование ISCHEMIA-CKD, главный исследователь	Срипал Бангалор, доктор медицины (Sripal Bangalore, MD)
<u>Клинический координационный центр</u>	Центр клинических исследований сердечно-сосудистых заболеваний Медицинский факультет Нью-Йоркского университета
<u>Центр координации статистики и данных</u>	Центр клинических исследований Дюкского университета
<u>Дата версии протокола:</u>	06 января 2014 г.

Примечание: эта версия включает приложение с описанием исследования CIAO-ISCHEMIA – необязательного дополнительного исследования на базе ~75 отобранных центров.

ВЕРСИЯ ПРОТОКОЛА И ИСТОРИЯ ПОПРАВOK

Номер версии / поправка	Дата утверждения
1.0	18 января 2012 г.
2.0	06 января 2014 г.

Страница подписей

Подписи ниже свидетельствуют об утверждении протокола и поправок к нему и являются соответствующими гарантиями того, что исследование будет проводиться согласно всем положениям протокола, включая все заявления о конфиденциальности, и местным законодательным и регуляторным требованиям, а также применимым регламентам и руководствам ICH.

Дата версии: 06 января 2014 г.

Подпись главного исследователя

Дата

ФИО главного исследователя (печатными буквами)

Название учреждения

Местоположение учреждения (город, страна)

РЕЗЮМЕ КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Название	Международное сравнительное исследование эффективности медицинских и инвазивных методов (исследование ISCHEMIA)
Цели исследования	<p><u>Первичной целью</u> является оценка того, действительно ли первоначальная инвазивная (ИНВ) стратегия в виде катетеризации сердца и оптимальной реваскуляризации, если целесообразно, в дополнение к оптимальной медикаментозной терапии (ОМТ) у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца (СИБС) и, как минимум, умеренной ишемией по результатам тестов для оценки ишемии, снижает частоту комбинированного показателя «смерть по причине сердечно-сосудистой патологии или нефатальный инфаркт миокарда» по сравнению с консервативной (КОН) стратегией в виде только оптимальной медикаментозной терапии при возможности использования катетеризации сердца и реваскуляризации в случае неэффективности ОМТ.</p> <p><u>Вторичной целью</u> является оценка того, действительно ли ИНВ стратегия более эффективна, чем КОН стратегия с точки зрения улучшения контроля стенокардии, оцениваемого с помощью шкалы частоты стенокардии согласно Сизтлскому опроснику стенокардии (SAQ), и специфического для заболевания качества жизни, оцениваемого с помощью шкалы качества жизни согласно SAQ.</p> <p>Другие вторичные цели включают сравнение частоты комбинированного показателя «смерть по причине сердечно-сосудистой патологии, нефатальный инфаркт миокарда, реанимированная остановка сердца или госпитализация по поводу нестабильной стенокардии или сердечной недостаточности»; отдельных компонентов этой конечной точки; смертности от любой причины; инсульта; а также сравнение двух рандомизированных стратегий по таким параметрам, как использование ресурсов здравоохранения, стоимость и экономическая эффективность.</p>
Дизайн исследования	ISCHEMIA – это международное сравнительное исследование эффективности. Участники будут отобраны по результатам тестов, клинически показанных при ишемии, и рандомизированы в соотношении 1:1 для лечения по ИНВ или КОН стратегии.
Число участников	Примерно 8 000 рандомизированных участников
Место проведения исследования	Международное: около 500 центров по всему миру
Критерии включения	<ul style="list-style-type: none">• Как минимум, умеренная ишемия по результатам теста для оценки ишемии (см. определения в приложении А к протоколу)• Участник готов следовать всем требованиям протокола, включая соблюдение назначенной стратегии, приверженность к медикаментозной терапии и выполнение визитов в рамках последующего наблюдения• Участник готов предоставить письменное информированное согласие• Возраст ≥ 21 лет
Критерии исключения	<ul style="list-style-type: none">• ФВЛЖ $< 35\%$• Наличие в анамнезе стеноза незащищенного ствола ЛКА $\geq 50\%$ по
Дата протокола: 06 января 2014 г.	Версия 2.0

результатам предыдущей коронарной компьютерной томографической ангиографии (ККТА) или предыдущей катетеризации сердца (если применимо)

- Диагноз «отсутствие обструктивной ИБС» (стеноз <50% всех основных эпикардальных сосудов) по результатам предыдущей ККТА или предыдущей катетеризации сердца, проведенной в течение последних 12 месяцев
- Коронарная анатомия не подходит для ЧКВ или АКШ
- Недопустимая степень стенокардии, несмотря на максимальную медикаментозную терапию
- Крайняя неудовлетворенность лечением стенокардии
- Несоблюдение медикаментозной терапии в анамнезе
- Острый коронарный синдром в течение предшествующих 2 месяцев
- ЧКВ в течение предшествующих 12 месяцев
- Инсульт в течение предшествующих 6 месяцев или спонтанное внутримозговое кровоизлияние в любой момент времени
- Наличие в анамнезе эпизодов желудочковой тахикардии, потребовавшей отмены лечения, или симптоматической устойчивой желудочковой тахикардии, не обусловленной транзиторной обратимой причиной
- Сердечная недостаточность, класс III-IV согласно классификации NYHA на момент включения в исследование, или госпитализация по поводу обострения хронической сердечной недостаточности в течение предшествующих 6 месяцев
- Неишемическая дилатационная или гипертрофическая кардиомиопатия
- Терминальная стадия почечной недостаточности, требующая диализа, или рассчитанная скорость клубочковой фильтрации (pСКФ) <30 мл/мин (не является критерием исключения для дополнительного исследования ISCHEMIA-CKD, см. информацию по этому исследованию в [разделе 18](#))
- Тяжелый клапанный порок или клапанный порок, вероятно требующий хирургического вмешательства или чрескожного протезирования клапана в ходе исследования
- Аллергия на рентгеноконтрастное вещество, не поддающаяся достаточной премедикации, или любая анафилактическая реакция на рентгеноконтрастное вещество в прошлом
- Запланированное обширное хирургическое вмешательство, требующее прерывания двойной антитромбоцитарной терапии (примечание: пациенты могут подходить для включения после запланированного хирургического вмешательства)
- Ожидаемая продолжительность жизни не превышает длительность исследования из-за сопутствующих несердечно-сосудистых патологий
- Беременность (установленная беременность; если применимо, подтверждается до ККТА и/или рандомизации)
- По мнению лечащего врача, у пациента возможен обширный стеноз незащищенного ствола ЛКА (пациентам, подходящим для ККТА, выполняют визуальную оценку ствола левой коронарной артерии в головной лаборатории ККТА)
- Участие пациента в конкурирующем исследовании с использованием не одобренного сердечного лекарственного препарата или изделия
- Неспособность соблюдать протокол
- Превышение предельных значений массы тела или размеров для ККТА или катетеризации сердца в исследовательском центре
- Недавно проявившаяся стенокардия, класс III согласно

классификации Канадского сердечно-сосудистого общества, ИЛИ стенокардия **любого класса**, характеризующаяся быстрым прогрессированием или ускоренным развитием

- Стенокардия, класс IV согласно классификации Канадского сердечно-сосудистого общества, включая неспровоцированную стенокардию покоя
- Высокий риск кровотечения, что является противопоказанием к использованию двойной антитромбоцитарной терапии
- Пациент является реципиентом для пересадки сердца
- Предшествующее АКШ, за исключением АКШ, проведенного более 12 месяцев назад, при коронарной анатомии, подходящей для ЧКВ или повторного АКШ для достижения полной реваскуляризации ишемических областей (требуется разрешение ККЦ)

Первичная конечная точка Время до первого случая смерти по причине сердечно-сосудистой патологии или нефатального инфаркта миокарда

Вторичные конечные точки • Контроль стенокардии по шкале частоты стенокардии согласно SAQ

- Специфическое для заболевания качество жизни по шкале качества жизни согласно SAQ
- Комбинированный показатель «смерть по причине сердечно-сосудистой патологии, нефатальный инфаркт миокарда или инсульт»
- Комбинированный показатель «смерть по причине сердечно-сосудистой патологии, нефатальный инфаркт миокарда, реанимированная остановка сердца или госпитализация по поводу нестабильной стенокардии или сердечной недостаточности»
- Смерть от любой причины
- Смерть по причине сердечно-сосудистой патологии
- Нефатальный ИМ
- Реанимированная остановка сердца
- Госпитализация по поводу нестабильной стенокардии
- Госпитализация по поводу сердечной недостаточности
- Инсульт
- Комбинированный показатель «смерть по причине сердечно-сосудистой патологии, нефатальный инфаркт миокарда, инсульт, реанимированная остановка сердца, госпитализация по поводу нестабильной стенокардии или сердечной недостаточности»
- Использование ресурсов здравоохранения, стоимость и экономическая эффективность

График оценки Предварительный скрининг на предмет соответствия критериям для участия, визит для ККТА, рандомизация, 1,5 месяца, 3 месяца, 6 месяцев, 12 месяцев и впоследствии каждые 6 месяцев.

Длительность исследования Включение в исследование продлится примерно 4 года с ожидаемым минимальным периодом последующего наблюдения в 18-24 месяца, в среднем, последующее наблюдение составит около 4 лет.

Комитет по анализу клинических явлений Следующие явления будут рассматриваться ослепленным Комитетом по анализу клинических явлений: смерть, инфаркт миокарда, реанимированная остановка сердца, госпитализация по поводу нестабильной стенокардии, госпитализация по поводу сердечной недостаточности и инсульт.

Комитет по мониторингу данных и участников исследования Независимый Комитет по мониторингу данных и безопасности будет консультировать NHLBI и руководство

безопасности участников исследования	исследования по вопросам безопасности и проведения исследования в целом.
Статистические аспекты	Ожидается, что выборка размером в 8 000 рандомизированных участников обеспечит 90% мощность для выявления 15%-ого снижения частоты первичного комбинированного показателя у участников, рандомизированных в ИНВ группу, по сравнению с КОН стратегией.
Дополнительные (необязательные) исследования	<p>1. Дополнительное исследование ISCHEMIA-CKD Примерно 1000 дополнительных участников с поздней стадией хронической болезни почек (рассчитанная скорость клубочковой фильтрации [pСКФ] <30 или потребность в диализе) и умеренной или тяжелой ишемией, отвечающих всем другим критериям включения / исключения для исследования ISCHEMIA (помимо pСКФ), будут включены в дополнительное исследование ISCHEMIA-CKD. Первичной целью исследования является оценка того, действительно ли инвазивная (ИНВ) стратегия снижает частоту комбинированного показателя «смерть по любой причине или нефатальный инфаркт миокарда» по сравнению с консервативной (КОН) стратегией в виде только оптимальной медикаментозной терапии при возможности использования катетеризации сердца и реваскуляризации у пациентов с рефрактерной стенокардией, острым коронарным синдромом, острой ишемической сердечной недостаточностью или реанимированной остановкой сердца. Дизайн исследования предполагает беспрепятственное проведение параллельно основному исследованию, однако центры вправе отказаться от участия по своему выбору. Более подробную информацию см. в разделе 18.</p> <p>2. СІАО-ISCHEMIA (изменения в течении ишемии и стенокардии на протяжении одного года у пациентов, не прошедших скрининг для исследования ISCHEMIA, при отсутствии обструктивной ишемической болезни сердца по результатам КТ-ангиографии). См. приложение В</p> <p>300 участников, отобранных из числа пациентов, не прошедших скрининг для основного исследования, включенные по результатам стресс-эхокардиографии или сМРТ и исключенные из основного исследования из-за отсутствия обструктивной ИБС на снимках ККТА. Через один год пациенты проходят повторную оценку симптомов и визуализацию с нагрузкой.</p>

ОГЛАВЛЕНИЕ

1.	СПИСОК АББРЕВИАТУР И ОПРЕДЕЛЕНИЙ.....	11
2.	ОБЩАЯ ИНФОРМАЦИЯ И ОБОСНОВАНИЕ.....	13
3.	ЦЕЛИ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	16
4.	ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ.....	17
4.1	План проведения исследования.....	17
4.2	Исследуемая популяция.....	20
4.3	Критерии включения / исключения.....	20
4.3.1	Критерии до получения информированного согласия.....	20
4.3.2	Критерии после включения (информированное согласие) и до рандомизации.....	21
5.	ПРОЦЕДУРЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	22
5.1	Квалифицирующий тест для оценки ишемии.....	22
5.2	Процесс получения информированного согласия.....	22
5.3	Интерактивная система голосовой связи (IVRS) и интерактивная система с доступом через Интернет (IXRS).....	23
5.4	Проверка статуса ишемии головной лабораторией.....	23
5.5	Коронарная компьютерная томографическая ангиография (ККТА).....	23
6.	СТРАТЕГИИ ЛЕЧЕНИЯ.....	25
6.1	Консервативная (КОН) стратегия.....	25
6.2	Инвазивная (ИНВ) стратегия.....	25
6.3	Оптимальная медикаментозная терапия (ОМТ).....	25
6.3.1	Ведение стенокардии у пациентов в КОН группе.....	25
6.3.2	Ведение стенокардии у пациентов в ИНВ группе.....	26
6.4	Оптимальная реваскуляризационная терапия (ОРТ).....	26
6.4.1	Критерии для выбора ЧКВ или АКШ.....	26
6.4.2	Руководства для оптимального чрескожного коронарного вмешательства.....	27
6.4.3	Руководства для оптимальной реваскуляризационной терапии.....	27
6.5	Меры для максимальной приверженности КОН стратегии.....	27
6.6	КС у пациентов, рандомизированных для лечения по КОН стратегии.....	27
7.	ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ МЕРЫ: ЖУРНАЛ СКРИНИНГА И СКРИНИНГОВОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ.....	29
7.1	Журнал скрининга.....	29
7.2	Скрининговое обследование.....	29
8.	ОЦЕНКИ В ХОДЕ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	31
8.1	Определение уровня креатинина и тест на беременность.....	31
8.2	Стандартные анализы крови.....	31
8.3	Оценки конечных точек.....	31
8.4	Хранилище образцов крови для анализа биомаркеров и геномного анализа.....	31
8.5	Приверженность лечению.....	32
8.6	Оценка образа жизни.....	32
8.7	Оценка качества жизни.....	32
8.8	Экономическая оценка.....	32
9.	ГРАФИК ПРОЦЕДУР.....	33
10.	РАССМОТРЕНИЕ КЛИНИЧЕСКИХ ЯВЛЕНИЙ.....	42
11.	СТАТИСТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ И ПЛАН АНАЛИЗА.....	43
11.1	Определение размера выборки и статистической мощности.....	43
11.1.1	Размышления и предположения.....	43
11.1.2	Резюме данных о мощности и прецизионности.....	43
11.2	План статистического анализа.....	44
11.2.1	Анализ первичной конечной точки.....	44
11.2.2	Анализ вторичных конечных точек.....	45
11.2.3	План действий при недостаточности событий первичной конечной точки.....	45
11.2.4	Анализ качества жизни (QOL).....	46
11.2.5	Анализ экономических аспектов здравоохранения.....	46
11.2.6	Промежуточный анализ.....	47
12.	ОБРАЩЕНИЕ С ДАННЫМИ И ХРАНЕНИЕ ДОКУМЕНТАЦИИ.....	49

12.1	Электронная система регистрации данных (EDC)	49
12.2	Управление данными и их качество	49
12.3	Конфиденциальность и безопасность данных	49
12.4	Обучение.....	50
12.5	Хранение документации	50
12.6	Управление экономическими данными и информацией о качестве жизни (QOL)	50
13.	ПЛАН МОНИТОРИНГА БЕЗОПАСНОСТИ	51
13.1	Комитет по мониторингу данных и безопасности участников исследования	51
13.2	Риски и польза.....	51
13.3	Цели и обоснование мониторинга безопасности	52
13.4	Сообщения о нежелательных явлениях, направляемые исследователями	52
13.5	Явления, подлежащие мониторингу	53
14.	ЭТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ.....	55
14.1	Соответствие регуляторным и этическим требованиям	55
14.2	Процесс получения информированного согласия	55
14.3	Обязанности исследователя и ЭСО/ЭКУ/ЭСИ	55
14.4	Поправки к протоколу	55
14.5	Досрочное прекращение исследования	56
15.	ОРГАНИЗАЦИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	57
16.	ДОСТУП К ДАННЫМ И ИХ СОВМЕСТНОЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ	58
17.	ПОЛИТИКА В ОТНОШЕНИИ ПУБЛИКАЦИЙ: ОБЗОР.....	59
18.	ДОПОЛНИТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ISCHEMIA-CKD	60
18.1	Общая информация	60
18.2	Цели.....	61
18.3	Дизайн исследования.....	61
18.4	Статистические аспекты и мощность	61
18.5	План мониторинга безопасности.....	62
18.5.1	Комитет по мониторингу данных и безопасности участников исследования.....	62
18.5.2	Риски и польза	63
18.5.3	Сообщения о нежелательных явлениях, направляемые исследователями	63
18.5.4	Явления, подлежащие мониторингу.....	63
18.6	Рассмотрение клинических явлений (см. раздел 10).....	64
18.7	Обращение с данными и хранение документации (см. раздел 12)	64
18.8	Этические аспекты (см. раздел 14).....	64
18.9	Организация исследования (см. раздел 15).....	64
18.10	Доступ к данным и их совместное использование (см. раздел 16)	64
18.11	Политика в отношении публикаций (см. раздел 17)	64
19.	СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	65
20.	ПРИЛОЖЕНИЕ А	70
21.	ПРИЛОЖЕНИЕ В. ДОПОЛНИТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ CIAO-ISCHEMIA	72
21.1	Общая информация	72
21.2	Цели.....	72
21.2.1	Первичная определенная цель	72
21.2.2	Другие определенные цели	72
21.3	Дизайн и процедуры исследования.....	73
21.3.1	Исследуемая популяция и критерии отбора	73
21.3.2	Процесс получения информированного согласия.....	73
21.3.3	План проведения исследования	74
21.3.4	График оценок в рамках исследования	74
21.4	Статистические аспекты	75
21.4.1	Анализ первичной определенной цели	75
21.4.2	Анализ других определенных целей	77
21.4.3	Анализ явлений	79
21.4.4	Описательный анализ	79
21.5	План мониторинга данных и безопасности.....	80
21.5.1	Комитет по мониторингу данных и безопасности участников исследования.....	80
21.5.2	Риски и польза	80

21.6	Обращение с данными и хранение документации	81
21.6.1	Сбор, управление и безопасность данных	81
21.7	Этические аспекты.....	81
21.8	Список литературы.....	81

1. СПИСОК АББРЕВИАТУР И ОПРЕДЕЛЕНИЙ

АКШ	аортокоронарное шунтирование
АЛТ	аланинаминотрансфераза
АСТ	аспартатаминотрансфераза
ВПМ	визуализация перфузии миокарда
ВСУЗИ	внутрисосудистое ультразвуковое исследование
ВФС	Всемирная федерация сердца
ГИ	главный исследователь
ГЛ	головная лаборатория
ДИ	доверительный интервал
Директива ЕС	Директива Европейского Союза о конфиденциальности данных
ДНК	дезоксирибонуклеиновая кислота
иАПФ	ингибитор ангиотензинпревращающего фермента
ИБС	ишемическая болезнь сердца
ИБС ЛКА	ИБС с поражением ствола левой коронарной артерии
ИМ	инфаркт миокарда
ИНВ	инвазивная стратегия лечения (КС с целью проведения оптимальной реваскуляризации в комбинации с оптимальной медикаментозной терапией)
ККТА	коронарная компьютерная томографическая ангиография
ККЦ	Клинический координационный центр
КМДБ	Комитет по мониторингу данных и безопасности участников исследования
КОН	консервативная стратегия лечения (первоначальное лечение только ОМТ, при возможности использования КС и реваскуляризации по поводу рефракторных симптомов или острых ишемических событий)
КС	катетеризация сердца
ЛПВП	липопротеин высокой плотности
ОКС	острый коронарный синдром
ОМТ	оптимальная медикаментозная терапия
ОР	отношение рисков
ОРТ	оптимальная реваскуляризационная терапия
ОФЭКТ	однофотонная эмиссионная компьютерная томография
ПФН	проба с физической нагрузкой
ПЭТ	позитронно-эмиссионная томография
РНК	рибонуклеиновая кислота
РПП	Руководство по проведению процедур
рСКФ	рассчитанная скорость клубочковой фильтрации
СИБС	стабильная ишемическая болезнь сердца
сМРТ	сердечная магнитно-резонансная томография
СН	сердечная недостаточность
СС	сердечно-сосудистый
ФВЛЖ	фракция выброса левого желудочка
ФРК	фракционный резерв кровотока
ХБП	хроническая болезнь почек (определяется как рассчитанная скорость клубочковой фильтрации [рСКФ] <30 или потребность в диализе)
ЦСА	Центр статистического анализа
ЧКВ	чрескожное коронарное вмешательство
ШВС	шкала воспринимаемого стресса
ЭДТУ	этилендиаминтетрауксусная кислота
эИРК	электронная индивидуальная регистрационная карта
ЭКГ	электрокардиограмма
ЭКУ	Этический комитет учреждения
ЭСИ	Этический совет по исследованиям
ЭСО	Экспертный совет организации
ЭхоКГ	эхокардиография

ACC	Американская коллегия кардиологов
AHA	Американская ассоциация сердца
BARI 2D	исследование эффективности реваскуляризации с помощью шунтирования или ангиопластики у пациентов с диабетом II типа
CCS	Канадское сердечно-сосудистое общество
CEC	Комитет по анализу клинических явлений
CK-MB	сердечная фракция креатинкиназы
CIAO-ISCHEMIA	дополнительное исследование «Изменения в течении ишемии и стенокардии на протяжении одного года у пациентов, не прошедших скрининг для исследования ISCHEMIA, при отсутствии обструктивной ишемической болезни сердца по результатам КТ-ангиографии»
COURAGE	исследование по оценке клинических исходов при использовании реваскуляризации и агрессивной медикаментозной терапии
DASI	индекс активности Дюкского университета
EDC	электронная система регистрации данных
ERES	электронная подпись
EQ-5D	самозаполняемый, основанный на общих предпочтениях пациентов опросник для оценки здоровья, разработанный Европейской группой по оценке качества жизни
EQOL	экономика и качество жизни
EQOLCC	Координационный центр EQOL
ESC	Европейское общество кардиологов
HbA1c	гликированный гемоглобин (A1c)
HIPAA	Закон о преемственности и подотчетности медицинского страхования
ICC	Координационный центр по визуализации ишемии
ICH	Международная конференция по гармонизации
ISCHEMIA	Международное сравнительное исследование эффективности медицинских и инвазивных методов
IVRS	интерактивная система голосовой связи
IXRS	интерактивная система с доступом через Интернет
LOT-R	Пересмотренная версия теста на жизненную ориентировку
MOE	предел ошибки
NHLBI	Национальный институт болезней сердца, легких и крови
NIH	Национальные институты здравоохранения
NINDS	Национальный институт неврологических расстройств и инсульта
NYHA	Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация
PACE	пациентоориентированная оценка и консультация по физическим нагрузкам и питанию
PHI	защищенная информация о здоровье
PHQ-8	опросник для оценки здоровья пациента по 8 пунктам
PIPEDA	Закон о защите персональных данных и электронных документов
SAQ	Сиэтлский опросник стенокардии
SDCC	Центр координации статистики и данных

2. ОБЩАЯ ИНФОРМАЦИЯ И ОБОСНОВАНИЕ

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) является главной причиной смерти и инвалидности во всем мире; заболевание отмечено у 17,6 млн. американцев, что ежегодно приводит к 450 000 смертям в США¹. В мире 7,2 млн. смертей в год вызваны ИБС². Инвазивный подход к оценке и лечению ИБС находит широкое применение, однако данные по положительному влиянию этого подхода на долгосрочные клинические исходы у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца (СИБС) уже устарели. В рандомизированных клинических исследованиях, проведенных в 1970-х гг., хирургическая реваскуляризация (аортокоронарное шунтирование [АКШ]) улучшала выживаемость по сравнению с медикаментозной терапией у пациентов с СИБС³⁻⁶. Преимущество подхода в большей степени проявлялось в подгруппах высокого риска ввиду анатомических особенностей. По многим причинам значимость этих исследований для современных пациентов с СИБС не ясна. В первую очередь, эффективная медикаментозная терапия, обоснованно сокращавшая клинические явления в последних исследованиях, использовалась минимально или в целом игнорировалась. Такие терапии включают аспирин, бета-блокаторы, статины, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и изменения образа жизни⁷⁻¹⁷. В частности, высокие дозы статинов являются факторами, модифицирующими течение заболевания и прогноз. Более того, в общей сложности эти терапии могут привести к ~50%-ому относительному снижению риска клинических явлений^{9, 18-20}. Таким образом, на сегодняшний день значимость результатов прошлых исследований, сравнивавших АКШ и лекарственные препараты, в лучшем случае, подлежит сомнению.

На современном этапе оценка реваскуляризации в дополнение к медикаментозной терапии по сравнению с только медикаментозной терапией была выполнена в нескольких популяциях пациентов. Исследование хирургического лечения ишемической сердечной недостаточности (STICH) сравнивало смертность от любой причины между группами АКШ и только медикаментозной терапии в когорте пациентов с сердечной недостаточностью, подверженных высокому риску смерти: пациенты с тяжелой СН, фракцией выброса $\leq 35\%$ и ишемической болезнью сердца. Эти пациенты исключаются из исследования ISCHEMIA. Результаты исследования STICH показали отсутствие статистически значимой разницы в общей смертности (первичная конечная точка) между двумя стратегиями лечения ($P=0,12$); АКШ снизило комбинированный показатель «смерть по причине СС патологии и госпитализация»²¹. В субисследовании STICH данные о жизнеспособности миокарда не указывали на дифференциальный эффект лечения у пациентов, которым провели АКШ, по сравнению с только медикаментозной терапией²².

Исследование по оценке клинических исходов при использовании реваскуляризации и агрессивной медикаментозной терапии (COURAGE)²³ и исследование эффективности реваскуляризации с помощью шунтирования или ангиопластики у пациентов с диабетом II типа (BARI 2D)²⁴ продемонстрировали, что у пациентов с СИБС, главным образом без тяжелой дисфункции ЛЖ, стратегия лечения в виде реваскуляризации в дополнение к оптимальной медикаментозной терапии (ОМТ) не сократила риск смерти или ИМ по сравнению с только ОМТ. Следует отметить, что в обоих исследованиях рандомизацию пациентов выполняли после катетеризации сердца (КС). КС представляет собой инвазивную диагностическую процедуру, которая, как правило, инициирует терапевтический каскад, включающий реваскуляризацию²⁵. Отчасти этот феномен обусловлен общей позицией пациентов и врачей касательно того, что визуализированные стенозы подлежат «устранению», а процедура реваскуляризации не просто облегчит симптомы стенокардии, но также продлит их жизнь и/или исключит риск ИМ²⁶⁻²⁸. Таким образом, зачастую решение о необходимости реваскуляризации в большей степени зависит от возможности проведения с анатомической точки зрения, чем от клинической пользы такой процедуры^{26, 28}. Такое отношение основано на предположении, что коронарная реваскуляризация стенозов, ограничивающих кровотоки, препятствует или сокращает клинические явления. Однако по результатам современных рандомизированных исследований такое предположение не является обоснованным.

В исследовании FAME 2 изучали ЧКВ с учетом ФРК в комбинации с медикаментозной терапией и только медикаментозную терапию у пациентов с СИБС и, как минимум, 1 стенозом на фоне

ФРК \leq 0,80. В исследование включили пациентов с недавним ОКС и стабилизированной стенокардией IV класса. Исследование FAME 2 было преждевременно остановлено после включения всего 54% от запланированного числа участников ввиду статистически значимого снижения по первичной конечной точке (смерть, ИМ, экстренная реваскуляризация) в группе ЧКВ, в среднем, всего за 7 месяцев последующего наблюдения²⁹. Разница в первичной конечной точке была обусловлена снижением частоты экстренной реваскуляризации, при отсутствии различий в показателях смерти или ИМ между группами²⁹. Как и в предыдущих исследованиях, ограничение FAME 2 заключается в рандомизации всех пациентов после КС, когда врачи и пациенты получили результаты анатомических и физиологических обследований, что могло повлиять на решение о проведении экстренной реваскуляризации. Если бы исследования COURAGE и BARI 2D включили реваскуляризацию как первичную конечную точку, были бы получены схожие результаты.

Умеренная или тяжелая ишемия рассматривалась как маркер повышенного риска сердечно-сосудистых событий³⁰. По-прежнему не установлено, связана ли большая выраженность ишемии с повышенным риском ввиду нежелательных явлений, присущих ишемии, окклюзии тяжелых стенозов, провоцирующих ишемию, или же более тяжелая форма ишемии попросту выступает маркером более обширного атеросклероза и более уязвимых бляшек. По сравнению с тяжелыми стенозами уязвимые бляшки, которые сами по себе необязательно ограничивают кровоток, чаще являются участками разрыва бляшки и тромбоза и причиной ИМ³¹⁻³⁴. Однако отдельные бляшки с тяжелыми стенозами в большей степени подвержены окклюзии по сравнению с менее стенозными бляшками³⁵. Что примечательно, недавние исследования ставят под сомнение связь между наличием и выраженностью ишемии и исходами. Исходное радионуклидное субисследование COURAGE не выявило зависимости между степенью ишемии и риском³⁶. В исследовании хирургического лечения ишемической сердечной недостаточности (STICH) отсутствовали различия в частоте смерти или госпитализации по поводу сердечно-сосудистой патологии между пациентами с ишемией и без нее в когорте с фракцией выброса в 35% или менее и ишемической болезнью сердца, устраняемой посредством АКШ³⁷. Более того, ишемия не являлась прогностическим фактором смерти среди бессимптомных пациентов, ранее подвергавшихся реваскуляризации, с индуцируемой ишемией при визуализации перфузии миокарда (ВПМ)³⁸.

Значимость диагностическо-терапевтического каскада затрудняет широкое применение результатов исследований COURAGE и BARI 2D в медицинской практике. В обоих исследованиях рандомизация всех пациентов только после визуализации коронарной анатомии вызывает опасения по поводу того, что многие пациенты с наиболее тяжелыми и устраняемыми поражениями могли быть не включены и заранее подверглись реваскуляризации во время катетеризации, что исключает важную группу высокого риска из строгого проспективного исследования. Хотя результаты, указывающие на отсутствие профилактического действия оперативной реваскуляризации на смерть или ИМ у стабильных пациентов, дают основание полагать, что КС не является обязательной в этой когорте пациентов, все же такой вывод не обоснован ввиду дизайна протокола этих двух знаковых исследований. На основании наблюдательных данных можно предположить, что ранняя реваскуляризация соотносится с меньшей вероятностью смерти и ИМ у пациентов с, как минимум, умеренной ишемией при ВПМ³⁹⁻⁴¹, однако эта теория не подвергалась комплексной оценке в проспективном рандомизированном клиническом исследовании. В небольшом (n=314) радионуклидном субисследовании, проведенном у пациентов, для которых имелись снимки стресс-индуцированной перфузии, полученные на исходном уровне и во время последующего наблюдения через 6-18 месяцев в рамках исследования COURAGE, было выявлено 105 пациентов с как минимум умеренной ишемией на исходном уровне, измеренной с помощью ВПМ в головной лаборатории. Среди этих 105 пациентов по результатам ВПМ в период последующего наблюдения ЧКВ в комбинации с ОМТ ассоциировалось с существенно большим сокращением ишемии по сравнению с только ОМТ⁴². Для групп ЧКВ и ОМТ частота смерти или ИМ в течение 3,6 лет составила 16% для пациентов, у которых отмечено сокращение ишемии, и 34% у участников без значимого улучшения ишемии по результатам ВПМ в период последующего наблюдения. Напротив, новый анализ исходов исследования COURAGE с учетом лечения среди 468 пациентов с *определенной в центре* умеренной или тяжелой ишемией на исходном уровне показал отсутствие различий в показателях смерти или ИМ между группами ЧКВ+ОМТ и только ОМТ (P=0,53)³⁶. Схожее

отсутствие преимуществ у ЧКВ было продемонстрировано по результатам неопубликованного анализа 189 пациентов с, как минимум, умеренной ишемией на исходном уровне, измеренной с помощью ВПМ в головной лаборатории, среди которых не выявлено снижение частоты смерти / ИМ (ЧКВ+ОМТ по сравнению с только ОМТ 24% и 21%, соответственно; ОР 1,19, 95% ДИ 0,65-2,18). В наблюдательном исследовании выбор повторной реваскуляризации не соотносился с меньшим риском смертности среди пациентов с тихой ишемией на протяжении, в среднем, 5 лет после первоначальной реваскуляризации³⁸.

Информация из 9 отчетов по 5 833 пациентам дает основание полагать, что всего 35-65% пациентов с умеренной или тяжелой ишемией по результатам ВПМ направляют на КС, что уравнивает распространенность подходов в сообществе⁴³⁻⁵¹. На сегодняшний день неизвестно, достаточно ли информации о частоте использования КС и реваскуляризации для оптимального ведения пациента. Результаты исследований COURAGE и BARI 2D имеют большую ценность для врачей, лечащих пациентов с СИБС. Тем не менее, проведение клинического исследования с целью определения оптимального лечения для пациентов с СИБС, в равной степени подверженных высокому риску, не было возможным до получения результатов исследований COURAGE и BARI 2D. Умеренная или тяжелая ишемия является маркером повышенного риска смерти, однако ни одно тщательно спланированное клиническое исследование пациентов с указанной степенью ишемии с определением коронарной анатомии до рандомизации и без него не изучало положительное влияние инвазивной стратегии в виде оперативной реваскуляризации на клинические исходы и качество жизни. С учетом потенциальной клинической пользы реваскуляризации с одной стороны и высокой стоимости инвазивной стратегии – с другой, критически важно получить ответ на этот вопрос. Результаты исследования ISCHEMIA окажут значимое влияние на руководства, политику здравоохранения и клиническую практику.

3. ЦЕЛИ ИССЛЕДОВАНИЯ

ПЕРВИЧНАЯ ЦЕЛЬ

Первичной целью исследования ISCHEMIA является оценка того, действительно ли первоначальная инвазивная стратегия в виде катетеризации сердца и оптимальной реваскуляризации, если целесообразно, в дополнение к ОМТ снизит частоту первичной комбинированной конечной точки «смерть по причине сердечно-сосудистой патологии или нефатальный инфаркт миокарда» у участников с СИБС и, как минимум, умеренной ишемией на протяжении, в среднем, 4-летнего периода последующего наблюдения по сравнению с первоначальной консервативной стратегией в виде только ОМТ при возможности использования катетеризации в случае неэффективности ОМТ.

ВТОРИЧНЫЕ ЦЕЛИ

Вторичные цели направлены на сравнение следующих клинических и экономических исходов у участников, рандомизированных в группу ИНВ или КОН лечения:

- Контроль стенокардии по шкале частоты стенокардии согласно Сиэттлскому опроснику стенокардии (SAQ)
- Специфическое для заболевания качество жизни по шкале качества жизни согласно SAQ
- Комбинированный показатель «смерть по причине сердечно-сосудистой патологии, нефатальный инфаркт миокарда или инсульт»
- Комбинированный показатель «смерть по причине сердечно-сосудистой патологии, нефатальный инфаркт миокарда, реанимированная остановка сердца или госпитализация по поводу нестабильной стенокардии или сердечной недостаточности»
- Смерть от любой причины
- Смерть по причине сердечно-сосудистой патологии
- Нефатальный ИМ
- Реанимированная остановка сердца
- Госпитализация по поводу нестабильной стенокардии
- Госпитализация по поводу сердечной недостаточности
- Инсульт
- Комбинированный показатель «смерть по причине сердечно-сосудистой патологии, нефатальный инфаркт миокарда, инсульт, реанимированная остановка сердца или госпитализация по поводу нестабильной стенокардии или сердечной недостаточности»
- Использование ресурсов здравоохранения, стоимость и экономическая эффективность

Первичную и вторичные цели дополнительного исследования ISCHEMIA-CKD см. в [разделе 18](#).

4. ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование ISCHEMIA представляет собой международное рандомизированное сравнительное исследование эффективности. Приблизительно 8 000 пациентов с СИБС и как минимум умеренной ишемией по результатам тестов для оценки ишемии будут рандомизированы примерно в 500 центрах по всему миру в соотношении 1:1 для лечения по стратегиям ИНВ или КОН в рамках основного исследования. Помимо этого, примерно 1000 участников с поздней стадией ХБП (определяется как рСКФ <30 или потребность в диализе) и, по крайней мере, умеренной ишемией по результатам тестов для оценки ишемии будут рандомизированы в соотношении 1:1 для лечения по стратегиям ИНВ или КОН в рамках необязательного дополнительного исследования ISCHEMIA-СКД (см. [раздел 18](#)). Также будут проведены другие необязательные дополнительные исследования (см. [раздел 19](#)).

4.1 План проведения исследования

Подробнее см. на рисунке 1. Пациенты с, как минимум, умеренной ишемией (см. раздел 1.1) будут идентифицированы и пройдут скрининг по клиническим критериям включения/исключения (см. раздел 4.3). Пациенты, предположительно подходящие для отбора в исследование, могут подлежать предварительному скринингу, например до проведения клинически показанного теста для оценки ишемии в клинических учреждениях, где пациенты получают лечение по поводу СИБС. Пациенты, отвечающие клиническим критериям отбора и требованиям к статусу ишемии (по интерпретации центра) и заинтересованные в участии в исследовании, будут отобраны после подписания информированного согласия и получения идентификационного номера посредством интерактивной системы голосовой связи (IVRS) или интерактивной системы с доступом через Интернет (IXRS) (см. раздел 5.3). Результаты тестов для оценки ишемии у включенных участников (например, снимки, ЭКГ, отчет) будут переданы в соответствующую головную лабораторию с помощью электронных средств связи (см. рисунок 1).

Визит для ККТА: участникам с рСКФ ≥ 60 мл/мин проведут ККТА с ослеплением, за исключением пациентов, для которых имеются результаты визуализации коронарных артерий посредством ККТА или инвазивной ангиографии не старше 12 месяцев при стабильной клинической картине течения заболевания, или за исключением случаев, когда исследовательский центр принимает решение о клинической нецелесообразности ККТА в виде исключения, предусмотренного положениями РПП и одобренного ККЦ. В качестве примера можно назвать вариации в оценке рСКФ, обусловленные внутренней политикой лаборатории, или внутренние правила по выполнению ККТА, которые могут отличаться от протокола исследования. Также снимки ККТА в электронном виде будут переданы в головную лабораторию ККТА для интерпретации. Снимки ККТА не подлежат интерпретации в центрах, за исключением следующих случаев: 1) пациент исключен на основании результатов ККТА, в том числе случайных данных. При получении любых результатов, указывающих на необходимость исключения, пациент не подходит для дальнейшего участия в исследовании, а результаты будут сообщены центру; 2) по какой-либо причине пациента исключен на этапе рандомизации; 3) пациенту проводят катетеризацию, предусмотренную протоколом или требуемую в иных ситуациях, и обзор результатов ККТА желателен для принятия решения о необходимости реваскуляризации.

Центры могут интерпретировать некоронарные снимки КТ на месте для оценки любых некоронарных случайных данных; такая оценка приветствуется в случаях, когда головная лаборатория выявляет на снимках ККТА случайные данные, не дисквалифицирующие пациента, например небольшие узелки в легких. Перечень случайных данных, подлежащих рутинному скринингу со стороны головной лаборатории ККТА, приведен в РПП.

Все участники, отвечающие критериям отбора по результатам ККТА, подлежат рандомизации для лечения по ИНВ или КОН стратегии посредством IVRS / IXRS.

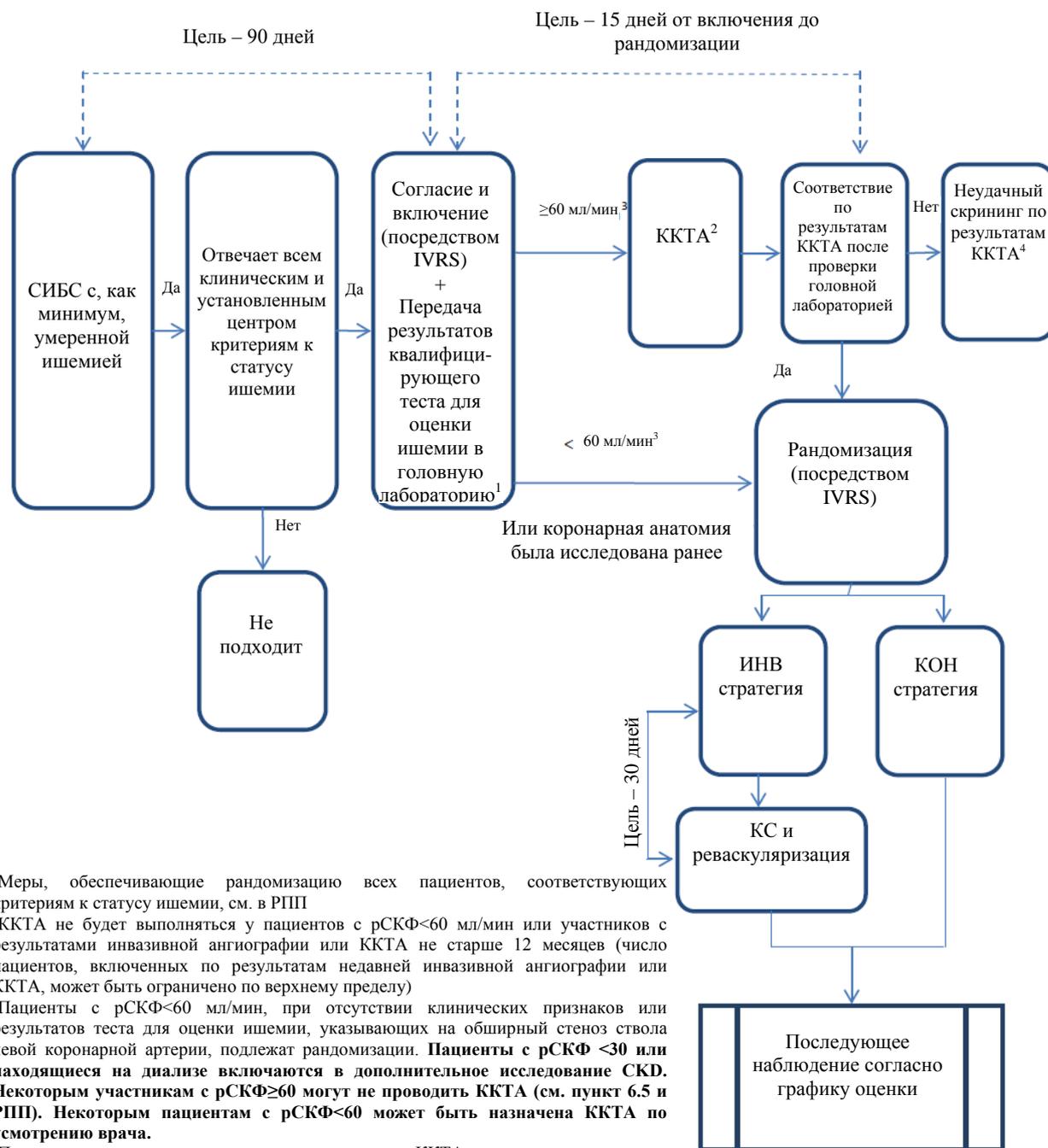
Пациенты с установленным стенозом незащищенного ствола ЛКА $\geq 50\%$ или высокой вероятностью такого стеноза будут исключены до рандомизации. Основным методом для идентификации таких пациентов является ККТА.

Участникам с рСКФ < 60 мл/мин не будут проводить ККТА из-за повышенного риска развития контраст-индуцированной нефропатии, за исключением случаев, когда исследователь центра и лечащий врач участника полагают, что польза превышает риски. Некоторым пациентам с рСКФ \geq 60 также не будут выполнять ККТА (см. раздел 5.5 и РПП). Местные практики основаны на различных подходах к оценке рСКФ и предельным значениям рСКФ для назначения ККТА. Участники, которым не предстоит ККТА и у которых, по мнению лечащего врача, маловероятен обширный стеноз незащищенного ствола ЛКА, сразу переходят на этап рандомизации.

Пациенты, которые проходят отбор только по результатам пробы с физической нагрузкой (ПФН) без визуализации (например, тесты с нагрузкой на беговой дорожке и велосипедном эргометре), должны отвечать критериям и иметь результаты ККТА до рандомизации, кроме пациентов, подходящих под установленное исключение, например участники с результатами ККТА или инвазивной ангиографии не старше 12 месяцев (другие исключения см. в РПП).

Сроки рандомизации: пациенты, определенные как отвечающие критериям для рандомизации, должны быть рандомизированы в течение 15 дней с момента получения согласия, а участникам, рандомизированным в ИНВ группу, выполняют катетеризацию в течение 30 дней с момента рандомизации, при этом оптимальную реваскуляризационную терапию (ОРТ) проводят, по возможности, вскоре после КС. Набор участников будет осуществляться в течение около 4 лет. Рандомизированные участники подлежат наблюдению в течение, в среднем, 4 лет. Минимальный период последующего наблюдения для рандомизированных участников составит около 18-24 месяцев после рандомизации последнего участника. График оценки см. в [разделе 9](#).

Рисунок 1. План проведения исследования



¹Меры, обеспечивающие рандомизацию всех пациентов, соответствующих критериям к статусу ишемии, см. в РПП

²ККТА не будет выполняться у пациентов с рСКФ<60 мл/мин или участников с результатами инвазивной ангиографии или ККТА не старше 12 месяцев (число пациентов, включенных по результатам недавней инвазивной ангиографии или ККТА, может быть ограничено по верхнему пределу)

³Пациенты с рСКФ<60 мл/мин, при отсутствии клинических признаков или результатов теста для оценки ишемии, указывающих на обширный стеноз ствола левой коронарной артерии, подлежат рандомизации. **Пациенты с рСКФ <30 или находящиеся на диализе включаются в дополнительное исследование СКД. Некоторым участникам с рСКФ≥60 могут не проводить ККТА (см. пункт 6.5 и РПП). Некоторым пациентам с рСКФ<60 может быть назначена ККТА по усмотрению врача.**

⁴Пациенты, не прошедшие скрининг по результатам ККТА с диагнозом «отсутствие обструктивной ИБС», будут включены в дополнительное исследование на базе участвующих центров.

4.2 Исследуемая популяция

Пациенты с СИБС и, как минимум, умеренной ишемией. СИБС означает «стабильная ишемическая болезнь сердца» и относится к клинически стабильным пациентам с ишемической болезнью сердца (например, не находящиеся в нестабильной фазе заболевания, такой как острый коронарный синдром).

Включение в какую-либо подгруппу, в том числе с учетом исследовательского центра или региона, может быть ограничено по верхнему пределу для обеспечения репрезентативности исследуемой популяции.

4.3 Критерии включения / исключения

Скрининг на соответствие критериям включения / исключения будет включать оценку клинических критериев и требований к статусу ишемии в самом центре, способности и готовности предоставить информированное согласие и потребности в ККТА. Головные лаборатории будут сотрудничать с центрами, чтобы обеспечить рандомизацию пациентов с, как минимум, умеренной ишемией.

4.3.1 Критерии до получения информированного согласия

Участники подлежат скринингу по следующим критериям включения и исключения:

Включение (до получения информированного согласия)

1. Как минимум, умеренная ишемия по результатам квалифицирующего теста для оценки ишемии (см. [приложение А](#) к протоколу)
2. Участник готов предоставить информированное согласие
3. Возраст ≥ 21 год

Исключение (до получения информированного согласия)

1. ФВЛЖ $< 35\%$
2. Наличие в анамнезе стеноза незащищенного ствола ЛКА $\geq 50\%$ по результатам предыдущей коронарной компьютерной томографической ангиографии (ККТА) или предыдущей катетеризации сердца (если применимо)
3. Диагноз «отсутствие обструктивной ИБС» ($< 50\%$ стеноз всех основных эпикардиальных сосудов) по результатам предыдущей ККТА или предыдущей катетеризации сердца в течение последних 12 месяцев
4. Коронарная анатомия не подходит для ЧКВ или АКШ
5. Недопустимая степень стенокардии, несмотря на максимальную медикаментозную терапию
6. Крайняя неудовлетворенность лечением стенокардии
7. Несоблюдение медикаментозной терапии в анамнезе
8. Острый коронарный синдром в течение предшествующих 2 месяцев
9. ЧКВ в течение предшествующих 12 месяцев
10. Инсульт в течение предшествующих 6 месяцев или спонтанное внутримозговое кровоизлияние в любой момент времени
11. Наличие в анамнезе эпизодов желудочковой тахикардии, потребовавшей отмены лечения, или симптоматической устойчивой желудочковой тахикардии, не обусловленной транзиторной обратимой причиной
12. Сердечная недостаточность, класс III-IV согласно классификации NYHA на момент включения в исследование, или госпитализация по поводу обострения хронической сердечной недостаточности в течение предшествующих 6 месяцев
13. Неишемическая дилатационная или гипертрофическая кардиомиопатия
14. Терминальная стадия почечной недостаточности, требующая диализа, или рассчитанная скорость клубочковой фильтрации (pСКФ) < 30 мл/мин (не является критерием)

исключения для дополнительного исследования ISCHEMIA-CKD, см. информацию по этому исследованию, раздел 18)

15. Тяжелый клапанный порок или клапанный порок, вероятно требующий хирургического вмешательства или чрескожного протезирования клапана в ходе исследования
16. Аллергия на рентгеноконтрастное вещество, не поддающаяся достаточной премедикации, или любая анафилактическая реакция на рентгеноконтрастное вещество в прошлом
17. Запланированное обширное хирургическое вмешательство, требующее прерывания двойной антитромбоцитарной терапии (примечание: пациенты могут подходить для включения после запланированного хирургического вмешательства)
18. Ожидаемая продолжительность жизни не превышает длительность исследования из-за сопутствующих несердечно-сосудистых патологий
19. Беременность (установленная беременность; если применимо, подтверждается до ККТА и/или рандомизации)
20. По мнению лечащего врача, у пациента возможен обширный стеноз незащищенного ствола ЛКА (пациентам, подходящим для ККТА, выполняют визуальную оценку ствола левой коронарной артерии в головной лаборатории ККТА)
21. Участие пациента в конкурирующем исследовании с использованием не одобренного сердечного лекарственного препарата или изделия
22. Неспособность соблюдать протокол
23. Превышение предельных значений массы тела или размеров для ККТА или катетеризации сердца в исследовательском центре
24. Недавно проявившаяся стенокардия, класс III согласно классификации Канадского сердечно-сосудистого общества, или стенокардия любого класса, характеризующаяся быстрым прогрессированием или ускоренным развитием
25. Стенокардия, класс IV согласно классификации Канадского сердечно-сосудистого общества, включая неспровоцированную стенокардию покоя
26. Высокий риск кровотечения, что является противопоказанием к использованию двойной антитромбоцитарной терапии
27. Пациент является реципиентом для пересадки сердца
28. Предшествующее АКШ, за исключением АКШ, проведенного более 12 месяцев назад, при коронарной анатомии, подходящей для ЧКВ или повторного АКШ для достижения полной реваскуляризации ишемических областей (требуется разрешение ККЦ)

4.3.2 Критерии после включения (информированное согласие) и до рандомизации

Пациенты, предоставившие информированное согласие и соответствующие клиническим критериям отбора, будут зарегистрированы посредством IVRS / IXRS. Они считаются включенными и подлежат оценке на статус ишемии в соответствующей головной лаборатории, им также может быть проведена ККТА с ослеплением (при рСКФ \geq 60 мл/мин или согласно РПП). Пациенты, отвечающие следующим критериям исключения, не будут рандомизированы.

Исключение (после получения информированного согласия и до рандомизации)

1. Беременность (для женщин репродуктивного возраста требуется отрицательный тест на беременность до ККТА)
2. Стеноз ствола ЛКА \geq 50% (незащищенный) на снимках ККТА
3. Диагноз «отсутствие обструктивной ишемической болезни сердца» (<50% стеноз) для всех основных эпикардальных сосудов по результатам ККТА (пациенты, исключенные из рандомизации по этой причине, будут рассмотрены как кандидаты для дополнительного исследования CIAO-ISCHEMIA; см. [приложение В](#))
4. Клинически значимые случайные данные на снимках ККТА (например, образования в легких с подозрением на злокачественное заболевание; подробнее см. в РПП)
5. Отсроченное развитие клинического явления, например событие первичной или вторичной конечной точки, или отсроченное развитие или выявление критерия исключения

5. ПРОЦЕДУРЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

5.1 Квалифицирующий тест для оценки ишемии

Критерии для как минимум умеренной ишемии при использовании каждого метода оценки, а также обоснование для выбора этих критериев описаны в [приложении А](#) к протоколу. Тесты для оценки ишемии, позволяющие определить соответствие критериям отбора, могут выполняться до или после начала и корректировки медикаментозной терапии по поводу СИБС. Аналогичным образом, участники, уже получавшие медикаментозную терапию по поводу СИБС, могли (не) принимать лекарственные препараты в день проведения теста для оценки ишемии, позволяющего определить соответствие критериям отбора, что согласуется с установленной клинической практикой^{40, 41}. Будет организована круглосуточная служба телефонной помощи, чтобы помочь центрам при определении соответствия критериям отбора, возможности включения и соблюдения протокола. Центры могут направить обезличенные тесты для оценки ишемии (снимки и/или ЭКГ) для проверки в головной лаборатории; это позволит проверить соответствие критериям отбора до включения в исследование, что допускается местными ЭСО/ЭК и советами по конфиденциальности данных.

5.2 Процесс получения информированного согласия

Исследователь или его/ее уполномоченный представитель предоставит потенциальному участнику полную информацию об исследовании. Такое обсуждение играет ключевую роль в процессе получения согласия, при этом потенциальному участнику уделят достаточное количество времени для обсуждения и ознакомления с формой письменного согласия. В этом исследовании сравнивают две стандартные стратегии клинической терапии, поэтому врачи должны отбирать таких пациентов, клиническая картина которых в равной степени допускает тот или иной подход. Доминирующие модели лечения сильно различаются как в рамках одного региона, так и между регионами; при обсуждении с потенциальными участниками необходимо заострить внимание на местных подходах к лечению. Исследователь или его/ее уполномоченный представитель ответят на вопросы об исследовании, включая процедуры, риски и альтернативы. Согласно местному регламенту, форма информированного согласия должна быть подписана и датирована пациентом.

Помимо этого, у потенциальных участников исследования запросят разрешение на забор образца для хранилища биологических материалов и на использование такого образца для оценки биомаркеров и/или генетического анализа (ДНК) в рамках необязательного исследования на базе участвующих центров. Потенциальных участников исследования проинформируют о том, что отказ от участия в оценке биомаркеров или генетическом анализе не исключает возможность участия в основном исследовании. Участник получит копию подписанной формы согласия, а оригинал (-ы) будет (будут) должным образом храниться в записях каждого участника.

Отдельное согласие будет получено до выполнения какой-либо предусмотренной протоколом процедуры, требующей согласия (включая ККТА). Согласие позволит передать защищенную информацию о здоровье (PHI) в Клинический координационный центр (ККЦ) и/или региональную исследовательскую организацию, выступающую в качестве координационного центра в стране/регионе, если это не запрещается законодательством. Благодаря этому другой центр на территории этой страны или ККЦ сможет отследить участников при закрытии центра или неосуществлении последующего наблюдения по какой-либо причине, а также проконтролировать жизненный статус пациента. Во всех странах будут соблюдаться регламенты о конфиденциальности (например, Закон о преемственности и подотчетности медицинского страхования [HIPAA] в США; Закон о защите персональных данных и электронных документов [PIPEDA] в Канаде; Директива Европейского Союза о конфиденциальности данных [Директива ЕС]). Только для участников в Северной Америке: PHI также будет направлена в EQOLCC.

5.3 Интерактивная система голосовой связи (IVRS) и интерактивная система с доступом через Интернет (IXRS)

Включение и рандомизация будут завершены контактом посредством IVRS или IXRS. Как только участник, соответствующий клиническим критериям, установленным центром, и требованиям к статусу ишемии, предоставит информированное согласие, координатор исследования или исследователь центра свяжется посредством IVRS или войдет в систему посредством IXRS для получения идентификационного номера участника. На этом этапе участник регистрируется как *включенный в исследование*.

Международным центрам, использующим IVRS / IXRS, будет предоставлено несколько языковых версий. Чтобы исключить какие-либо ошибки при регистрации данных вручную, IVRS / IXRS будут запрограммированы на электронную передачу данных об участнике и исследовательского идентификационного номера при создании медицинской карты пациента в электронной системе регистрации данных исследования (EDC).

Для рандомизации участника координатор исследования или исследователь повторно свяжется посредством IVRS или войдет в систему посредством IXRS. После этого участники, отвечающие всем клиническим, установленным центром и головной лабораторией критериям включения / исключения, будут рандомизированы в группу ИНВ или КОН стратегии и зарегистрированы как *рандомизированные*. Эта информация будет отражена в электронной медицинской карте пациента в системе EDC.

Подробная информация о включении в исследование и рандомизации будет предоставлена в РПП и специальных материалах по IVRS / IXRS.

5.4 Проверка статуса ишемии головной лабораторией

Для включенных участников результаты теста для оценки ишемии (например, снимки, ЭКГ, отчеты) будут в электронном виде переданы в соответствующую головную лабораторию. Головные лаборатории изучат и интерпретируют степень ишемии. Центры должны дожидаться результатов проверки статуса ишемии до проведения ККТА (или, в случае пациентов, которым не будут выполнять ККТА, до рандомизации), если только ККЦ не выдаст разрешение в виде исключения.

5.5 Коронарная компьютерная томографическая ангиография (ККТА)

В целом, коронарная компьютерная томографическая ангиография (ККТА) будет проводиться у пациентов с рСКФ ≥ 60 мл/мин для выявления и исключения участников с обширным стенозом ствола ЛКА (определяется как «незащищенный» стеноз $\geq 50\%$) и участников без обструктивных коронарных стенозов (стеноз $< 50\%$ всех эпикардальных коронарных сосудов). Как правило, участникам с рСКФ < 60 мл/мин не будут проводить ККТА из-за повышенного риска развития контраст-индуцированной нефропатии; оценка соответствия критериям отбора будет основана на заключении врача о вероятности обширного стеноза ствола ЛКА. В этой субпопуляции участники могут быть рандомизированы, если лечащий врач не подозревает обширный стеноз незащищенного ствола ЛКА по результатам стресс-теста, включая визуализацию, если применимо. Тем не менее, при подозрении на обширный стеноз ствола ЛКА эти участники не будут включены в исследование. Также будут установлены дополнительные исключения при принятии решения о проведении ККТА с учетом рСКФ (см. раздел 4.1 и РПП). Если значение рСКФ, полученное центром, отличается от показателя рСКФ, сгенерированного посредством IXRS, исследователь центра должен следовать внутренним практикам, регламентирующим соответствие пациента для выполнения ККТА (т.е. центр вправе использовать полученное им значение рСКФ при оценке того, возможно ли проведение ККТА у этого пациента). Пациентам, которые проходят отбор только по результатам пробы с физической нагрузкой (ПФН) без визуализации, будет проведена ККТА до рандомизации, кроме пациентов, подходящих под установленное исключение, например участники с результатами ККТА или инвазивной ангиографии не старше 12 месяцев (другие исключения см. в РПП).

Будут использованы методы для сокращения облучения. Мы предложим стандартизированные персонифицированные протоколы получения изображений, которые позволяют получить высококачественные снимки ККТА при низкой дозе облучения. Методы для сокращения облучения будут включать модуляцию дозы по ЭКГ, напряжение на трубке с учетом массы тела, минимизацию покрытия по оси Z, ограничение области сканирования и автоматический контроль экспозиции. Что важно, все эти методы для сокращения облучения являются дополняющими, могут быть запрограммированы в одном протоколе по умолчанию и доступны во всех КТ-сканерах с многочисленными датчиками (≥ 64 ряда). Исследовательская группа оценила эффективность комбинированных методов для сокращения дозы облучения и выявила $>90\%$ -ое снижение биологической дозы облучения (1-2 мЗв) без ухудшения качества изображения или диагностической точности⁵²⁻⁵⁶. Каждый центр будет обеспечен кратким, удобочитаемым руководством и обучающим видео, подготовленными для этого исследования, о том, как получить высококачественные снимки ККТА при низкой дозе облучения. При работе с более современными сканерами мы продолжим применять алгоритмы для сокращения дозы облучения, включая проспективное задействование ЭКГ, минимизацию интервалов экспозиции и использование техник итеративного обращения.

Снимки будут интерпретироваться в головной лаборатории ККТА, после чего центры будут проинформированы о том, отвечает ли участник критериям отбора или же подлежит исключению из-за обширного стеноза незащищенного ствола левой коронарной артерии, отсутствия обструктивного стеноза или случайных данных. Дополнительная информация об анатомии будет скрыта от участника, лечащих врачей или центра, за исключением случаев, описанных в разделе 4.1. Результаты интерпретации КТ-снимков, включая коронарную анатомию, будут предоставлены лечащим врачам только по пациентам, исключенным на основании данных ККТА (подробнее см. в разделе 4.1 и РПП). Помимо этого, КТ может показать результаты, имеющие потенциальную клиническую значимость, которые не приведут к исключению пациентов из исследования, например узелки в легких. Результаты интерпретации этих случайных данных, установленных для исследования, в головной лаборатории будут направлены лечащим врачам, которые, как ожидается, запросят локальную клиническую оценку и сообщат о случайных данных, при ослеплении данных о коронарной анатомии (см. РПП).

Если согласный на участие пациент не был рандомизирован после ККТА, несмотря на подтвержденное соответствие критериям отбора в головной лаборатории ККТА, будет проведена проверка ослепления данных от исследователя.

Участники, соответствующие клиническим критериям, требованиям к статусу ишемии и результатам ККТА (или одобренные врачом пациенты, которым не будут проводить ККТА), будут рандомизированы для лечения по ИНВ или КОН стратегии посредством IVRS / IXRS. Планируемое время на рандомизацию участника после получения согласия составляет 15 дней (см. рисунок 1).

6. СТРАТЕГИИ ЛЕЧЕНИЯ

Таблица 1. Компоненты лечения по стратегиям ИНВ и КОН

КОН (раздел 6.1)	ИНВ (раздел 6.2)
<ul style="list-style-type: none">• Оптимальная медикаментозная терапия (ОМТ; включая ведение стенокардии) (раздел 6.3)• Временная катетеризация сердца (раздел 6.6)	<ul style="list-style-type: none">• Оптимальная медикаментозная терапия (ОМТ; включая ведение стенокардии) (раздел 6.3)• Катетеризация сердца• Оптимальная реваскуляризация терапия (ОРТ) (раздел 6.4)

6.1 Консервативная (КОН) стратегия

У пациентов, рандомизированных в КОН группу, первоначальное лечение будет включать только ОМТ (описание см. ниже). Основополагающий принцип КОН стратегии заключается в ограниченном использовании КС только при неэффективности ОМТ, т.е. у пациентов с острым коронарным синдромом, острой ишемической сердечной недостаточностью или реанимированной остановкой сердца или у пациентов со стенокардией, несмотря на максимальную медикаментозную терапию. У таких участников, нуждающихся в КС во время последующего наблюдения, реваскуляризацию выполняют с соблюдением принципов оптимальной реваскуляризационной терапии (см. ниже).

6.2 Инвазивная (ИНВ) стратегия

У пациентов, рандомизированных в ИНВ группу, первоначальное лечение будет включать КС с последующей реваскуляризацией, если необходимо, на основании коронарной анатомии и других клинических параметров. Будут соблюдаться принципы оптимальной реваскуляризационной терапии (см. ниже). Помимо этого, все участники в ИНВ группе будут получать ОМТ, как описано далее.

6.3 Оптимальная медикаментозная терапия (ОМТ)

ОМТ будет включать интенсивную комплексную вторичную профилактику посредством изменения образа жизни и фармакологического вмешательства, в равной степени применимых к обеим группам лечения, с использованием индивидуальных схем лечения, основанных на алгоритмах «лечение до достижения цели» (treat-to-target), под наблюдением ГИ центра, при сотрудничестве с лечащим терапевтом и/или кардиологом участника. Исследовательская команда, совместно с лечащими врачами участника, будет вносить изменения в медикаментозную терапию в соответствии с рекомендациями руководств. Исследовательская команда получит результаты рутинных лабораторных анализов, отражающих цели вторичной профилактики и проведенных лечащим врачом, и направит врачу участника результаты любых тестов, выполненных центром. Поведенческие вмешательства будут фокусироваться на отказе от курения, питании, физической активности, контроле массы тела и соблюдении назначенного лечения. Фармакологические вмешательства будут включать анти-атеротромботические и антиишемические препараты. Минимальные задачи ОМТ включают цели, рекомендованные для пациентов с СИБС национальными / международными организациями (например, Национальная образовательная программа по холестерину, Американская коллегия кардиологов, Американская ассоциация сердца, Европейское общество кардиологов и Всемирная организация здравоохранения). Подробная информация об этой стратегии изложена в РПП и будет обновляться по мере необходимости на протяжении всего исследования.

6.3.1 Ведение стенокардии у пациентов в КОН группе

Медицинское ведение стенокардии у пациентов в КОН группе будет усилено согласно алгоритму лечения стенокардии в рамках исследования ISCHEMIA (см. РПП). Целью для всех участников в

КОН группе является достижение достаточного уровня контроля над стенокардией, чтобы пациенты сообщали о хорошем качестве жизни, связанном со стенокардией. Если участник рассматривает степень стенокардии как недопустимую, несмотря на максимальную медикаментозную терапию, в таком случае рекомендована КС и, возможно, реваскуляризация, согласно надлежащей медицинской практике.

6.3.2 Ведение стенокардии у пациентов в ИНВ группе

Пациентам, рандомизированным в ИНВ группу, у которых наблюдается стенокардия после реваскуляризации, может быть назначено медикаментозное лечение, согласно алгоритму лечения стенокардии в рамках исследования ISCHEMIA (см. РПП). Целью для всех участников в ИНВ группе является достижение достаточного уровня контроля над стенокардией, чтобы пациенты сообщали о хорошем качестве жизни, связанном со стенокардией. В отличие от подхода к участникам со стенокардией в КОН группе, пациентам в ИНВ группе повторные КА и реваскуляризация могут быть проведены без усиления медикаментозной терапии.

6.4 Оптимальная реваскуляризационная терапия (ОРТ)

Оптимальная реваскуляризационная терапия будет проводиться на основании результатов диагностической катетеризации и важной клинической информации. Несмотря на то, что выбор ЧКВ или АКШ (или медикаментозной терапии, только у пациентов с нормальными коронарными артериями, диффузной болезнью малых сосудов и т.д.) делает лечащая команда с учетом местных стандартов и имеющегося опыта, должны соблюдаться некоторые общие принципы:

- Выбранный тип реваскуляризации должен иметь наибольшую вероятность безопасного и эффективного облегчения выраженной ишемии во всех жизнеспособных участках миокарда, как минимум, среднего размера.
- Решения об оценке жизнеспособности и решения о реваскуляризации, основанные на такой оценке, должны приниматься исходя из принципов рутинной клинической практики.
- Реваскуляризация должна выполняться с целью устранения всех зон выраженной ишемии, т.е. ишемии, обнаруживаемой посредством неинвазивной визуализации или ФРК.
- До выбора типа реваскуляризации должны быть идентифицированы зоны ишемии по результатам неинвазивных тестов, ангиографии и, в отдельных случаях, ФРК (как указано в РПП).

Подробная информация об ОРТ изложена в РПП и будет обновляться по мере необходимости на протяжении всего исследования.

6.4.1 Критерии для выбора ЧКВ или АКШ

В целом, решения касательно ЧКВ и АКШ будут определяться внутренними больничными стандартами и практиками. Процесс принятия решений должен включать в себя руководства профессиональных организаций и критерии целесообразности. Желательно, чтобы после получения диагностической ангиограммы исследовательская кардиологическая команда (интервенционный кардиолог и кардиохирург) обсуждала каждый случай для достижения консенсуса касательно наилучшего метода реваскуляризации.

Однако допускается, что в некоторых случаях неосложненной ишемической болезни сердца выполнение «ситуационного» ЧКВ после диагностической ангиографии может быть предпочтительным вариантом для участников и врачей. При любом удобном случае кардиологическая команда должна документировать мнение каждого участника относительно наилучшего способа реваскуляризации, стремиться к консенсусу по возможности и регистрировать несогласие пациента при отсутствии взаимопонимания.

Подробная информация изложена в РПП.

6.4.2 Руководства для оптимального чрескожного коронарного вмешательства

ЧКВ должно выполняться оптимальным методом в соответствии с современными стандартами и руководствами. Процедура, выбор изделия, дополнительная медикаментозная терапия, предпроцедурная подготовка, послеоперационный уход и вспомогательные услуги, клинический центр и опыт специалиста, выполняющего процедуру, – все эти области требуют оптимальных показателей. Подробная информация изложена в РПП и будет обновляться по мере необходимости на протяжении всего исследования.

6.4.3 Руководства для оптимальной реваскуляризационной терапии

Термин «оптимальное АКШ» подразумевает комплексный подход к хирургической реваскуляризации, который минимизирует перипроцедуральный риск и оптимизирует кратко- и долгосрочные исходы с учетом прогрессирующего характера атеросклеротической болезни сердца. Это не ограничивается интраоперационными техническими аспектами хирургической реваскуляризации.

Принципы оптимального АКШ включают следующее:

- точная оценка и оценивание потенциальных кандидатов для АКШ
- полная реваскуляризация (анатомические и физиологические критерии)
- совершенствование интраоперационного ведения, включая защиту миокарда
- минимизация сопутствующего повреждения органов и систем
- максимизация возможной проходимости шунта
- совершенствование вторичной профилактики атеросклеротической болезни сердца после АКШ

Подробная информация изложена в РПП.

6.5 Меры для максимальной приверженности КОН стратегии

Приверженность КОН стратегии означает, что все участники в КОН группе получают ОМТ и после рандомизации ни одному из пациентов не назначают КС или реваскуляризацию, за исключением участников с 1) острым коронарным синдромом, реанимированной остановкой сердца или острой ишемической сердечной недостаточностью или 2) недопустимой степенью стенокардии, несмотря на максимальную медикаментозную терапию (определение рефрактерной стенокардии и рекомендуемое лечение см. в РПП). КС, выполненная по любой другой причине, включая изменившиеся предпочтения врача или участника, выходит за рамки КОН стратегии и рассматривается как нарушение протокола. Все нарушения протокола будут регистрироваться согласно руководствам, изложенным в РПП, также в соответствии с местными регламентами может потребоваться уведомление местного ЭСО.

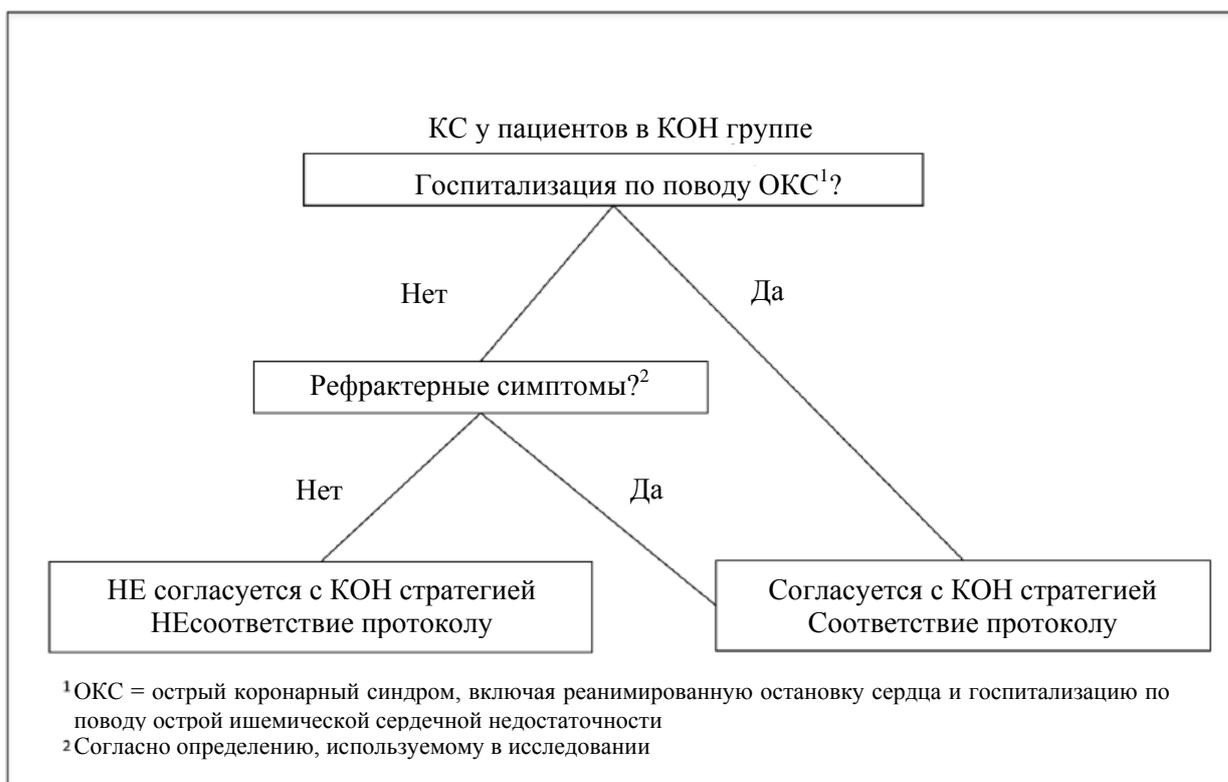
Исследователям не рекомендуется проводить стресс-тесты с целью мониторинга клинически стабильных участников. Руководства по избеганию перекрестных случаев у пациентов с усугубляющимися симптомами при отсутствии ОКС изложены в РПП. Вкратце, при усугублении стенокардии будет усилена медикаментозная терапия. Если симптомы демонстрируют рефрактерность к максимальной медикаментозной терапии или носят нестабильный характер, участникам проводят КС. Исследователи центра должны предоставить документацию, включая текущее усиление медикаментозной терапии, ЧСС, артериальное давление и повторную оценку согласно SAQ, для обоснования целесообразности КС. Согласно инструкциям, центры должны связаться с круглосуточной службой телефонной помощи при принятии решения о плановой КС, также необходимо заполнить контрольный перечень.

6.6 КС у пациентов, рандомизированных для лечения по КОН стратегии

КС и/или реваскуляризация по поводу острого коронарного синдрома, реанимированной остановки сердца или острой ишемической сердечной недостаточности согласуется с КОН стратегией. Аналогично, КС по поводу рефрактерных симптомов (согласно определению,

используемому в исследовании) также находится в рамках КОН стратегии. На [рисунке 2](#) описывается КС у пациентов, рандомизированных в КОН группу, с определением приверженности протоколу и его нарушения в этой ситуации. Если принимается решение о том, что проведение КС у пациента из КОН группы согласуется с КОН стратегией, эти же принципы применяются к оптимальной реваскуляризации ([6.4](#)).

Рисунок 2 КС у пациентов, рандомизированных для лечения по КОН стратегии



7. ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ МЕРЫ: ЖУРНАЛ СКРИНИНГА И СКРИНИНГОВОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ

7.1 Журнал скрининга

Во время включения в исследование центры будут вести обезличенный письменный журнал скрининга пациентов с определенной в центре умеренной или тяжелой ишемией, которые прошли испытания в специализированной главной лаборатории центра. Будут регистрироваться характеристики пациентов (возраст [регистрируется для пациентов младше 90 лет, регистрируется как 90 лет для пациентов в возрасте 90 лет или старше], пол и, при исключении, причина (-ы) для исключения) и запланированная стратегия лечения для пациентов, отвечающих критериям отбора, но не включенных, при наличии таких данных.

Журнал скрининга будет регулярно направляться в ККЦ, что поможет идентифицировать основные причины, по которым пациенты не были включены, а значит, позволит сотрудникам ККЦ разработать планы корректирующих действий для центров, не укладывающихся в целевые показатели включения. В зависимости от скорости включения участников ККЦ может принять решение о том, что тот или иной центр вправе не подавать журнал скрининга, однако должен по-прежнему вести такой журнал до окончания включения в исследование. При низкой скорости включения центры могут получить запрос на предоставление сравнительной информации о пациентах, которым была назначена КС без предварительной оценки ишемии.

7.2 Скрининговое обследование

В небольшие отведенные интервалы времени центры будут собирать обезличенные данные по всем пациентам с, как минимум, умеренной ишемией, которые подлежали скринингу, но не были включены исследовательской командой. Такие меры направлены на описание характеристик пациентов, подлежавших скринингу, но не включенных, и документирование основных причин исключения участников. Это скрининговое обследование будет включать главную лабораторию центра и любые другие скрининговые ресурсы и источники информации. Данные будут вноситься посредством системы EDC на основе веб-технологий, за исключением идентификационных номеров пациентов, и будут отделены от основной системы EDC, используемой в исследовании. В рамках анализа мы сравним исходные характеристики и план лечения пациентов, прошедших скрининг и отвечающих критериям включения, но не рандомизированных, с рандомизированными участниками. Эта информация позволит выявить любую потенциальную систематическую ошибку при включении в исследование. Ниже приведены примеры данных, которые будут собираться при их наличии:

- возраст (включая любой возраст ≥ 90 лет)
- пол
- расовая / этническая принадлежность
- ФВЛЖ
- результаты теста для оценки ишемии (степень тяжести и локализация ишемии, если применимо)
- основной анамнез согласно отчету по тесту для оценки ишемии (при наличии)
- наличие или отсутствие стеноза $\geq 50\%$ ствола ЛКА по результатам предыдущей ККТА или катетеризации сердца
- ОКС в анамнезе за последние 2 месяца
- ЧКВ или АКШ в анамнезе за последние 12 месяцев
- инсульт в анамнезе за последние 6 месяцев или внутримозговое кровоизлияние в любой момент времени
- терминальная стадия болезни почек или рСКФ 15-29 мл/мин
- сердечная недостаточность, класс III-IV согласно классификации NYHA, или госпитализация за последние 6 месяцев
- запланированное несердечное хирургическое вмешательство в течение следующих 12 месяцев
- степень тяжести симптомов стенокардии

- принимаемые в данный момент лекарственные противостенокардитические препараты
- готовность принимать лекарственные препараты
- план лечения (например, катетеризация сердца, метод реваскуляризации, если применимо)
- полученное лечение (например, катетеризация сердца, метод реваскуляризации, если применимо)
- причина неучастия в исследовании

Будет регистрироваться только обезличенная информация о здоровье. При необходимости, будет запрашиваться разрешение на отступление от требований к получению информированного согласия. Последующее наблюдение за пациентами, подлежавшими скрининговому обследованию, не предусмотрено.

8. ОЦЕНКИ В ХОДЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

8.1 Определение уровня креатинина и тест на беременность

Во время скринингового визита должен быть взят образец крови для определения уровня креатинина в сыворотке, при отсутствии такового за последние 90 дней. Также для женщин репродуктивного возраста обязательным является тест на беременность.

8.2 Стандартные анализы крови

В этой популяции пациентов с подтвержденной ишемической болезнью сердца в рамках стандартной практики лечащий врач участника, как правило, выполняет следующие тесты: общий анализ крови, электролиты, креатинин, глюкоза, печеночные трансаминазы, определение липидного профиля и уровня HbA1c. Если для пациентов-недиабетиков имеются результаты HbA1c, они будут задокументированы. При отсутствии результатов указанных тестов в течение установленных сроков до рандомизации (см. РПП) выполняют следующее: общий анализ крови, определение липидного профиля и уровня HbA1c (только для диабетиков). Печеночные трансаминазы измеряют только при отсутствии этого анализа до начала терапии статинами. Будет предпринята попытка скоординировать визиты участников в рамках последующего наблюдения таким образом, чтобы по времени они соотносились с рутинными визитами к лечащим врачам, когда выполняются рутинные анализы крови. В ходе визитов последующего наблюдения через 6 месяцев, при отсутствии результатов липидного профиля (и HbA1c для ежегодных визитов диабетиков) в течение установленных сроков, эти анализы проводятся координатором исследования или участников направляют к их лечащим врачам для выполнения этих тестов. Также будут документироваться показатели креатинина, полученные в клинических условиях для участников с рСКФ <60 во время визита последующего наблюдения через 3 месяца и ежегодно.

8.3 Оценки конечных точек

После рандомизации во время каждого визита координатор исследования будет расспрашивать участников о каких-либо симптомах или сообщениях от сотрудника здравоохранения, согласующихся с явлением, относящимся к конечной точке, с момента после визита в рамках исследования. Подробные инструкции по сбору первичной документации см. в РПП.

8.4 Хранилище образцов крови для анализа биомаркеров и геномного анализа

Рандомизированным участникам предложат принять участие в протоколе создания хранилища биологических материалов, если это не запрещено местными регламентами. У участников, подписавших информированное согласие, запросят разрешение на хранение образцов их крови в двух хранилищах биологических материалов: один для анализа биомаркеров, другой для генетического анализа. Участники, отказавшиеся от участия в формировании одного или обоих хранилищ, по-прежнему подходят для включения в основное исследование. Хранилища биологических материалов будут выступать как источники материалов для будущих анализов. Несмотря на то, что в настоящем протоколе не предложены конкретные научные идеи, мы предвидим множество возможностей для дополнительных исследований и обмена ресурсами с другими исследователями. У участников исследования запросят отдельное разрешение на включение образцов их крови в хранилище образцов для анализа биомаркеров и генетического анализа (ДНК). Если центр не в состоянии обработать образцы крови, они по-прежнему могут быть использованы при формировании хранилища для генетического анализа; в этом случае у участников могут быть собраны образцы слюны.

Образцы крови для хранилища биологических материалов будут собирать в момент рандомизации, и могут быть получены через 3 месяца периода последующего наблюдения. На момент рандомизации будет собрано максимум 49 мл цельной крови, которая после обработки будет храниться в виде сыворотки, плазмы, РНК и, если возможно, ДНК. Во время визита последующего наблюдения через 3 месяца будет отобрано до 49 мл крови (при необходимости, забор образцов для генетического анализа выполняется на любом этапе исследования).

Будут предприняты меры для защиты персональных данных донора образцов крови путем обезличивания биообразцов в центре, проводящем включение. Сотрудники, работающие с образцами для хранилища биологических материалов, и любой исследовательский персонал, запрашивающий образцы, не смогут отследить связь между фамилией участника и цифровым кодом. Во время забора и хранения биообразцов будут соблюдаться требования к строгой конфиденциальности и поддержанию цепочки, обеспечивающей сохранность образцов. Подробная информация о протоколе для хранилища биологических материалов изложена в РПП.

8.5 Приверженность лечению

Для оценки приверженности лечению на этапе рандомизации, через 6 месяцев и во время всех последующих визитов будет заполняться модифицированный 4-пунктовый опросник приверженности лечению, разработанный Мориски (шкала Лайкерта для ответов на 4 вопроса)⁵⁷⁻⁶⁰.

8.6 Оценка образа жизни

Чтобы оценить готовность каждого участника изменить связанные со здоровьем модели поведения, координаторы исследования будут использовать опросники, разработанные в рамках программы «Пациентоориентированная оценка и консультация по физическим нагрузкам и питанию» (PACE). Ответы на эти краткие анкеты будут применены для индивидуальных рекомендаций по изменению образа жизни. Эти оценки будут выполняться на этапе рандомизации, через 3 месяца, 12 месяцев, ежегодно и во время завершающего визита.

8.7 Оценка качества жизни

Для количественной оценки полного спектра показателей качества жизни по сообщениям пациентов в исследовании ISCHEMIA будет использован ряд валидированных инструментов: Сиэттлский опросник стенокардии (SAQ) для связанного со стенокардией качества жизни; шкала Роуза для симптомов диспноэ; специфический для заболевания индекс активности Дюкского университета (DASI) и специфическая для стенокардии подшкала физических ограничений SAQ для функционального статуса; шкала Рэнда для оценки общего состояния здоровья; шкала воспринимаемого стресса (ШВС) и опросник для оценки здоровья пациента по 8 пунктам (PHQ-8) для психологического самочувствия и скрининга симптомов депрессии; пересмотренная версия теста на жизненную ориентировку (LOT-R) для оценки оптимизма по поводу будущего; EQ-5D как показатель общего состояния здоровья в целом; а также демографические характеристики (например, семейное положение, образование, воспринимаемый доход). Мы будем использовать эти данные для оценки состояния здоровья участников в обеих группах в ходе исследования, чтобы количественно измерить выраженность и тенденцию в изменениях состояния здоровья как функции рандомизированной стратегии лечения.

8.8. Экономическая оценка

Для оценки использования ресурсов здравоохранения во время каждого визита или контакта в рамках исследования ISCHEMIA координаторы центра будут собирать и вносить в базу данных EDC основного исследования информацию по использованию этих ресурсов, включая госпитализации, визиты в отделения скорой помощи (ОСП) и выбранные кардиологические процедуры и тесты. Эти данные, наряду с информацией о выставленных счетах (собираются экономической командой EQOLCC только для участников исследования в США и вносятся в базу данных отдельно от базы данных EDC основного исследования), будут использованы для расчетов и сравнения затрат на медицинские услуги с позиции системы здравоохранения США для обеих групп лечения. Вместе с клиническими конечными точками и показателями качества жизни эти данные также будут использованы для расчета чистой инкрементальной стоимости и скорректированной на качество ожидаемой продолжительности жизни при использовании инвазивной стратегии, в результате чего получают инкрементальный коэффициент «затраты-эффективность» для исследования. Подробная информация изложена в РПП.

9. ГРАФИК ПРОЦЕДУР

Обзор визитов

Все участники пройдут процедуры скрининга на соответствие критериям отбора, получения информированного согласия и рандомизации. Пациентам проведут ККТА в соответствии с критериями в разделе 5.5 и РПП.

Последующее наблюдение за рандомизированными участниками будет осуществляться через 1,5, 3, 6 и 12 месяцев после рандомизации в течение первого года и впоследствии каждые 6 месяцев посредством визитов в учреждение, телефонных звонков и других тестов, как описано ниже (полный график оценки см. в [таблице 2](#)). График оценки ([таблица 2](#)) определяет предпочтительный метод контакта для каждого визита. 6-месячные визиты могут выполняться посредством телефона или электронной почты, в зависимости от стабильности участника, контроля факторов риска и удаленности участника от учреждения («география») (см. [таблицу 2](#)). Если запланированный визит в учреждение невозможен, для обеспечения последующего наблюдения за пациентом должны использоваться другие методы контакта, например телефон, электронная почта, общение с лечащим врачом, другими связанными сотрудниками здравоохранения или членами семьи или изучение электронной медицинской карты или открытых источников информации. По истечении первого года участников будут наблюдать каждые 6 месяцев до окончания исследования, когда центры получают уведомление о выполнении завершающего визита.

В зависимости от дополнительного финансирования последующее наблюдение по телефону или электронной почте каждые 6 месяцев или подтверждение внесенной в базу данных информации о жизненном статусе может быть продолжено после выполнения всех визитов в учреждение, если это не запрещено местными регламентами. Во время этих долгосрочных контактов в рамках последующего наблюдения будет собрана информация о текущем состоянии здоровья и принимаемых препаратах, а также об интервалах между госпитализациями.

В зависимости от дополнительного финансирования может осуществляться последующее наблюдение, лично и/или по электронной почте, за участниками, отобранными и впоследствии исключенными из рандомизации по результатам ККТА ввиду отсутствия обструктивной ИБС или поражения ствола ЛКА. Такое наблюдение может включать до 5 визитов на протяжении первых 18 месяцев и впоследствии до 2 визитов в год до окончания исследования. У всех участников, в том числе исключенных по результатам ККТА или теста для оценки ишемии, запрасят согласие на будущие контакты в исследовательских целях.

Выбывание из исследования: полное и точное наблюдение играет ключевую роль на протяжении всего исследования. Тем не менее, участник в любой момент может отказаться от дальнейшего соблюдения назначенной стратегии лечения. Это не подразумевает выбывание из исследования. Участники по-прежнему подлежат наблюдению согласно графику оценки. Если на каком-либо этапе пациент отказывается от дальнейшего выполнения визитов, должны быть предприняты все попытки для установления контакта посредством телефона, корреспонденции, электронной почты, общения с семьей, друзьями или связанными сотрудниками здравоохранения или изучения записей для оценки того, были ли достигнуты исходы в виде определенных явлений, за исключением случаев, когда участник намеренно отказывается от такого последующего наблюдения. Будут использованы национальные базы данных, регистрирующие смерти, для подтверждения жизненного статуса, если это не запрещено местными регламентами. Причина для (и степень) выбывания будет задокументирована для всех пациентов, выбывших из исследования или подлежавших ограниченному наблюдению. При обсуждении на этапе выбывания участник должен в письменном виде указать, какой (-ие) методы наблюдения допустимы, при наличии таковых.

Качество жизни (QOL) и экономическая оценка

Сбор экономической информации и данных о QOL, включая использование полного опросника для оценки QOL с помощью валидированных шкал в рамках последующего наблюдения, будет выполняться через 3, 12, 24 и 36 месяцев после рандомизации и во время последнего визита в исследовании ISCHEMIA обученными специалистами по телефонным интервью из Координационного центра EQOL (EQOLCC) для участников, отобранных на территории Северной Америки, и координатором центра для учреждений за пределами Северной Америки. Опросник для оценки QOL среди окружения, заполняемый родственником, лицом, осуществляющим уход, или на основании медицинской карты, будет использован, если участник умер во время последующего наблюдения, слишком болен, нетрудоспособен по иной причине или не может принять участие. Наконец, краткий перечень параметров, отражающих QOL, связанное с симптомами стенокардии и диспноэ за определенный интервал времени (укороченная версия опросника для оценки симптомов/качества жизни), будет получен координатором центра и внесен в базу данных EDC во время каждого визита на протяжении 36 месяцев и впоследствии каждые 6 месяцев до завершающего визита в исследовании ISCHEMIA. Для дополнительного исследования ISCHEMIA-СКД требуется только укороченная версия опросника для оценки симптомов/качества жизни, полный опросник для оценки QOL заполняться не будет. Все симптомы и данные о QOL будут обработаны и проанализированы командой по оценке качества жизни из EQOLCC. С использованием базы данных EDC основного исследования будет выполнена оценка госпитализаций по всем рандомизированным участникам ISCHEMIA во время каждого визита последующего наблюдения на протяжении всего исследования, что позволит измерить использование ресурсов.

Помимо этого, в рамках экономического анализа в исследовании ISCHEMIA только для участников исследования в США экономической командой EQOLCC будут собраны медицинские счета по результатам оценки госпитализаций. Данные о выставленных счетах будут получены, извлечены, обработаны и проанализированы EQOLCC (неприменимо к дополнительному исследованию ISCHEMIA-СКД).

При необходимости, сбор экономической информации и данных о QOL может быть ограничен какой-либо подгруппой или в целом, исходя из достигнутой мощности и рабочих требований.

Таблица 2 График оценок и процедур исследования (периоды времени для проведения визитов см. в РПП)

	Скрининговый визит	Визит для ККТА	Визит рандомизации (исходный визит)	Катетеризация и ЧКВ или АКШ	Последующее наблюдение								
					1,5 м ^A Визит 1	3 м ^A Визит 2	6 м ^B Визит 3	12 м ^A Визит 4	18 м ^B Визит 5	24 м Визит 6	30 м ^B Визит 7	36 м ^C Визит 8	Частота после 36 месяцев
Скрининг на соответствие критериям для участия	X												
Информированное согласие (включая согласие на сбор образцов для хранилища биологических материалов, если применимо)	X												
Определение уровня креатинина и тест на беременность ^D	X												
Сбор анамнеза /оценка состояния здоровья	X		X		X	X	X	X	X	X	X	X	Каждые 6 м
Регистрация сердечно-сосудистых лекарственных препаратов	X		X		X	X	X	X	X	X	X	X	Каждые 6 м
Передача результатов стресс-теста в головную лабораторию ^E	X												
Определение класса заболевания согласно NYHA* и CCS**	X		X		X	X	X	X	X	X	X	X	Каждые 6 м
Разрешение на подписание медицинской карты			X				X		X		X		Каждые 12 м
Коронарная КТ ангиография (ККТА)		X ^F											
Оценка безопасности ^G		X		X									
Оценка жизненно важных показателей, измерение массы тела, роста ^H			X		X	X	X	X	X	X	X	X	Каждые 12 м
Стандартные лабораторные анализы ^I			X ^J			X	X	X	X	X	X	X	Каждые 12 м
Забор крови для хранилища биологических материалов			X			X ^K							
Сердечные биомаркеры ^L				X									
Электрокардиограмма (ЭКГ) ^M			X	X ^N			X		X				Завершающий визит
Оценка образа жизни (РАСЕ)***			X			X	X		X		X		Каждые 12 м
Консультации касательно образа жизни (РАСЕ)***			X		X	X	X	X	X	X	X	X	Каждые 6 м
Модифицированный опросник приверженности лечению, разработанный Мориски			X			X	X	X	X	X	X	X	Каждые 6 м
Полный опросник для оценки качества жизни			X			X	X		X		X		Завершающий

Дата протокола: 06 января 2014 г.

Версия 2.0

35

	Скрининговый визит	Визит для ККТА	Визит рандомизации (исходный визит)	Катетеризация и ЧКВ или АКШ	Последующее наблюдение								
					1,5 м ^А Визит 1	3 м ^А Визит 2	6 м ^В Визит 3	12 м ^А Визит 4	18 м ^В Визит 5	24 м Визит 6	30 м ^В Визит 7	36 м ^С Визит 8	Частота после 36 месяцев визит
(QOL) ^О													
Укороченный опросник для оценки симптомов/качества жизни (QOL) ^Р			X		X	X	X	X	X	X	X	X	Каждые 6 м
Начало оптимальной медикаментозной терапии (ОМТ)			X										
Оценивание и оптимизация медикаментозной терапии ^Q					X	X	X	X	X	X	X	X	Каждые 6 м
Запланированная катетеризация для участников из ИНВ группы ^Р			X										
Оценка госпитализаций					X	X	X	X	X	X	X	X	Каждые 6 м
Оценка конечных точек				X	X	X	X	X	X	X	X	X	Каждые 6 м

Визиты последующего наблюдения будут запланированы с учетом времени, прошедшего с момента рандомизации (исходный визит).

* NYHA = Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация; ** CCS = Канадское сердечно-сосудистое общество; *** PACE = пациентоориентированная оценка и консультация по физическим нагрузкам и питанию

^А Визиты через 1,5, 3 и 12 месяцев должны выполняться в учреждении в зависимости от стабильности участника, контроля факторов риска и географии.

^В Визиты через 6, 18 и 30 месяцев могут выполняться по телефону, электронной почте или в учреждении в зависимости от стабильности участника, контроля факторов риска и географии.

^С После 36-месячного визита последующее наблюдение должно осуществляться в учреждении, как минимум, каждые 12 месяцев. Визиты в учреждение могут быть заменены на контакт по электронной почте или телефону в зависимости от стабильности участника, контроля факторов риска и географии.

^Д Определение уровня креатинина, если не проводилось в течение последних 90 дней, и тест на беременность для женщин репродуктивного возраста.

^Е Отправка снимков, полученных при оценке ишемии (сразу после включения и до рандомизации), технических таблицей и результатов интерпретации центром / внутренних отчетов по квалифицирующим тестам для оценки ишемии в головные лаборатории.

^F ККТА не выполняется при рассчитанной скорости клубочковой фильтрации <60 мл/мин (если того не требует лечащий врач) и не проводится у некоторых других участников (см. разделы 4.1 и 5.5, а также РПП); ослепленные снимки ККТА и технические таблицы будут переданы в головную лабораторию ККТА для интерпретации.

^G Оценка безопасности (см. раздел 13.4).

^Н Рост необходим только при рандомизации, оценка требуется только при визите в учреждение.

^И Требуемые лабораторные анализы включают: липиды (желательно натощак) по время 3-месячного визита, затем каждые полгода, и HbA1c (визиты через 4, 6, 8 месяцев и впоследствии ежегодно) для участников-диабетиков. Эти лабораторные показатели будут запрошены у врача участника. При их отсутствии анализы выполняются лечащим врачом

участника или исследовательским персоналом. Также будут документироваться показатели креатинина, полученные в клинических условиях для участников с рСКФ <60 во время визита последующего наблюдения через 3 месяца и ежегодно.

^J Дополнительные лабораторные анализы, требуемые на этапе рандомизации, включают общий анализ крови. Результаты запрашиваются у врача участника, поскольку ожидается, что за последние 6 месяцев будут выполняться рутинные анализы крови.

^K Возможен запрос.

^L Для участников, которым предстоит ЧКВ: тропонин и СК-МВ перед процедурой и через $8-16 \pm 2$ часа после ЧКВ или при выписке из больницы в зависимости от того, что наступит ранее. Для участников, которым предстоит АКШ: тропонин и СК-МВ перед процедурой и через 18 ± 6 часов после АКШ. Все измерения биомаркеров должны быть занесены в ЭИРК. По возможности, биомаркеры измеряют до и после всех процедур ЧКВ и АКШ.

^M Направляют в головную лабораторию ЭКГ; ЭКГ требуется для всех поступлений по кардиологическим причинам и реваскуляризации; дополнительно ЭКГ через 1 год (результаты хранятся в центре) и во время завершающего визита.

^N ЭКГ после процедуры (60 ± 30 мин после ЧКВ, 3 дня после АКШ).

^O Сизтлский опросник стенокардии / индекс активности Дюкского университета / шкала Рэнда для оценки общего состояния здоровья / шкала воспринимаемого стресса / опросник для оценки здоровья пациента / пересмотренная версия теста на жизненную ориентировку / EQ-5D / демографические характеристики. Не требуется для дополнительного исследования ISCHEMIA-CKD.

^P Выборочный Сизтлский опросник стенокардии / шкала Роуза для симптомов диспноэ / EQ-5D.

^Q Во время каждого визита последующего наблюдения исследовательская команда, совместно с лечащим (-ими) врачом (-ами), будет оценивать эффективность медикаментозной терапии и вносить изменения в соответствии с рекомендациями руководств и алгоритмами исследования.

^R Запланированная КС и реваскуляризация только в ИНВ группе. Временные рамки для проведения КС и реваскуляризации после рандомизации см. в РПП. В группе инвазивного лечения катетеризация и оптимальная реваскуляризация должны быть выполнены в течение 30 дней после рандомизации. В группе консервативного лечения катетеризация и оптимальная реваскуляризация предусмотрены для пациентов с рефракторными симптомами стенокардии или острыми ишемическими событиями.

Скрининговый визит

- Пациенты с, как минимум, умеренной ишемией (см. [приложение А](#) к протоколу) будут оценены как потенциальные кандидаты для исследования.
- Общий анамнез и анамнез сердечно-сосудистого заболевания будут изучены на предмет соответствия критериям включения / исключения, приведенным в [разделе 4.3](#).
- Будет подтверждена готовность потенциального участника и лечащего врача к участию в исследовании.
- Все прошедшие скрининг потенциальные участники будут занесены в бумажный журнал скрининга.
- У потенциальных участников, отвечающих клиническим критериям отбора и требованиям к статусу ишемии и заинтересованных в участии в исследовании, будет запрошено согласие на исследование.
- Предоставившие согласие участники получают идентификационный номер посредством IVRS / IXRS. Эти участники считаются «включенными в исследование» (не рандомизированными).
- Определение уровня креатинина, если не проводилось в течение последних 90 дней.
- Тест на беременность для женщин репродуктивного возраста.
- Результаты тестов для оценки ишемии у включенных участников будут переданы в соответствующую головную лабораторию с помощью электронных средств связи ([раздел 5.4](#)).

Визит для ККТА

- Участникам с $\text{pСКФ} \geq 60$ мл/мин и некоторым участникам с более низкими показателями pСКФ проведут ККТА с ослеплением (возможны исключения, см. разделы 4.1 и 5.5, а также РПП).
- Ослепленные снимки ККТА будут переданы в головную лабораторию ККТА для интерпретации.
- Пациентам с $\text{pСКФ} < 60$ мл/мин не требуется ККТА до рандомизации (возможны исключения, см. разделы 4.1 и 5.5, а также РПП).
- Оценка безопасности (например, осложнения при ККТА).
- Участники, исключенные из-за отсутствия обструктивной ИБС на снимках ККТА, будут рассмотрены как кандидаты для дополнительного исследования CIAO-ISCHEMIA в участвующих центрах (см. [приложение В](#)).

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

- Проверка на соответствие требованиям к статусу ишемии и ККТА.
- Сбор анамнеза, включая принимаемые сердечно-сосудистые лекарственные препараты.
- Класс согласно NYHA и CCS (см. РПП).
- Оценка с использованием укороченной версии опросника для оценки симптомов/качества жизни (до фактической рандомизации).
- Заполнение полного опросника для оценки QOL (до фактической рандомизации) (неприменимо для дополнительного исследования ISCHEMIA-CKD).
- Модифицированный опросник приверженности лечению, разработанный Мориски (см. РПП).
- Будет проведена оценка жизненно важных показателей, измерены рост и масса тела.
- Будет выполнена ЭКГ в 12 отведениях, результаты направят в головную лабораторию ЭКГ; результаты ЭКГ с нагрузкой, симптомы и гемодинамические показатели будут переданы в головную лабораторию ЭКГ.
- Будут задокументированы результаты рутинных лабораторных анализов, выполненных в течение 6 месяцев до визита, включая HbA1c для пациентов-диабетиков. При отсутствии таких результатов во время этого визита будут забраны образцы крови для рутинных лабораторных анализов (см. РПП).
- Исходные образцы крови для хранилища биомаркеров / хранилища биологических материалов для геномного анализа.
- Участники, отвечающие критериям отбора, будут рандомизированы в группу ИНВ или КОН стратегии посредством IVRS / IXRS (эти участники считаются рандомизированными).

- Участникам, рандомизированным в ИНВ группу, проводят катетеризацию и оптимальную реваскуляризацию в течение 30 дней после рандомизации.
- RACE выполняют для всех участников.
- Начинают ОМТ у всех рандомизированных участников в соответствии с рекомендациями руководств и алгоритмами исследования.

КС и реваскуляризация у участников, рандомизированных в ИНВ группу (назначено согласно протоколу); также применимо ко всем процедурам реваскуляризации у участников из обеих групп лечения

- Для назначенной согласно протоколу катетеризации сердца и реваскуляризации (ИНВ стратегия) целевой срок составляет 30 дней с момента рандомизации.
- Реваскуляризацию проводят в рамках оптимальной реваскуляризационной терапии (ОРТ) (см. РПП).
- Для участников, которым предстоит ЧКВ:
 - ЭКГ в 12 отведениях через 60 ± 30 минут после ЧКВ и по мере необходимости при возникновении боли в груди.
 - По возможности, забор крови для анализа на тропонин и СК-МВ до ЧКВ и через $8-16 \pm 2$ часа после ЧКВ или при выписке из больницы в зависимости от того, что наступит ранее.
 - Все измерения биомаркеров до и после процедуры должны быть занесены в ЭИРК.
- Для участников, которым предстоит АКШ:
 - ЭКГ в 12 отведениях через 3 дня после АКШ или при выписке из больницы в зависимости от того, что наступит ранее, а также по мере необходимости при возникновении боли в груди.
 - Все измерения биомаркеров до и после процедуры должны быть занесены в ЭИРК.

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

- Оценка состояния здоровья
- Класс согласно NYHA и CCS (см. РПП)
- Будет проведена оценка жизненно важных показателей, измерена масса тела
- Будет проведена консультация касательно образа жизни в рамках RACE
- Оценка с использованием укороченной версии опросника для оценки симптомов/качества жизни
- Оценка госпитализаций
- Оценка конечных точек
- Исследовательская команда, совместно с лечащим (-ими) врачом (-ами), будет оценивать эффективность медикаментозной терапии и вносить изменения в соответствии с рекомендациями руководств и алгоритмами исследования

Визит через 3 месяца (визит 2)

- Оценка состояния здоровья
- Класс согласно NYHA и CCS (см. РПП)
- Будет проведена оценка жизненно важных показателей, измерена масса тела
- Будет проведена оценка и консультация касательно образа жизни в рамках RACE
- Оценка с использованием укороченной версии опросника для оценки симптомов/качества жизни
- Заполнение полного опросника для оценки QOL (неприменимо для дополнительного исследования ISCHEMIA-CKD)
- Оценка госпитализаций
- При дополнительном финансировании может быть проведен забор крови для хранилища биологических материалов
- Оценка конечных точек
- От лечащего врача будут получены результаты лабораторных анализов на липиды (желательно натошак). При их отсутствии анализы выполняются лечащим врачом участника или

исследовательским персоналом. Также будут документироваться показатели креатинина, полученные в клинических условиях для участников с рСКФ <60

- Исследовательская команда, совместно с лечащим (-ими) врачом (-ами), будет оценивать эффективность медикаментозной терапии и вносить изменения в соответствии с рекомендациями руководств и алгоритмами исследования

Визиты через 6/18/30 месяцев (визиты 3, 5, 7, соответственно)

- Оценка состояния здоровья
- Класс согласно NYHA и CCS (см. РПП)
- Будет проведена оценка жизненно важных показателей, измерена масса тела (только при визите в учреждение)
- Модифицированный опросник приверженности лечению, разработанный Мориски (см. РПП)
- Будет проведена консультация касательно образа жизни в рамках RACE
- Оценка с использованием укороченной версии опросника для оценки симптомов/качества жизни
- Оценка госпитализаций
- Оценка конечных точек
- От лечащего врача будут получены результаты лабораторных анализов на липиды (желательно натощак). При их отсутствии анализы выполняются лечащим врачом участника или исследовательским персоналом
- Исследовательская команда, совместно с лечащим (-ими) врачом (-ами), будет оценивать эффективность медикаментозной терапии и вносить изменения в соответствии с рекомендациями руководств и алгоритмами исследования

Визиты через 12/24/36 месяцев (визиты 4, 6, 8, соответственно)

- Оценка состояния здоровья
- Класс согласно NYHA и CCS (см. РПП)
- Будет проведена оценка жизненно важных показателей, измерена масса тела
- ЭКГ в 12 отведениях с передачей результатов в головную лабораторию только во время визита через 24 месяца. Результаты необязательной ЭКГ через 12 месяцев хранятся в центре
- Модифицированный опросник приверженности лечению, разработанный Мориски (см. РПП)
- Будет проведена оценка и консультация касательно образа жизни в рамках RACE
- Оценка с использованием укороченной версии опросника для оценки симптомов/качества жизни
- Заполнение полного опросника для оценки QOL (вплоть до 36 месяца) (неприменимо для дополнительного исследования ISCHEMIA-CKD)
- Оценка госпитализаций
- Оценка конечных точек
- От лечащего врача будут получены результаты лабораторных анализов на липиды (желательно натощак). При их отсутствии анализы выполняются лечащим врачом участника или исследовательским персоналом. Также будут документироваться показатели креатинина, полученные в клинических условиях для участников с рСКФ <60
- Исследовательская команда, совместно с лечащим (-ими) врачом (-ами), будет оценивать эффективность медикаментозной терапии и вносить изменения в соответствии с рекомендациями руководств и алгоритмами исследования

Дополнительные визиты последующего наблюдения (каждые 6 месяцев после визита на 36 месяце вплоть до завершающего визита)

- Оценка состояния здоровья
- Класс согласно NYHA и CCS (см. РПП)
- Оценка жизненно важных показателей, измерение массы тела (только каждые 12 месяцев при визите в учреждение)
- Модифицированный опросник приверженности лечению, разработанный Мориски
- Оценка образа жизни в рамках RACE (только каждые 12 месяцев)

- Консультация касательно образа жизни в рамках PACE
- Оценка с использованием укороченной версии опросника для оценки симптомов/качества жизни
- Оценка госпитализаций
- Оценка конечных точек
- От лечащего врача будут получены результаты лабораторных анализов на липиды (желательно натощак). При их отсутствии анализы выполняются лечащим врачом участника или исследовательским персоналом
- Исследовательская команда, совместно с лечащим (-ими) врачом (-ами), будет оценивать эффективность медикаментозной терапии и вносить изменения в соответствии с рекомендациями руководств и алгоритмами исследования

Завершающий визит (в дополнение ко всем оценкам во время регулярных запланированных визитов)

- Будет выполнена ЭКГ в 12 отведениях с передачей результатов в головную лабораторию
- Заполнение полного опросника для оценки QOL (неприменимо для дополнительного исследования ISCHEMIA-CKD)
- От лечащего врача будут получены результаты лабораторных анализов на липиды (желательно натощак) и HbA1c для пациентов-диабетиков. При их отсутствии анализы выполняются лечащим врачом участника или исследовательским персоналом.

10. РАССМОТРЕНИЕ КЛИНИЧЕСКИХ ЯВЛЕНИЙ

Независимый Комитет по анализу клинических явлений (СЕС) изучит и оценит все события первичной конечной точки и отдельные события вторичных конечных точек при ослеплении данных и использовании определений исследования. Конечные точки, подлежащие рассмотрению, включают смерть (в том числе причину), инфаркт миокарда, реанимированную остановку сердца, госпитализацию по поводу нестабильной стенокардии, госпитализацию по поводу сердечной недостаточности и инсульт. Поскольку исследование не является слепым, с целью исключения систематической ошибки при подтверждении явлений будет использовано несколько стратегий для выявления («инициации») всех подозреваемых конечных точек у всех участников, включая тщательно подобранные инструменты сбора данных, которые фокусируют внимание центров на ключевых событиях конечных точек, изучение данных в головной лаборатории ЭКГ, информированность исследователя и координатора центра о процедурах СЕС, а также анализ явлений, обнаруженных врачами при изучении первичной документации и относящихся к уже идентифицированным конечным точкам. Будут предприняты меры для сокрытия от рецензентов любой информации, которая могла бы идентифицировать участника или назначенную стратегию лечения после рандомизации. С целью исключения систематической ошибки члены СЕС не располагают доступом к назначению стратегий лечения, что играет важную роль в этом неослепленном исследовании.

11. СТАТИСТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ И ПЛАН АНАЛИЗА

11.1 Определение размера выборки и статистической мощности

11.1.1 Размышления и предположения

Размер выборки, включающей около 8 000 рандомизированных участников, был выбран для обеспечения высокой мощности при проверке первичной гипотезы о превосходстве на основании разумных предположений о частоте первичной комбинированной конечной точки, величине разницы в частоте явлений между стратегиями ИНВ и КОН, а также о тенденциях при наращивании числа участников и их отсеивании. С учетом распределения ишемической болезни сердца, ожидаемого для этой популяции (подтверждение головной лабораторией, как минимум, умеренной ишемии; обструктивная ИБС на ККТА), и на основании неопубликованных результатов исследования COURAGE и нескольких обсервационных реестров визуализации с нагрузкой, процент участников, у которых наблюдается первичная комбинированная конечная точка в течение 4 лет после рандомизации в КОН группе, был установлен на уровне 20% (диапазон 15%-25%). Помимо частоты явлений в КОН группе, дополнительным ключевым фактором, определившим требуемый размер выборки, является величина пользы, достижение которой разумно ожидается в ИНВ группе. Эта оценка была основана на множестве факторов, включая (i) величину эффекта, рассчитанную в схожих исследованиях; (ii) предполагаемый рост величины эффекта при использовании ККТА для исключения необструктивной ИБС; (iii) возможность проведения катетеризации у участников из КОН группы в нарушение протокола; и (iv) мнение исследователя касательно минимальной величины эффекта для демонстрации эффективности и клинической значимости. После тщательного изучения этих и других факторов был определен размер выборки, обеспечивающий высокую мощность для выявления 15%-ого относительного снижения (т.е. с 20% до 17% за 4 года) в 4-летней частоте первичной комбинированной конечной точки для участников, рандомизированных в ИНВ группу, по сравнению с КОН стратегией (другие предположения см. в сноске к [таблице 3](#)). При понимании того, что различия в частоте явлений и исходах исследования ISCHEMIA могут не соответствовать этим предположениям, требуемый размер выборки также был рассчитан для нескольких различных правдоподобных комбинаций значений параметра. Окончательный размер выборки был определен для гарантии достаточной мощности, даже если текущие предположения окажутся оптимистичными. Снижение мощности из-за несоблюдения протокола было отражено в анализе размера выборки путем расчета мощности при относительно скромном предполагаемом эффекте лечения (20% и 17%). В идеале, при неукоснительном соблюдении протокола возможен больший эффект лечения. Несмотря на то, что цели исследования предполагают проверку гипотезы (о превосходстве ИНВ стратегии), еще одной важной задачей является оценка величины разницы в исходах (в пределах приемлемого уровня статистической прецизионности) независимо от того, какая стратегия продемонстрирует превосходство (если применимо). Таким образом, исследование обладает мощностью для точного расчета параметра (т.е. узкий доверительный интервал), а также для проверки гипотезы.

11.1.2 Резюме данных о мощности и прецизионности

Как показано в [таблицах 3](#) и [4](#) ниже, запланированный размер выборки около 8 000 рандомизированных участников приведет к значению отношения рисков, которое отличается от истинного отношения рисков не более чем на коэффициент 1,11 при 95% вероятности и даст мощность $\geq 90\%$ для сравнения первичной комбинированной конечной точки между двумя рандомизированными группами, при предположении, что 4-летняя кумулятивная частота первичной комбинированной конечной точки составляет 20% у участников, рандомизированных в КОН группу, и уменьшена на коэффициент 15% (т.е. снижена с 20% до 17%) у участников, рандомизированных в ИНВ группу. Мощность составит $\geq 80\%$, если 4-летняя частота событий первичной комбинированной конечной точки снизится на 13% вместо 15%, по-прежнему на основании предположения о том, что 4-летняя частота в КОН группе составляет 20%. Следовательно, мы получаем высокую мощность даже при более консервативном расчете величины эффекта. Наконец, мощность составит $\geq 80\%$, если 4-летняя кумулятивная частота первичной комбинированной конечной точки в КОН группе составит 15% вместо 20% и

уменьшится на коэффициент 15% в ИНВ группе. Таким образом, мы получаем высокую мощность даже при более консервативном расчете частоты первичной конечной точки. Данные о мощности и прецизионности при других предположениях обобщены в [таблицах 3 и 4](#) ниже

Таблица 3 Рассчитанная мощность как функция ожидаемой 4-летней кумулятивной частоты явлений в КОН группе и снижения 4-летнего кумулятивного риска в ИНВ группе (Δ)

Ожидаемая 4-летняя частота явлений в КОН группе	Рассчитанная мощность		
	Δ = 0,13	Δ = 0,15	Δ = 0,17
Явление %			
10%	48%	60%	72%
15%	67%	80%	89%
20%	82%	92%	97%
25%	92%	97%	99%
30%	97%	99%	≥99%

ПРИМЕЧАНИЕ: Δ означает относительное снижение 4-летней частоты явлений в ИНВ группе по сравнению с КОН стратегией. **Предположения:** двусторонний логранговый критерий при значении альфа = 0,05; 4 000 участников на группу; средний период последующего наблюдения – 3,7 лет; потеря контакта для последующего наблюдения – 0,85% в год; время выживаемости соответствует экспоненциальному распределению.

Таблица 4 Диапазон рассчитанной прецизионности (предел ошибки) как функция ожидаемой 4-летней кумулятивной частоты явлений в КОН группе и снижения 4-летнего кумулятивного риска в ИНВ группе (Δ)

Ожидаемая 4-летняя частота явлений в КОН группе	Предел ошибки (МОЕ)		
	Δ = 0,13	Δ = 0,15	Δ = 0,17
Явление %			
10%	1,16	1,16	1,16
15%	1,13	1,13	1,13
20%	1,11	1,11	1,11
25%	1,10	1,10	1,10
30%	1,09	1,09	1,09

ПРИМЕЧАНИЕ: МОЕ является антилогарифмом ожидаемой полуширины 95% доверительного интервала для логарифмической модели отношения рисков. **Предположения:** на основании однофакторной модели Кокса с бинарным индикатором лечения и 95% доверительными интервалами по методу Вальда. Дополнительные предположения см. в таблице 3.

11.2 План статистического анализа

Все основные сравнения лечения между рандомизированными группами будут выполняться в соответствии с принципом «intent-to-treat», т.е. участники будут анализироваться (а конечные точки распределяться) согласно рандомизированной стратегии, независимо от последующих инвазивных тестов или лечения. Статистические сравнения будут выполняться с использованием двусторонних критериев значимости. План статистического анализа будет окончательно утвержден до завершения исследования и анализа данных.

11.2.1 Анализ первичной конечной точки

Статистическое сравнение двух рандомизированных групп по первичной комбинированной конечной точке будет представлять собой анализ «время до развития события» и, таким образом, будет основано на интервале между рандомизацией и первым проявлением какого-либо компонента первичной комбинированной конечной точки (смерть по причине СС патологии или нефатальный ИМ). Модель пропорциональных рисков Кокса будет основным аналитическим инструментом для оценки разницы в исходах между двумя рандомизированными группами. Для

сохранения мощности с учетом гетерогенности участников, общее сравнение может быть скорректировано на определенную совокупность прогностически значимых исходных ковариат, которые будут тщательным образом отобраны и заранее определены в плане статистического анализа. Уровень значимости при оценке первичной конечной точки составит $\alpha = 0,05$. Дополнительно к регрессии Кокса по методу Каплана-Мейера будет рассчитана вероятность бессобытийной выживаемости как функция времени последующего наблюдения в каждой группе лечения и представлена с использованием точечных 95% доверительных интервалов. Если данные укажут на общую разницу в исходах между группами лечения, мы дополнительно изучим, является ли терапевтический эффект схожим у всех участников или же он варьируется в зависимости от конкретных характеристик участников, которые будут заранее определены в плане статистического анализа.

11.2.2 Анализ вторичных конечных точек

Вторичные конечные точки, подлежащие оценке, включают: (1) качество жизни по шкале частоты стенокардии согласно SAQ и шкале качества жизни согласно SAQ; (2) комбинированный показатель «смерть по причине сердечно-сосудистой патологии, нефатальный инфаркт миокарда или инсульт»; (3) комбинированный показатель «смерть по причине сердечно-сосудистой патологии, нефатальный ИМ, реанимированная остановка сердца или госпитализация по поводу нестабильной стенокардии или сердечной недостаточности»; (4) смерть от любой причины; (5) смерть по причине СС патологии; (6) ИМ; (7) реанимированную остановку сердца; (8) госпитализацию по поводу нестабильной стенокардии; (9) госпитализацию по поводу сердечной недостаточности; (10) инсульт; (11) комбинированный показатель «смерть по причине сердечно-сосудистой патологии, нефатальный ИМ, инсульт, реанимированная остановка сердца, госпитализация по поводу нестабильной стенокардии или сердечной недостаточности» и (12) использование ресурсов здравоохранения, стоимость и экономическую эффективность. Планы для анализа качества жизни и экономических конечных точек рассмотрены ниже в [разделах 11.2.4](#) и [11.2.5](#). Анализ других вторичных конечных точек будет схож с таковым для первичной конечной точки, при использовании интервала между рандомизацией и первым проявлением конкретной вторичной конечной точки в качестве переменной отклика.

Однозначные рабочие определения каждой исследуемой конечной точки будут внесены в устав Экспертного комитета по клиническим исследованиям и план статистического анализа до выполнения неослепленного анализа. Для ИМ мы приведем основное определение (адаптированный вариант общепринятого определения ИМ⁶¹; оно будет использоваться в первичном анализе первичной и вторичных конечных точек). Другие определения (подлежащие использованию во вторичных анализах) будут включать общепринятое определение ИМ и критерии для классификации обширных инфарктов. Инструменты сбора данных и процесс рассмотрения позволят создать альтернативные определения конечной точки «ИМ».

11.2.3. План действий при недостаточности событий первичной конечной точки

Запланированная 4-летняя частота явлений в 20% для первичной комбинированной конечной точки в КОН группе была основана на различных источниках данных, включая радионуклидное субисследование COURAGE и несколько реестров визуализации с нагрузкой. Мы полагаем, что запланированная частота является разумно консервативной, однако приемлемо точное значение истинной частоты событий первичной конечной точки не будет известно до набора значительного числа участников и осуществления наблюдения за ними. Для гарантии достаточной мощности и полезности первичного анализа будет разработан проспективный план, позволяющий продлить последующее наблюдение и/или изменить первичную конечную точку на основании совокупных данных о частоте событий, до выполнения первого обзора неослепленных результатов исследования. На определенном этапе исследования будет проведен анализ для оценки общей совокупной частоты событий первичной конечной точки и планирования итогового числа наблюдаемых событий. Если рассчитанная безусловная мощность (т.е. основанная на совокупных данных о частоте событий; без учета группы лечения) ниже первоначально запланированного показателя в 90%, будет рассмотрена одна или несколько из следующих возможностей:

1. Продление последующего наблюдения для получения большего числа событий.

2. Изменение первичной конечной точки на параметр с большей частотой возникновения.
 - Текущая первичная конечная точка будет считаться вторичной конечной точкой.
 - Предложенная новая первичная конечная точка будет представлять собой комбинированный показатель «смерть по причине СС патологии, ИМ, реанимированная остановка сердца или госпитализация по поводу нестабильной стенокардии или сердечной недостаточности».
3. Соблюдение рекомендаций независимого консультационного совета.

Независимый консультационный совет, отдельно от КМДБ, будет создан для изучения показателей безусловной мощности и составления рекомендаций для директора NHLBI. Члены этого совета не будут иметь доступ к неослепленным данным по группам лечения или другим данным, которые могли бы повлиять на непредвзятость их рекомендаций^{62, 63}. Дополнительная информация будет утверждена в сотрудничестве с КМДБ и отражена в плане статистического анализа до выполнения первого неослепленного промежуточного анализа.

11.2.4 Анализ качества жизни (QOL)

Все сравнения QOL будут выполняться в соответствии с принципом «intention-to-treat». Для каждого показателя QOL, изученного в этом исследовании, анализ данных будет проводиться в несколько этапов. Во-первых, мы выполним простые описательные и сравнительные анализы с учетом назначенного вмешательства (intention-to-treat). Показатели статистической мощности для этой части анализа, основанные на результатах исследования COURAGE, демонстрируют, что мы должны получить избыточную 99% мощность для выявления ¼ различий CO между нашими 3 основными параметрами QOL. Во-вторых, мы изучим изменения с течением времени от исходного уровня и идентифицируем главные факторы, определяющие эти изменения, с использованием регрессионного анализа. Поскольку на сегодняшний день в статистической литературе отсутствует единое мнение касательно оптимального решения проблемы множественных сравнений, возникающей при оценке каждой индивидуальной шкалы по отдельности, мы предлагаем два взаимодополняющих подхода. Во-первых, мы предварительно определим шкалы для оценки частоты стенокардии и QOL согласно SAQ как ИБС-специфические показатели первичной переменной интереса, а все другие сравнения будем рассматривать как вторичные (описательные). Во-вторых, мы прибегнем к методу смешанных моделей, который позволяет использовать все имеющиеся данные по QOL на каждом этапе оценки в ходе исследования для моделирования профиля времени (фиксированные эффекты). При использовании подогнанной модели мы сможем рассчитать общую разницу в показателях QOL, а также проверить широкую гипотезу об отсутствии различий с течением времени. Мы также сможем рассчитать разницу в областях под двумя кривыми «QOL / лечение» (и проверить гипотезу об отсутствии различий, в среднем). Помимо этого, мы сможем рассчитать разницу в показателях QOL в конце исследования или на промежуточных этапах. Наконец, для оценки возможности существования международных различий в QOL, несмотря на использование глубоко адаптированных валидированных инструментов, мы изучим взаимодействия между ключевыми исходами QOL, лечением и географическим регионом.

11.2.5 Анализ экономических аспектов здравоохранения

В исследовании ISCHEMIA анализы экономических аспектов здравоохранения будут состоять из двух основных частей: сравнения эмпирических затрат с учетом назначенного вмешательства и анализа экономической эффективности. Первичные статистические сравнения эмпирических затрат между двумя группами лечения будут выполняться с учетом назначенного вмешательства. Участники, включенные за пределами США, будут исключены из первичных анализов затрат с учетом назначенного вмешательства. Доверительные пределы для наблюдаемых различий в затратах будут построены с использованием метода бутстрэпа.

Посредством анализов экономической эффективности будет рассчитана инкрементальная стоимость, необходимая для получения дополнительного года жизни при использовании ИНВ стратегии по сравнению с КОН группой. Во вторичных анализах мы применим веса полезности для расчета инкрементальной стоимости на дополнительный, скорректированный на качество год

жизни в ИНВ группе по сравнению с КОН группой. Эти анализы будут выполняться с социетальной точки зрения и охватят период всей жизни, что позволит сравнить рассчитанные инкрементальный коэффициент «затраты-эффективность» и отношение «затраты и результаты» с социетальными критериями оценки. Также в рамках исследования мы рассчитаем коэффициент «затраты-эффективность» / отношение «затраты и результаты», несмотря на то, что ценность этих показателей ограничена из-за невозможности оценить долгосрочную пользу и затраты, а также ввиду отсутствия сравнительных критериев оценки. Стоимость будет скорректирована на инфляцию, а затраты и ожидаемая продолжительность жизни подлежат дисконтированию для получения значения при годовой ставке дисконта в 3%. Будут построены графики с кривыми приемлемости экономической эффективности, отражающие вероятность того, что вмешательство является экономически эффективным для ряда пороговых значений готовности платить. Будут выполнены обширные анализы чувствительности.

11.2.6 Промежуточный анализ

По этическим причинам, на протяжении всего исследования будет выполняться регулярная промежуточная оценка клинических конечных точек и ключевых параметров безопасности. Независимый Комитет по мониторингу данных и безопасности участников исследования (КМДБ), назначенный NHLBI, будет осуществлять мониторинг за безопасностью участников и следить за проведением исследования (см. [раздел 13.1](#)). Первичной целью этих промежуточных анализов является обеспечение безопасности участников, включенных в исследование, и оценка накапливающихся данных по конечным точкам с учетом группы лечения для выявления возможных различий в пользу какой-либо из двух рандомизированных стратегий лечения. Помимо этого, промежуточный мониторинг будет включать обзор набора участников, соблюдения протокола исследования, статуса сбора данных, оценку того, соответствует ли частота явлений в контрольной группе гипотетическому показателю, определенному при расчете размера выборки, а также анализ других факторов, которые отражают общий прогресс и целостность исследования.

Поскольку промежуточные анализы могут выполняться параллельно рассмотрению явления, они, в первую очередь, будут основываться на уже рассмотренных явлениях и только потом – на всех подходящих имеющихся явлениях, т.е. рассмотренные СЕС при наличии или определенные в ЭИРК / исследователем для явлений, которые еще не были рассмотрены СЕС. Результаты промежуточных анализов и отчеты о ходе исследования подлежат тщательному и конфиденциальному обзору со стороны КМДБ. Подробные планы промежуточного мониторинга будут отражены в отдельном плане анализа КМДБ.

Промежуточные сравнения с учетом стратегии лечения будут фокусироваться на смертности от любой причины и первичной комбинированной конечной точке (смерть по причине сердечно-сосудистой патологии и ИМ). Для анализа применят модель пропорциональных рисков Кокса, использующую лечение в качестве ковариаты. Будут предоставлены значения отношения рисков и 95% доверительных интервалов, рассчитанные при сравнении ИНВ и КОН стратегий. Для сообщения о проверке неизменной достоверности накапливающихся данных, будет использован последовательный метод Лана-ДеМетса⁶⁴ в качестве ориентира для интерпретации этих промежуточных анализов. Границы мониторинга для каждой конечной точки будут основаны на двусторонней симметричной затратной функции О'Брайена-Флеминга при общем двустороннем уровне значимости $\alpha = 0,05$. Подход О'Брайена-Флеминга требует больших критических значений уже на ранних этапах исследования, однако становится менее строгим (т.е. снижает) к критическому значению по мере прогрессирования исследования⁶⁵. Эти предложенные границы мониторинга разработаны в качестве ориентира для интерпретации промежуточных анализов и не являются правилом в случае досрочного прекращения.

Дополнительным ключевым параметром в промежуточном мониторинге будет частота ранней катетеризации среди участников, рандомизированных в КОН группу. Такие катетеризации будут классифицированы следующим образом: (1) допускалась ли катетеризация протоколом (например, по поводу зарегистрированных рефракторных симптомов) и (2) предшествовало ли катетеризации нефатальное событие первичной конечной точки (например, ИМ). Тенденция к частой ранней катетеризации у участников из КОН группы при отсутствии предшествующих событий конечной

точки дала бы основания полагать, что исследование, вероятно, не обладает высокой статистической мощностью. Более того, если такая тенденция была обусловлена частыми нарушениями протокола, это затрудняет интерпретацию данных, указывающих на отсутствие эффекта лечения. Для устранения этих вопросов будут проанализированы и задокументированы показатели частоты ранней катетеризации в КОН группе, при этом акцент будет сделан на расчет вероятности того, что участнику из КОН группы проведут катетеризацию в определенный момент времени и до развития события конечной точки. Для определения такой вероятности будет рассчитано распределение значений «время с момента рандомизации до катетеризации» среди участников из КОН группы, при использовании функции кумулятивной частоты для конкурирующих рисков⁶⁶. В этом последнем анализе последующее наблюдение за участниками будет цензурировано по дате последнего контакта или прервано после развития первого события первичной конечной точки в зависимости от того, что наступит ранее.

Решение касательно продолжения исследования будет приниматься не только на основании величины наблюдаемых различий между рандомизированными стратегиями и уровня статистической значимости, но также по результатам тщательной оценки ряда других важных факторов, включая необходимость точного расчета параметров, общий прогресс и целостность исследования (в том числе частота катетеризации в КОН группе, как обсуждалось ранее) и информацию, полученную в других исследованиях на момент заседания КМДБ. Если критерий досрочного прекращения будет достигнут на ранних этапах исследования, этот результат должен сопровождаться пониманием того, что реваскуляризации может привести к ранней опасности и долгосрочной пользе. Несмотря на нашу гипотезу об улучшенных исходах при использовании ИНВ стратегии, следует отметить, что незначительный эффект лечения по первичной конечной точке необязательно является отрицательным результатом для исследования. В действительности, результаты, указывающие на отсутствие значительной пользы после применения инвазивной стратегии, будут иметь огромное значение для будущих руководств и клинической практики. Тем не менее, для получения таких доказательств требуется большой размер выборки. Если бы исследование пришлось досрочно прекратить до достижения полного размера выборки, отсутствие статистически значимой разницы может сопровождаться широкими доверительными интервалами, а значит, однозначные выводы невозможны. Помимо других аспектов, КМДБ будет учитывать эту позицию при разработке рекомендаций о продолжении исследования.

12. ОБРАЩЕНИЕ С ДАННЫМИ И ХРАНЕНИЕ ДОКУМЕНТАЦИИ

12.1 Электронная система регистрации данных (EDC)

Полная совокупность данных исследования будет собрана по участникам, дошедшим до этапа рандомизации. В исследовании ISCHEMIA система сбора первичных данных будет включать электронную систему сбора данных (EDC) на основе веб-технологий, валидированную совместимую платформу электронных записей с электронной подписью (ERES) (Свод федеральных правил 21, часть 11). Все эти данные, полученные на любом этапе исследования, за исключением экономических показателей и информации о качестве жизни, вносятся в систему EDC.

12.2 Управление данными и их качество

Любые выходящие за пределы диапазона значения и отсутствующие или противоречивые ключевые переменные будут отмечены и проанализированы сотрудниками центра в режиме реального времени в рамках процесса внесения данных. При формировании запроса по определенной переменной в базе данных будет отмечено окошко, позволяющее системе отслеживать запросы и создавать отчеты по невыполненным запросам. Запросы также могут быть сгенерированы при ручном просмотре форм с данными. Эти запросы будут внесены в базу данных и отслежены, как и сгенерированные компьютером запросы. Через равные промежутки времени все данные будут переноситься из базы данных EDC в программу SAS для статистического обобщения, описания и анализа данных. Дальнейшая перекрестная проверка будет выполняться в программе SAS, а отклоняющиеся результаты наблюдения будут отмечены и соответствующим образом обработаны посредством системы запроса данных. На протяжении всего исследования Центр координации статистики и данных (SDCC) будет проводить проверки базы данных в рамках внутреннего контроля качества, а также выполнять аудит данных.

12.3 Конфиденциальность и безопасность данных

Доступ к компьютеризированным данным будет защищен паролем, а централизованная система мониторинга будет регистрировать и сообщать обо всех случаях доступа к данным. Компьютерная сеть Центра клинических исследований Дюкского университета (DCRI) защищена файерволом. Электронные ИРК (эИРК) будут идентифицированы только посредством номера исследования, что гарантирует анонимность участников. Идентификаторы участников не будут использоваться при представлении данных. В соответствии с законодательством будет обеспечена конфиденциальность материалов исследования, которые могут идентифицировать участников. За исключением случаев, предусмотренных законодательством, материалы исследования не будут содержать фамилию/имя, личный идентификационный номер (например, номер социального обеспечения, номер социального страхования), адрес, телефонный номер или любую другую персональную информацию, позволяющую непосредственно идентифицировать участника. Эта информация будет храниться в каждом отдельном центре и не подлежит разглашению Координационного центра за исключением случаев, когда это требуется для централизованного наблюдения за участниками для оценки клинических параметров, качества жизни и экономических показателей. Участников проинформируют о том, что врач и его/ее исследовательская команда будут направлять результаты тестов, имеющих отношение к исследованию, в Координационный центр и НИИ. Участников проинформируют о том, что их записи могут быть изучены на предмет соответствия федеральным, штатным или региональным/местным регламентам. В качестве проверяющих лиц могут выступать мониторы ККЦ / SDCC, члены ЭСО / ЭК, НИИ, другие правительственные регуляторы, как это предусмотрено местным законодательством, или их представители.

При загрузке в тестах для оценки ишемии идентифицирующая информация, за исключением даты исследования в верхних колонтитулах DICOM, будет зачеркнута поставщиком, ответственным за передачу тестов для оценки ишемии и хранение результатов этого исследования.

12.4 Обучение

Весь персонал исследовательского центра и головной лаборатории, имеющий право вносить данные исследования ISCHEMIA, пройдет обучение работе с системой EDC. Записи об обучении будут храниться в службе технической поддержки EDC в SDCC.

12.5 Хранение документации

Материалы исследования будут храниться исследователями центра в течение 3 (трех) лет после окончания предоставленного гранта или завершения периода времени, предусмотренного законодательством, в зависимости от того, что дольше.

12.6 Управление экономическими данными и информацией о качестве жизни (QOL)

Оценка экономических показателей и качества жизни будет полностью интегрирована в клиническое исследование и регулируется формой информированного согласия для основного исследования. Информация об интервьюерах будет ослеплена для исследовательской команды. Обработка данных, контроль качества и анализ данных EQOL будут осуществляться специалистами EQOLCC. В отличие от клинических баз данных, компьютерная сеть EQOL не является регулируемой средой, однако в этом случае соблюдаются те же протоколы сетевой безопасности, включая защиту паролем, ограниченное время пребывания в системе и ограниченный доступ. Будет обеспечена конфиденциальность записей с информацией об участниках посредством ее хранения на отдельном, защищенном SQL-сервере, а фамилия/имя участника никогда не будут разглашены. Несмотря на то, что для сбора данных EQOL интервьюеры должны владеть информацией о личности участников, неослепленная информация будет заблокирована при ограниченном доступе, а непосредственные идентификаторы участников не содержатся ни в одной из электронных баз данных или анализируемых файлах. Электронные базы данных включают (закодированные) идентификаторы, используемые в исследовании. Помимо отсутствия связи между идентификаторами участников и клинической базой данных, эта информация никогда не сообщается спонсору или сторонним лицам. До заполнения опросника интервьюеры получают требуемое согласие участника на телефонный звонок по форме, утвержденной ЭСО Дюкского университета. Все данные EQOL анализируются только в комбинации с закодированными идентификаторами (непосредственные идентификаторы участников не используются), при этом исключена возможность упоминания персональных данных / идентификатора участника в устной или письменной форме. Данные или отчеты об исследовании не содержат фамилии/имена или другую идентифицирующую информацию.

13. ПЛАН МОНИТОРИНГА БЕЗОПАСНОСТИ

13.1 Комитет по мониторингу данных и безопасности участников исследования

Комитет по мониторингу данных и безопасности участников исследования (КМДБ) будет назначен NHLBI для осуществления мониторинга за безопасностью участников и слежения за проведением исследования. Устав КМДБ, в котором будут изложены рабочие руководства для комитета и процедуры промежуточного оценивания данных исследования, будет разработан NHLBI и подлежит утверждению КМДБ. SDCC будет регулярно готовить отчеты в соответствии с планом, изложенным в уставе, и по запросу председателя КМДБ; отчеты будут включать промежуточные анализы первичных и вторичных конечных точек; дополнительные параметры безопасности и другую информацию, запрашиваемую комитетом. После каждого собрания КМДБ будет составлять рекомендации для NHLBI и руководителей исследования касательно его продолжения. После утверждения директором NHLBI ККЦ направит резюме отчета и рекомендаций КМДБ исследователям, которые подадут документацию в местные, региональные и национальные ЭСО / этические комитеты, если применимо. Отчеты КМДБ выступают первичным механизмом для сообщения о проблемах безопасности в НИИ и ЭСО.

13.2 Риски и польза

Все процедуры и тесты, выполняемые в рамках исследования, широко используются в клинической практике и обладают хорошо описанными профилями безопасности. Более того, все процедуры, выполняемые в этом исследовании, за исключением ККТА, зачастую проводятся в популяции пациентов, отобранных для исследования, т.е. пациентов с СИБС и, как минимум, умеренной ишемией. ККТА является единственной процедурой, выполняемой в целях исследования. Несмотря на растущую частоту использования ККТА для оценки наличия и выраженности ишемической болезни сердца, эта процедура не является стандартом лечения при ее использовании для тестов в рамках исследования. Риски КС и реваскуляризации будут сведены к минимуму посредством выбора опытных врачей, отвечающих квалификационным критериям исследования. Эти риски оправдываются потенциальной пользой (долгосрочное сокращение явлений в результате реваскуляризации, как обсуждалось в разделе «Исходная информация»).

Риски:

Риски ККТА: основным риском является повышенное воздействие облучения от сканнера ККТА. В среднем, средняя суммарная доза облучения в этом исследовании (один сканнер ККТА) составит 4-8 мЗв. Для сравнения, другие рассчитанные дозы медицинского облучения включают: рентген грудной клетки (0,05 мЗв); инвазивную катетеризацию сердца (5-7 мЗв); ЧКВ (10-16 мЗв); радионуклидный стресс-тест (12-30 мЗв). За 1 год человек, живущий на уровне моря, подвергается естественному облучению дозой около 3 мЗв, следовательно, ожидаемая доза облучения от ККТА примерно в 1-3 раза превысит это значение.

Другие известные риски ККТА включают аллергию. Пациентам с подтвержденной аллергией на рентгеноконтрастное вещество проведут премедикацию, а участники, у которых ранее наблюдалась анафилактическая реакция на рентгеноконтрастное вещество, не будут включены в исследование. Как отмечалось ранее, у участников с рСКФ <60 мл/мин не будут выполнять ККТА для минимизации риска, связанного с этой процедурой, за исключением положений в разделах 4.1, 5.5 и РПП. Бета-блокада, обычно используемая во время ККТА, может спровоцировать брадикардию, гипотензию или бронхоспазм, а нитроглицерин может понизить артериальное давление и привести к головной боли.

На протяжении всей процедуры за участниками будет осуществляться мониторинг на предмет этих симптомов, с проведением лечения по мере необходимости.

Известно, что ККТА как 3-мерный тип визуализации не полностью соответствует 2-мерной инвазивной ангиографии и может более точно определить локализацию стеноза в определенном сегменте артерии. Следовательно, в редких случаях снимки ККТА могут быть интерпретированы

как показывающие отсутствие обширного стеноза ствола ЛКА, если инвазивная ангиография указывает на $\geq 50\%$ стеноз ствола ЛКА.

Для всех женщин репродуктивного возраста должны быть задокументированы отрицательные результаты теста на беременность до выполнения ККТА или рандомизации в одну из двух групп лечения.

Риски КС/ЧКВ/АКШ: каждая из этих процедур широко применяется в клинической практике у пациентов, отвечающих критериям отбора в исследование. Основные риски этих процедур включают смерть, инфаркт миокарда и инсульт. Другие риски катетеризации и ЧКВ включают тяжелую реакцию на рентгеноконтрастное вещество, например анафилактическую реакцию, экстренное АКШ, кровотечение, потребность в переливании крови, контраст-индуцированную нефропатию и осложнения в месте доступа к сосуду, в том числе псевдоаневризма, артериовенозная фистула, забрюшинное кровотечение или инфекция. Другие риска АКШ включают повторное поступление в операционную из-за кровотечения, потребность в переливании крови, инфекцию, длительную интубацию, медиастинит и фибрилляцию предсердий. Вероятность этих рисков, связанных с процедурами, варьируется в зависимости от профиля риска пациента.

Меры по снижению риска:

Процедуры исследования предусматривают управление и минимизацию рисков посредством тщательного отбора пациентов, участвующих в исследовании. На различных этапах исследования за участниками будет осуществляться строгий мониторинг для оценки их состояния здоровья. Помимо этого, независимый КМДБ будет следить за безопасностью участников в ходе исследования (см. [раздел 13.1](#)).

Польза:

Результаты исследования ISCHEMIA должны предоставить обоснованные доказательства в поддержку выбранной стратегии лечения у пациентов с СИБС.

Польза от участия в исследовании может выражаться как прием лекарственных препаратов и получение рекомендаций касательно образа жизни, которые, безусловно, улучшают исходы у пациентов, а также как привлечение дополнительных специалистов, следящих за состоянием здоровья участника. По мере доступности, участники смогут бесплатно получить некоторые лекарственные препараты и стенты. Мы надеемся, что в будущем приобретенные знания будут полезны другим пациентам со схожими медицинскими состояниями.

13.3 Цели и обоснование мониторинга безопасности

В исследовании ISCHEMIA основные цели безопасности заключаются в описании профилей риска двух рандомизированных стратегий лечения и мониторинге непредвиденных рисков для участников исследования. Все лекарственные препараты и процедуры, которые будут использованы / проведены, широко используются / проводятся по клиническим показаниям в рамках стандарта лечения и обладают хорошо описанными профилями безопасности. Поскольку это сравнительное исследование эффективности не предусматривает использование экспериментального изделия, лекарственного средства, диагностического теста или терапевтического вмешательства, процедуры отчетности, главным образом, регулируются Общим правилом (Свод федеральных правил 45, часть 46, подчасть А), а также руководствами ICH, ЭСО и местными регламентами.

13.4 Сообщения о нежелательных явлениях, направляемые исследователями

Данные для мониторинга безопасности участников будут регистрироваться в базе данных EDC как часть требуемых данных исследования. Дополнительные, специфические для исследования требования к сообщениям отсутствуют. Исследователи центра должны соблюдать принятые

клинические практики своих учреждений касательно уведомления регуляторных органов о серьезных, непредвиденных явлениях, связанных с лекарственными препаратами и изделиями, относящимися к стандарту лечения.

13.5 Явления, подлежащие мониторингу

В исследовании ISCHEMIA мониторинг безопасности будет направлен на рассчитанную частоту событий для следующих типов клинических явлений:

1. Осложнения после сердечно-сосудистых тестов (например, КТ коронарная ангиограмма, катетеризация сердца) и терапевтических процедур (например, ЧКВ, АКШ).
2. Явления, наблюдаемые в промежуток между получением согласия на участие и рандомизацией.
3. Конечные точки исследования.

1. Осложнения после сердечно-сосудистых тестов и терапевтических процедур

Все лекарственные средства, диагностические тесты и терапевтические процедуры, которые будут использованы в этом исследовании, уже хорошо изучены, обладают подтвержденными профилями безопасности при установленных рисках и пользе и на рутинной основе используются в клинической практике. Перечисленные ниже явления, возникшие в течение 72 часов после процедуры, будут рассматриваться как осложнение процедуры. Помимо смерти и ИМ, некоторые параметры безопасности, относящиеся к определенным тестам и процедурам, как указано в системе EDC, включают следующее:

КТ коронарная ангиография:

1. Тяжелая реакция на рентгеноконтрастное вещество, например анафилактическая реакция
2. Гемодинамическая нестабильность, в том числе симптоматическая брадикардия или гипотензия из-за бета-блокады или нитратов, используемых во время получения снимков ККТА
3. Острый бронхоспазм из-за бета-блокады во время ККТА
4. Контраст-индуцированная нефропатия / диализ
5. Воздействие облучения

Помимо этого, частота обнаружения обширного стеноза ствола ЛКА ($\geq 50\%$) по результатам катетеризации сердца, не выявленного на КТ коронарной ангиограмме, подлежит мониторингу и сообщению в КМДБ. Сообщения о случайных данных, обнаруженных на ККТА, будут направляться в центр согласно перечню, приведенному в РПП. Участник может быть исключен из исследования на основании некоторых случайных данных (например, большая аневризма аорты или новообразование).

Катетеризация сердца и ЧКВ:

1. Тяжелая реакция на рентгеноконтрастное вещество, например анафилактическая реакция
2. Перипроцедуральный инсульт
3. Экстренное АКШ
4. Контраст-индуцированная нефропатия / диализ
5. Осложнения в месте доступа к сосуду, в том числе псевдоаневризма, артериовенозная фистула, забрюшинное кровотечение

АКШ:

1. Повторное поступление в операционную из-за кровотечения
2. Длительная интубация
3. Медиастинит
4. Фибрилляцию предсердий

2. Явления, наблюдаемые в промежуток между получением согласия и рандомизацией

В целом, на этапе включения соответствие пациента критериям для рандомизации не будет установлено, однако потребует подтверждения после выполнения дополнительных скрининговых процедур (например, тест на беременность и ослепленная ККТА). Таким образом, может пройти несколько дней до рандомизации пациента. Частота клинических явлений (например, смерть, ИМ), возникающих в этот период до рандомизации, подлежит мониторингу и сообщению в КМДБ.

3. Явления, которые относятся к конечным точкам исследования

Некоторые конечные точки исследования (например, смерть от любой причины) подлежат регулярному мониторингу на протяжении всего исследования с целью обеспечения безопасности участников. Частота явлений в каждой группе лечения будет в конфиденциальном порядке рассмотрена КМДБ. Эти анализы определяют рекомендации КМДБ касательно прекращения или продолжения исследования или изменения протокола (см. [раздел 11.2.6](#)).

14. ЭТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

14.1 Соответствие регуляторным и этическим требованиям

Это клиническое исследование было спланировано и будет проведено, а его результаты сообщены в соответствии с Согласованным трехсторонним руководством о надлежащей клинической практике Международной конференцией по гармонизации (ICH), применимыми местными регламентами (включая Директиву Европейского Союза 2001/20/ЕС, Свод федеральных правил США, раздел 45, и требования Министерства здравоохранения, труда и социального обеспечения Японии) и этическими принципами, изложенными в Хельсинской декларации.

14.2 Процесс получения информированного согласия

Исследователи должны удостовериться, что участники в понятной форме и полностью информированы о цели, потенциальных рисках и других критических аспектах, связанных с клиническими исследованиями, в которых они хотят принять добровольное участие. Каждый участник или, если это невозможно, законно уполномоченный представитель должен самостоятельно предоставить письменное информированное согласие до начала участия в клиническом исследовании, включая информированное согласие на проведение ККТА в рамках исследования. Права, безопасность и благополучие участников исследования являются наиболее важными вопросами и должны превалировать над интересами науки и общества. Женщины детородного возраста будут информированы о возможности неустановленных рисков для плода, если беременность наступит во время исследования и они подвергнутся воздействию облучения (например, ККТА и катетеризация сердца и реваскуляризация при рандомизации в ИНВ группу); также им сообщат о необходимости соблюдать требование касательно контрацепции во время исследования для принятия участия в нем. В случае каких-либо сомнений относительно способности потенциального участника неукоснительно следовать процедурам исследования и/или последующего наблюдения, такие кандидаты не должны включаться в исследование.

14.3 Обязанности исследователя и ЭСО/ЭКУ/ЭСИ

Протокол и предложенные формы информированного согласия (основное согласие и согласие на генетический анализ) будут рассмотрены и утверждены надлежащим образом созданным Экспертным советом организации / Независимым этическим комитетом / Этическим советом по исследованиям (ЭСО/ЭКУ/ЭСИ) в каждом центре. Для начала каких-либо мероприятий на базе центра требуется подписанное и датированное заявление о том, что протокол и информированное согласие были утверждены ЭСО/ЭКУ/ЭСИ. В соответствии с местными регламентами, для скринингового обследования может потребоваться отдельное разрешение ЭСО/ЭКУ/ЭСИ на отсутствие согласия. До начала исследования главный исследователь центра должен подписать соответствующую страницу в протоколе, тем самым подтверждая свое согласие на проведение исследования в соответствии с указанными документами и всеми инструкциями и процедурами, изложенными в этом протоколе, и предоставление доступа ко всем связанным данным и записям для мониторов, аудиторов, представителям по вопросам обеспечения качества клинических исследований, уполномоченных агентов ККЦ, ЭСО/ЭКУ/ЭСИ и регуляторных органов, при необходимости. Исследователи обязуются проводить надлежащую проверку для избежания отклонений от протокола.

14.4 Поправки к протоколу

Любые изменения или дополнения к протоколу допустимы только в виде письменной поправки к протоколу, которая должна быть утверждена ККЦ, органами здравоохранения (при необходимости) и ЭСО/ЭКУ/ЭСИ. Только поправки, необходимые для безопасности участников, могут быть реализованы до утверждения ЭСО/ЭКУ/ЭСИ. В максимально короткие сроки реализованное отклонение или изменение, причины для него и, по возможности, предложенная (-ые) поправка (-и) к протоколу должны быть поданы: (а) в ЭСО/ЭКУ/ЭСИ для изучения и одобрения / положительного мнения; (b) спонсору, NIH/NHLBI для согласования; и, если требуется, (с) в регуляторный (-ые) орган (-ы). Несмотря на необходимость утверждения

официальных поправок к протоколу, ожидается, что исследователь предпримет незамедлительное действие, необходимое для безопасности любого участника, включенного в это исследование, даже если такое действие представляет собой отклонение от протокола. В таких случаях о предпринятом действии необходимо уведомить ККЦ и информировать ЭСО/ЭКУ/ЭСИ в исследовательском центре.

14.5 Досрочное прекращение исследования

ККЦ и NHLBI сохраняют за собой право на завершение исследования, работы исследовательского центра или исследователя в любое время. ККЦ будет следить за прогрессом исследования. При необходимости, исследование может быть приостановлено или досрочно прекращено при выявлении каких-либо проблем безопасности, представляющих необоснованный риск для исследуемой популяции. При досрочном прекращении исследования ККЦ направит письменное заявление главным исследователям центра, чтобы те могли уведомить ЭСО/ЭКУ/ЭСИ и участников исследования. Также ККЦ проинформирует соответствующие компетентные органы. ККЦ может завершить набор участников в определенном центре или отстранить от участия исследователя и центр, если имеются доказательства того, что исследователь не соблюдает установленные клинические стандарты или протокол. Уведомление о приостановке набора участников или завершении исследования, или отстранении исследовательского центра/исследователя будет направлено исследователю и ЭСО/ЭКУ/ЭСИ.

15. ОРГАНИЗАЦИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ

Спонсором исследования ISCHEMIA выступает Национальный институт болезней сердца, легких и крови США (NHLBI). Клинический координационный центр (ККЦ), руководитель исследования и заместитель руководителя исследования несут ответственность за общее проведение исследования, включая управление центрами и мониторинг за их деятельностью на территории участвующих стран, а также процедуры анализа и отчетности. Центр координации статистики и данных (SDCC) отвечает за распределение отвечающих критериям отбора участников по группам лечения, получение и обработку данных, собранных в клинических центрах, головных лабораториях и координационных центрах, программы контроля качества, а также статистический анализ и отчетность. Координационный центр по визуализации ишемии (ICC) будет организовывать и контролировать работу головных лабораторий по визуализации с нагрузкой, а также реализовывать образовательные программы в центрах и осуществлять мониторинг за выполнением центрами визуализации с нагрузкой. Координационный центр по вопросам экономики и качества жизни (EQOLCC) несет ответственность за проведение анализов качества жизни, экономических показателей и экономической эффективности в рамках этого исследования. Головная лаборатория коронарной компьютерной томографической ангиографии (ГЛ ККТА) будет интерпретировать все снимки ККТА и оказывать техническую поддержку. Ангиографические головные лаборатории (АГЛ) будут оценивать коронарную анатомию у участников, которым предстоит коронарная ангиография, и исходы процедуры у пациентов, которым назначено ЧКВ. Члены NHLBI будут входить в состав руководства исследования. Подробная информация о головных лабораториях и координационных центрах изложена в РПП.

Подробная информация о комитетах, их обязанностях и членстве изложена в РПП. Эти комитеты включают руководящий, исполнительный и наблюдательный комитеты, комитеты по вопросам оптимальной медикаментозной терапии и оптимальной реваскуляризации, комитеты по набору женщин и представителей меньшинств, комитет по созданию хранилища биологических материалов, статистический комитет, комитет, отвечающий за дополнительные исследования, а также комитет по вопросам публикаций.

16. ДОСТУП К ДАННЫМ И ИХ СОВМЕСТНОЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ

Комитет по вопросам публикаций будет контролировать доступ к данным исследования и биообразцам (при сотрудничестве с Комитетом по созданию хранилища биологических материалов). Исследователи должны подать запрос на получение разрешения для доступа к данным исследования ISCHEMIA / биообразцам. Результаты исследования ISCHEMIA будут включены в центральное хранилище данных и биообразцов, созданное NHLBI.

Доступ ко всем данным будет осуществляться согласно руководствам, описанным в политике NHLBI касательно данных ограниченного доступа (www.nhlbi.nih.gov/resources/deca/policy_new.htm), политике НИH касательно совместного использования данных (<http://grants.nih.gov/grants/gwas/index.htm>) и политике совместного использования данных, полученных в полногеномных исследованиях ассоциаций (GWAS), поддерживаемых или реализованных НИH (<http://grants.nih.gov/grants/gwas/index.htm>), в отношении документации, содержания, хранения и сроков.

17. ПОЛИТИКА В ОТНОШЕНИИ ПУБЛИКАЦИЙ: ОБЗОР

Первичные и вторичные отчеты по результатам исследования будут опубликованы в рецензируемых научных журналах. Предложения касательно презентаций и публикаций на основе данных, полученных от участников исследования ISCHEMIA, подлежат рассмотрению Комитетом по вопросам публикаций. Основная публикация будет создана авторским коллективом исследования. Ни один центр не вправе презентовать или публиковать данные, полученные в рамках этого исследования, без предварительного письменного разрешения от Комитета по вопросам публикаций. Авторство публикаций, связанных с исследованием ISCHEMIA, будет определяться Комитетом по вопросам публикаций на основании вклада, внесенного в исследование и соответствующие анализы. Полная информация о политике в отношении публикаций изложена в РПП.

18. ДОПОЛНИТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ISCHEMIA-CKD

Примерно 1000 дополнительных участников с поздней стадией ХБП (рассчитанная скорость клубочковой фильтрации [рСКФ] <30 или потребность в диализе) и умеренной или тяжелой ишемией, рандомизированных в группу инвазивной (ИНВ) стратегии по сравнению с консервативным (КОН) лечением, будут включены в дополнительное исследование ISCHEMIA-CKD. Дизайн исследования, предусматривающий рандомизацию пациентов до КС, обладает рядом преимуществ, поскольку благодаря этому подходу всего 50% участников (отнесенных в ИНВ группу) подвергнутся воздействию рентгеноконтрастного вещества; кроме того, это будет наиболее масштабное исследование стратегии лечения у пациентов с поздней стадией ХБП и СИБС.

Дизайн исследования предполагает беспрепятственное проведение параллельно основному исследованию, однако центры вправе отказаться от участия по своему выбору.

18.1 Общая информация

Среди пациентов с поздней стадией ХБП сердечно-сосудистое заболевание является главной причиной смерти^{67, 68}, уровень которой в 15-30 выше по сравнению со скорректированной на возраст смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний в общей популяции^{69, 70}. Прогнозируемая 4-летняя смертность составляет >50% у пациентов с поздней стадией ХБП⁷¹⁻⁷⁵ и превышает показатель для общей популяции, включающей пациентов с раком, сердечной недостаточностью, инсультом или ИМ⁷⁶. У пациентов с поздней стадией ХБП риск смерти в 5-10 раз превышает вероятность достижения терминальной стадии почечной недостаточности (ТСПН)⁷⁷. Несмотря на это, ~80% современных исследований ишемической болезни сердца (ИБС) исключают участников с поздней стадией ХБП⁷⁸. Таким образом, большинство лечений, направленных на снижение частоты сердечно-сосудистых событий при поздней стадии ХБП, экстраполируются из когорты без поздней стадии ХБП. Участники с поздней стадией ХБП и сердечно-сосудистым заболеванием получают недостаточное лечение в виде нечастого назначения статинов и реваскуляризационной терапии, оптимальный метод лечения таких пациентов неизвестен. Безусловно, участники с поздней стадией ХБП недостаточно представлены в современных исследованиях, сравнивающих реваскуляризацию и медикаментозную терапию у пациентов с СИБС, например исследование эффективности реваскуляризации с помощью шунтирования или ангиопластики у пациентов с диабетом II типа (BARI 2D)²⁴ или исследование по оценке клинических исходов при использовании реваскуляризации и агрессивной медикаментозной терапии (COURAGE)⁷⁹, что затрудняет оценку эффективности реваскуляризации в комбинации с медикаментозной терапией по сравнению с только первоначальной медикаментозной терапией в этой когорте.

Участники с поздней стадией ХБП подвержены повышенному риску осложнений после назначенной инвазивной процедуры, в частности контраст-индуцированной острой почечной недостаточности (ОПН)^{80,81}, диализа, обширного кровотечения и краткосрочного риска смерти. Тем не менее, в медицинской литературе отсутствует единое мнение касательно частоты (от <1% до >30%), эффективного лечения (гидратация физиологическим раствором, N-ацетилцистеин или гидрокарбонат натрия) и прогноза контраст-индуцированной ОПН (потребность в диализе от <0,5% до >5%)⁸²⁻⁸⁵. Кроме того, несмотря на установленную связь между контраст-индуцированной ОПН и повышенной частотой краткосрочной смертности, оставшиеся противоречия в этих исследованиях затрудняют интерпретацию результатов. Также неизвестно, компенсирует ли долгосрочная польза эти краткосрочные повышенные риски. Ограниченные результаты наблюдательного исследования в когорте пациентов с ХБП дают основание полагать, что благоприятные показатели выживаемости после реваскуляризации по сравнению с только медикаментозной терапией носят долгосрочный характер⁸⁶⁻⁸⁹, хотя и снижают риски в краткосрочной перспективе. Тем не менее, медикаментозная терапия в этих исследованиях не была оптимизирована, стенты с лекарственным покрытием использовались редко, а также для наблюдательных исследований, безусловно, присуща систематическая ошибка отбора и ошибка выборочного наблюдения. Перечисленные факторы привели к **выраженному клиническому равновесию между лечением этих пациентов и частотой реваскуляризации примерно на**

уровне 10-45%^{86, 88, 90}. Результаты исследования ISCHEMIA-CKD будут иметь огромное значение для руководств, политики здравоохранения и клинической практики.

18.2 Цели

Первичной целью дополнительного исследования хронической болезни почек (ХБП) является оценка того, действительно ли ИНВ стратегия снижает частоту смерти или нефатального инфаркта миокарда по сравнению с КОН стратегией у пациентов с поздней стадией ХБП.

Вторичной целью является оценка того, действительно ли ИНВ стратегия более эффективна, чем КОН стратегия, с точки зрения достижения надлежащего контроля над стенокардией, оцениваемого с помощью шкалы частоты стенокардии согласно Сиэттлскому опроснику стенокардии (SAQ), и специфического для заболевания качества жизни, оцениваемого с помощью шкалы качества жизни согласно SAQ.

Другие вторичные цели включают сравнение частоты комбинированного показателя «смерть по причине сердечно-сосудистой патологии, нефатальный инфаркт миокарда, реанимированная остановка сердца или госпитализация по поводу нестабильной стенокардии или сердечной недостаточности»; комбинированного показателя «смерть по причине сердечно-сосудистой патологии или нефатальный инфаркт миокарда»; отдельных компонентов этой конечной точки; смертности от любой причины; инсульта; а также сравнение двух рандомизированных стратегий по таким параметрам, как использование ресурсов здравоохранения, стоимость и экономическая эффективность.

18.3 Дизайн исследования

Дизайн исследования ISCHEMIA-CKD сопоставим с дизайном основного исследования: участники с рСКФ 30-59 и, как минимум, умеренной ишемией по результатам тестов для оценки ишемии, при необязательности ККТА. Участники с поздней стадией ХБП, но в остальном отвечающие критериям отбора в исследование ISCHEMIA, будут рандомизированы в группу ИНВ или КОН стратегии после выполнения квалифицирующего теста для оценки ишемии. Процедура исследования ([раздел 5](#)) и стратегии лечения ([раздел 6](#)) будут сопоставимы с таковыми для основного исследования. Меры по минимизации объема используемого рентгеноконтрастного вещества и снижению риска контраст-индуцированной ОПН изложены в РПП. Последующее наблюдение и оценки в рамках исследования ([раздел 9](#)) схожи с таковыми в основном исследовании. Сходства и различия процессов между основным исследованием и дополнительным исследованием ISCHEMIA-CKD изложены в РПП.

18.4 Статистические аспекты и мощность

Как показано в таблицах 5 и 6 ниже, в дополнительном исследовании ISCHEMIA-CKD запланированный размер выборки около 1 000 рандомизированных участников приведет к значению отношения рисков, которое отличается от истинного отношения рисков не более чем на коэффициент 1,19 при 95% вероятности и даст мощность $\geq 80-95\%$ для сравнения первичной комбинированной конечной точки между двумя рандомизированными группами, при предположении, что 4-летняя кумулятивная частота первичной комбинированной конечной точки составляет 60% у участников, рандомизированных в КОН группу, и уменьшена на коэффициент 15%-19% (относительное снижение) у участников, рандомизированных в ИНВ группу. Данные о мощности и прецизионности при других предположениях обобщены в [таблицах 5](#) и [6](#) ниже

Таблица 5 Рассчитанная мощность как функция ожидаемой кумулятивной частоты явлений в КОН группе и снижения кумулятивного риска в ИНВ группе (Δ)

Ожидаемая 4-летняя частота явлений в КОН группе	Мощность		
	$\Delta = 0,15$	$\Delta = 0,17$	$\Delta = 0,19$
Явление %			
45%	56	67	76
50%	64	75	84
55%	73	83	90
60%	81	90	95
65%	88	95	98
70%	94	98	99

ПРИМЕЧАНИЕ: Δ означает относительное снижение 4-летней частоты явлений в ИНВ группе по сравнению с КОН стратегией. **Предположения:** двусторонний логранговый критерий при значении альфа = 0,05; 500 участников на группу; средний период последующего наблюдения – 3,7 лет; потеря контакта для последующего наблюдения – 1% в год; время выживаемости соответствует экспоненциальному распределению.

Таблица 6 Диапазон рассчитанной прецизионности (предел ошибки) как функция ожидаемой кумулятивной частоты явлений в КОН группе и снижения кумулятивного риска в ИНВ группе (Δ)

Ожидаемая 4-летняя частота явлений в КОН группе	Предел ошибки (МОЕ)		
	$\Delta = 0,15$	$\Delta = 0,17$	$\Delta = 0,19$
Явление %			
45%	1,22	1,22	1,23
50%	1,21	1,21	1,21
55%	1,20	1,20	1,20
60%	1,19	1,19	1,19
65%	1,18	1,18	1,18
70%	1,17	1,18	1,18

ПРИМЕЧАНИЕ: МОЕ является антилогарифмом ожидаемой полуширины 95% доверительного интервала для логарифмической модели отношения рисков. **Предположения:** на основании однофакторной модели Кокса с бинарным индикатором лечения и 95% доверительными интервалами по методу Вальда.

Другие аспекты статистического анализа, включая план действий при недостаточности событий первичной конечной точки, анализ QOL и анализ экономических аспектов здравоохранения, подробно рассмотрены в [разделе 11.2](#).

18.5 План мониторинга безопасности

18.5.1 Комитет по мониторингу данных и безопасности участников исследования

Как указано в [разделе 13](#), Комитет по мониторингу данных и безопасности участников исследования (КМДБ) будет назначен NHLBI для осуществления мониторинга за безопасностью участников и слежения за проведением исследования. КМДБ основного исследования, состав которого дополнит нефролог, будет выступать в качестве КМДБ в дополнительном исследовании ISCHEMIA-СКД. Устав КМДБ, в котором изложены рабочие руководства для комитета и процедуры промежуточного оценивания данных исследования, будет разработан NHLBI и подлежит утверждению КМДБ. После каждого собрания КМДБ будет составлять рекомендации для NHLBI и руководителей исследования касательно его продолжения. Отчеты КМДБ выступают первичным механизмом для сообщения о проблемах безопасности в НИИ и ЭСО.

18.5.2 Риски и польза

Все процедуры и тесты, выполняемые в рамках исследования, широко используются в клинической практике и обладают хорошо описанными профилями безопасности. Более подробно риски и польза описаны в [разделе 13.2](#). Риски и польза, относящиеся к когорте пациентов с ХБП, описаны ниже.

Риски:

Риски КС/ЧКВ/АКШ: каждая из этих процедур применяется в клинической практике у пациентов, отвечающих критериям отбора в исследование ISCHEMIA-CKD. Основные риски этих процедур включают смерть, инфаркт миокарда и инсульт. Другие риски катетеризации и ЧКВ включают тяжелую реакцию на рентгеноконтрастное вещество, например анафилактическую реакцию, экстренное АКШ, кровотечение, потребность в переливании крови, контраст-индуцированную ОПН, ОПН, требующую диализа, и осложнения в месте доступа к сосуду, в том числе псевдоаневризма, артериовенозная фистула, забрюшинное кровотечение или инфекция. Другие риски АКШ включают повторное поступление в операционную из-за кровотечения, потребность в переливании крови, инфекцию, длительную интубацию, медиастинит, ОПН, ОПН, требующую диализа, и фибрилляцию предсердий. Вероятность этих рисков, связанных с процедурами, варьируется в зависимости от профиля риска пациента и, в целом, выше у пациентов с ХБП по сравнению с участниками без ХБП.

Меры по снижению риска:

Риски КС и реваскуляризации будут сведены к минимуму посредством выбора опытных врачей, отвечающих квалификационным критериям исследования. Меры по минимизации объема используемого рентгеноконтрастного вещества и снижению риска контраст-индуцированной ОПН изложены в РПП. Эти риски оправдываются потенциальной пользой (долгосрочное сокращение явлений в результате реваскуляризации, как обсуждалось в разделе «Исходная информация»). Более того, лечение участников будет осуществляться под наблюдением нефролога.

Процедуры исследования предусматривают управление и минимизацию рисков посредством тщательного отбора пациентов, участвующих в исследовании. На различных этапах исследования за участниками будет осуществляться строгий мониторинг для оценки их состояния здоровья. Помимо этого, независимый КМДБ будет следить за безопасностью участников в ходе исследования (см. [раздел 13.1](#)).

Польза:

Результаты исследования ISCHEMIA-CKD должны предоставить обоснованные доказательства в поддержку выбранной стратегии лечения у пациентов с ХБП и СИБС. Мы надеемся, что в будущем приобретенные знания будут полезны другим пациентам со схожими медицинскими состояниями.

18.5.3 Сообщения о нежелательных явлениях, направляемые исследователями

Данные для мониторинга безопасности участников будут регистрироваться в базе данных EDC как часть требуемых данных исследования. Дополнительные, специфические для исследования требования к сообщениям отсутствуют. Исследователи центра должны соблюдать принятые клинические практики своих учреждений касательно уведомления регуляторных органов о серьезных, непредвиденных явлениях, связанных с лекарственными препаратами и изделиями, относящимися к стандарту лечения.

18.5.4 Явления, подлежащие мониторингу

В дополнительном исследовании ISCHEMIA-CKD мониторинг безопасности будет сопоставим с таковым в исследовании ISCHEMIA и будет направлен на рассчитанную частоту событий для следующих типов клинических явлений:

1. Осложнения после сердечно-сосудистых тестов (например, катетеризация сердца) и терапевтических процедур (например, ЧКВ, АКШ).
2. Явления, наблюдаемые в промежутке между получением согласия на участие и рандомизацией.
3. Конечные точки исследования.

Подробная информация о явлениях, подлежащих мониторингу, изложена в [разделе 13.5](#). Явления, подлежащие мониторингу и представляющий особый интерес для дополнительного исследования ISCHEMIA-CKD, описаны ниже.

Осложнения после сердечно-сосудистых терапевтических процедур

Все терапевтические процедуры, которые будут использованы в этом исследовании, уже хорошо изучены, обладают подтвержденными профилями безопасности при установленных рисках и пользе и используются в клинической практике. Перечисленные ниже явления, возникшие в течение 72 часов после процедуры, будут рассматриваться как осложнение процедуры. Помимо смерти и ИМ, некоторые параметры безопасности, относящиеся к определенным тестам и процедурам, как указано в системе EDC, включают следующее:

Катетеризация сердца и ЧКВ:

1. Тяжелая реакция на рентгеноконтрастное вещество, например анафилактическая реакция
2. Перипроцедуральный инсульт
3. Экстренное АКШ
4. ОПН
5. ОПН, требующая диализа
6. Осложнения в месте доступа к сосуду, в том числе псевдоаневризма, артериовенозная фистула, забрюшинное кровотечение

АКШ:

1. Повторное поступление в операционную из-за кровотечения
2. Длительная интубация
3. Медиастинит
4. Фибрилляция предсердий
5. ОПН, требующая диализа

Помимо этого, частота обнаружения обширного стеноза ствола ЛКА ($\geq 50\%$) по результатам катетеризации сердца подлежит мониторингу и сообщению в КМДБ.

18.6 Рассмотрение клинических явлений (см. [раздел 10](#))

18.7 Обращение с данными и хранение документации (см. [раздел 12](#))

18.8 Этические аспекты (см. [раздел 14](#))

18.9 Организация исследования (см. [раздел 15](#))

18.10 Доступ к данным и их совместное использование (см. [раздел 16](#))

18.11 Политика в отношении публикаций (см. [раздел 17](#))

19. СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

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

21. Velazquez EJ, Lee KL, Deja MA, Jain A, Sopko G, Marchenko A, et al. Coronary-artery bypass surgery in patients with left ventricular dysfunction. *The New England journal of medicine*. 2011; 364(17): 1607-16.
22. Bonow RO, Maurer G, Lee KL, Holly TA, Binkley PF, Desvigne-Nickens P, et al. Myocardial viability and survival in ischemic left ventricular dysfunction. *The New England journal of medicine*. 2011; 364(17): 1617-25.
23. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, Hartigan PM, Maron DJ, Kostuk WJ, et al. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *The New England journal of medicine*. 2007; 356(15): 1503-16.
24. Frye RL, August P, Brooks MM, Hardison RM, Kelsey SF, MacGregor JM, et al. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *The New England journal of medicine*. 2009; 360(24): 2503-15.
25. Lucas FL, Siewers AE, Malenka DJ, Wennberg DE. Diagnostic-therapeutic cascade revisited: coronary angiography, coronary artery bypass graft surgery, and percutaneous coronary intervention in the modern era. *Circulation*. 2008; 118(25): 2797-802.
26. Topol EJ, Nissen SE. Our preoccupation with coronary luminology. The dissociation between clinical and angiographic findings in ischemic heart disease. *Circulation*. 1995; 92(8): 2333-42.
27. Holmboe ES, Fiellin DA, Cusanelli E, Remetz M, Krumholz HM. Perceptions of benefit and risk of patients undergoing first-time elective percutaneous coronary revascularization. *J Gen Intern Med*. 2000; 15(9): 632-7.
28. Lin GA, Dudley RA, Redberg RF. Cardiologists' use of percutaneous coronary interventions for stable coronary artery disease. *Arch Intern Med*. 2007; 167(15): 1604-9.
29. De Bruyne B, Pijls NH, Kalesan B, Barbato E, Tonino PA, Piroth Z, et al. Fractional flow reserve-guided PCI versus medical therapy in stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2012; 367(11): 991-1001.
30. Marwick TH, Shaw LJ, Lauer MS, Kesler K, Hachamovitch R, Heller GV, et al. The noninvasive prediction of cardiac mortality in men and women with known or suspected coronary artery disease. Economics of Noninvasive Diagnosis (END) Study Group. *Am J Med*. 1999; 106(2): 172-8.
31. Virmani R, Burke AP, Farb A, Kolodgie FD. Pathology of the vulnerable plaque. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006; 47(8 Suppl): C13-8.
32. Shah PK. Mechanisms of plaque vulnerability and rupture. *Journal of the American College of Cardiology*. 2003; 41(4 Suppl S): 15S-22S.
33. Fuster V, Badimon J, Chesebro JH, Fallon JT. Plaque rupture, thrombosis, and therapeutic implications. *Haemostasis*. 1996; 26 Suppl 4: 269-84.
34. Shin J, Edelberg JE, Hong MK. Vulnerable atherosclerotic plaque: clinical implications. *Current vascular pharmacology*. 2003; 1(2): 183-204.
35. Alderman EL, Corley SD, Fisher LD, Chaitman BR, Faxon DP, Foster ED, et al. Five-year angiographic follow-up of factors associated with progression of coronary artery disease in the Coronary Artery Surgery Study (CASS). CASS Participating Investigators and Staff. *Journal of the American College of Cardiology*. 1993; 22(4): 1141-54.
36. Shaw LJ, Weintraub WS, Maron DJ, Hartigan PM, Hachamovitch R, Min JK, et al. Baseline stress myocardial perfusion imaging results and outcomes in patients with stable ischemic heart disease randomized to optimal medical therapy with or without percutaneous coronary intervention. *Am Heart J*. 2012; 164(2): 243-50.
37. Panza JA, Holly TA, Asch FM, She L, Pellikka PA, Velazquez EJ, et al. Inducible myocardial ischemia and outcomes in patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 61(18): 1860-70.
38. Aldweib N, Negishi K, Hachamovitch R, Jaber WA, Seicean S, Marwick TH. Impact of repeat myocardial revascularization on outcome in patients with silent ischemia after previous revascularization. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 61(15): 1616-23.
39. Hachamovitch R, Kang X, Amanullah AM, Abidov A, Hayes SW, Friedman JD, et al. Prognostic implications of myocardial perfusion single-photon emission computed tomography in the elderly. *Circulation*. 2009; 120(22): 2197-206.
40. Hachamovitch R, Hayes SW, Friedman JD, Cohen I, Berman DS. Comparison of the short-term survival benefit associated with revascularization compared with medical therapy in patients with no prior coronary artery disease undergoing stress myocardial perfusion single photon emission computed tomography. *Circulation*. 2003; 107(23): 2900-7.

41. Hachamovitch R, Rozanski A, Hayes SW, Thomson LE, Germano G, Friedman JD, et al. Predicting therapeutic benefit from myocardial revascularization procedures: are measurements of both resting left ventricular ejection fraction and stress-induced myocardial ischemia necessary? *J Nucl Cardiol.* 2006; 13(6): 768-78.
42. Shaw LJ, Berman DS, Maron DJ, Mancini GB, Hayes SW, Hartigan PM, et al. Optimal medical therapy with or without percutaneous coronary intervention to reduce ischemic burden: results from the Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation (COURAGE) trial nuclear substudy. *Circulation.* 2008; 117(10): 1283-91.
43. Nallamothu N, Pancholy SB, Lee KR, Heo J, Iskandrian AS. Impact on exercise single-photon emission computed tomographic thallium imaging on patient management and outcome. *J Nucl Cardiol.* 1995; 2(4): 334-8.
44. Bateman TM, O'Keefe JH, Jr., Dong VM, Barnhart C, Ligon RW. Coronary angiographic rates after stress single-photon emission computed tomographic scintigraphy. *J Nucl Cardiol.* 1995; 2(3): 217-23.
45. Shaw LJ, Hachamovitch R, Berman DS, Marwick TH, Lauer MS, Heller GV, et al. The economic consequences of available diagnostic and prognostic strategies for the evaluation of stable angina patients: an observational assessment of the value of precatheterization ischemia. Economics of Noninvasive Diagnosis (END) Multicenter Study Group. *Journal of the American College of Cardiology.* 1999; 33(3): 661-9.
46. Hachamovitch R, Johnson J, Hlatky MA, Branscomb E, Ridner ML, Beanlands RS, et al. Short-term Referral Rates to Catheterization After Noninvasive Cardiac Imaging: Results From the Study of Myocardial Perfusion and Coronary Anatomy Imaging Roles in CAD (SPARC) Trial 90 Day Follow-up. *Circulation.* 2009; 120: S486.
47. Berman DS, Kang X, Hayes SW, Friedman JD, Cohen I, Abidov A, et al. Adenosine myocardial perfusion single-photon emission computed tomography in women compared with men. Impact of diabetes mellitus on incremental prognostic value and effect on patient management. *Journal of the American College of Cardiology.* 2003; 41(7): 1125-33.
48. Hachamovitch R, Hayes SW, Friedman JD, Cohen I, Berman DS. Stress myocardial perfusion single-photon emission computed tomography is clinically effective and cost effective in risk stratification of patients with a high likelihood of coronary artery disease (CAD) but no known CAD. *Journal of the American College of Cardiology.* 2004; 43(2): 200-8.
49. Hachamovitch R, Hayes SW, Friedman JD, Cohen I, Kang X, Germano G, et al. Is there a referral bias against catheterization of patients with reduced left ventricular ejection fraction? Influence of ejection fraction and inducible ischemia on post-single-photon emission computed tomography management of patients without a history of coronary artery disease. *Journal of the American College of Cardiology.* 2003; 42(7): 1286-94.
50. Shaw LJ, Hachamovitch R, Heller GV, Marwick TH, Travin MI, Iskandrian AE, et al. Noninvasive strategies for the estimation of cardiac risk in stable chest pain patients. The Economics of Noninvasive Diagnosis (END) Study Group. *The American journal of cardiology.* 2000; 86(1): 1-7.
51. Thomas GS, Miyamoto MI, Morello AP, 3rd, Majmundar H, Thomas JJ, Sampson CH, et al. Technetium 99m sestamibi myocardial perfusion imaging predicts clinical outcome in the community outpatient setting. The Nuclear Utility in the Community (NUC) Study. *Journal of the American College of Cardiology.* 2004; 43(2): 213-23.
52. LaBounty T, Earls J, Leipsic J, Heilbron B, Mancini G, Lin F, et al. Effect of a standardized quality-improvement protocol on radiation dose in coronary computed tomographic angiography. *The American journal of cardiology.* 2010 (in press).
53. Leipsic J, Labounty TM, Heilbron B, Min JK, Mancini GB, Lin FY, et al. Adaptive statistical iterative reconstruction: assessment of image noise and image quality in coronary CT angiography. *AJR Am J Roentgenol.* 2010; 195(3): 649-54.
54. LaBounty TM, Leipsic J, Min JK, Heilbron B, Mancini GB, Lin FY, et al. Effect of padding duration on radiation dose and image interpretation in prospectively ECG-triggered coronary CT angiography. *AJR Am J Roentgenol.* 2010; 194(4): 933-7.
55. LaBounty TM, Leipsic J, Mancini GB, Heilbron B, Patel S, Kazerooni EA, et al. Effect of a standardized radiation dose reduction protocol on diagnostic accuracy of coronary computed tomographic angiography. *The American journal of cardiology.* 2010; 106(2): 287-92.

56. Leipsic J, Labounty TM, Heilbron B, Min JK, Mancini GB, Lin FY, et al. Estimated radiation dose reduction using adaptive statistical iterative reconstruction in coronary CT angiography: the ERASIR study. *AJR Am J Roentgenol.* 2010; 195(3): 655-60.
57. Trivedi RB, Ayotte BJ, Thorpe CT, Edelman D, Bosworth HB. Is there a nonadherent subtype of hypertensive patient? A latent class analysis approach. *Patient Prefer Adherence.* 2010; 4: 255-62.
58. Bosworth HB, Olsen MK, Grubber JM, Neary AM, Orr MM, Powers BJ, et al. Two self-management interventions to improve hypertension control: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2009; 151(10): 687-95.
59. Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care.* 1986; 24(1): 67-74.
60. Lowry KP, Dudley TK, Oddone EZ, Bosworth HB. Intentional and unintentional nonadherence to antihypertensive medication. *The Annals of pharmacotherapy.* 2005; 39(7-8): 1198-203.
61. Thygesen K, Alpert JS, White HD, Jaffe AS, Apple FS, Galvani M, et al. Universal definition of myocardial infarction. *Circulation.* 2007; 116(22): 2634-53.
62. Wittes J. On changing a long-term clinical trial midstream. *Statistics in medicine.* 2002; 21(19): 2789-95.
63. S. E. When and how can endpoints be changed after initiation of a randomized clinical trial? *PLoS Clin Trials.* 2007; 2: e18.
64. Lan KKG DD. Discrete sequential boundaries for clinical trials. *Biometrika.* 1983; 70: 659-63.
65. O'Brien PC, Fleming TR. A multiple testing procedure for clinical trials. *Biometrics.* 1979; 35(3): 549-56.
66. Kalbfleisch JD PR. *The statistical analysis of failure time data.* 2002; 2nd Edition (Hoboken, N.J): J. Wiley.
67. Shlipak MG, Heidenreich PA, Noguchi H, Chertow GM, Browner WS, McClellan MB. Association of renal insufficiency with treatment and outcomes after myocardial infarction in elderly patients. *Annals of internal medicine.* 2002; 137(7): 555-62.
68. Tonelli M, Wiebe N, Cullerton B, House A, Rabbat C, Fok M, et al. Chronic kidney disease and mortality risk: a systematic review. *J Am Soc Nephrol.* 2006; 17(7): 2034-47.
69. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med.* 2004; 351(13): 1296-305.
70. Hachamovitch R, Berman DS, Kiat H, Cohen I, Cabico JA, Friedman J, et al. Exercise myocardial perfusion SPECT in patients without known coronary artery disease: incremental prognostic value and use in risk stratification. *Circulation.* 1996; 93(5): 905-14.
71. Al-Mallah MH, Hachamovitch R, Dorbala S, Di Carli MF. Incremental prognostic value of myocardial perfusion imaging in patients referred to stress single-photon emission computed tomography with renal dysfunction. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2009; 2(6): 429-36.
72. Karagiannis SE, Feringa HH, Elhendy A, van Domburg R, Chonchol M, Vidakovic R, et al. Prognostic significance of renal function in patients undergoing dobutamine stress echocardiography. *Nephrol Dial Transplant.* 2008; 23(2): 601-7.
73. Bergeron S, Hillis GS, Haugen EN, Oh JK, Bailey KR, Pellikka PA. Prognostic value of dobutamine stress echocardiography in patients with chronic kidney disease. *Am Heart J.* 2007; 153(3): 385-91.
74. Hakeem A, Bhatti S, Dillie KS, Cook JR, Samad Z, Roth-Cline MD, et al. Predictive value of myocardial perfusion single-photon emission computed tomography and the impact of renal function on cardiac death. *Circulation.* 2008; 118(24): 2540-9.
75. Bangalore S, Kamalakkannan G, Aziz E, Khan R, Gopinath D, Weinberg C, et al. Prognostic impact of renal function in patients undergoing stress echocardiography (Abstr). *J Am Soc Echocardiogr.* 2006; 19(5): 647.
76. U.S. Renal Data System. *USRDS 2011 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States.* Bethesda, MD; 2011.
77. US Renal Data System. *USRDS 2002 Annual Data Report: Atlas of End-Stage Renal Disease in the United States 2002.* Bethesda, MD: National Institute of Health, National Institutes of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases.
78. Charytan D, Kuntz RE. The exclusion of patients with chronic kidney disease from clinical trials in coronary artery disease. *Kidney Int.* 2006; 70(11): 2021-30.
79. Sedlis SP, Jurkowitz CT, Hartigan PM, Goldfarb DS, Lorin JD, Dada M, et al. Optimal medical therapy with or without percutaneous coronary intervention for patients with stable coronary artery disease and chronic kidney disease. *The American journal of cardiology.* 2009; 104(12): 1647-53.

80. McCullough PA. Contrast-induced acute kidney injury. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 51(15): 1419-28.
81. Mehran R, Aymong ED, Nikolsky E, Lasic Z, Iakovou I, Fahy M, et al. A simple risk score for prediction of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention: development and initial validation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004; 44(7): 1393-9.
82. Josephson SA, Dillon WP, Smith WS. Incidence of contrast nephropathy from cerebral CT angiography and CT perfusion imaging. *Neurology* 2005; 64(10): 1805-6.
83. Chertow GM, Normand SL, McNeil BJ. "Renalism": inappropriately low rates of coronary angiography in elderly individuals with renal insufficiency. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 2004; 15(9): 2462-8.
84. James MT, Ghali WA, Knudtson ML, et al. Associations between acute kidney injury and cardiovascular and renal outcomes after coronary angiography. *Circulation* 2011; 123(4): 409-16.
85. Rudnick MR, Goldfarb S, Wexler L, et al. Nephrotoxicity of ionic and nonionic contrast media in 1196 patients: a randomized trial. The Iohexol Cooperative Study. *Kidney international* 1995; 47(1): 254-61.
86. Keeley EC, Kadakia R, Soman S, Borzak S, McCullough PA. Analysis of long-term survival after revascularization in patients with chronic kidney disease presenting with acute coronary syndromes. *Am J Cardiol*. 2003; 92(5): 509-14.
87. Hemmelgarn BR, Southern D, Culleton BF, Mitchell LB, Knudtson ML, Ghali WA. Survival after coronary revascularization among patients with kidney disease. *Circulation*. 2004; 110(14): 1890-5.
88. Reddan DN, Szczech LA, Tuttle RH, Shaw LK, Jones RH, Schwab SJ, et al. Chronic kidney disease, mortality, and treatment strategies among patients with clinically significant coronary artery disease. *J Am Soc Nephrol*. 2003; 14(9): 2373-80.
89. Hannan EL, Samadashvili Z, Cozzens K, Walford G, Jacobs AK, Holmes DR, Jr., et al. Comparative outcomes for patients who do and do not undergo percutaneous coronary intervention for stable coronary artery disease in New York. *Circulation*. 2012; 125(15): 1870-9.
90. Szummer K, Lundman P, Jacobson SH, Schon S, Lindback J, Stenestrand U, et al. Influence of renal function on the effects of early revascularization in non-ST-elevation myocardial infarction: data from the Swedish Web-System for Enhancement and Development of Evidence-Based Care in Heart Disease Evaluated According to Recommended Therapies (SWEDEHEART). *Circulation*. 2009; 120(10): 851-8.

Критерии тестирования для оценки ишемии

Отдельные критерии для каждого типа были разработаны и уточнены с учетом данных, указывающих на то, что риск сердечно-сосудистых событий при индуцируемой ишемии согласуется с показателем, заданным для этого исследования. Критерии были гармонизированы по всем типам для получения сопоставимого риска смерти по причине сердечно-сосудистой патологии или ИМ независимо от выполняемого стресс-теста¹.

Таблица: Критерии для, как минимум, умеренной ишемии с учетом типа стресс-теста²

Тип теста	Диагностический критерий
Радионуклидная диагностика перфузии с помощью ОФЭКТ или ПЭТ ³	≥10% ишемии миокарда
ЭхоКГ ³	≥3/16 сегментов с признаками стресс-индуцированной тяжелой гипокинезии или акинезии
сМРТ ³	Перфузия: ≥12% ишемии миокарда и/или движение стенки: <ul style="list-style-type: none"> • ≥3/16 сегментов с признаками стресс-индуцированной тяжелой гипокинезии или акинезии
Тест с нагрузкой без визуализации (должны быть соблюдены критерии 1-4)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Типичная стенокардия в клиническом анамнезе или типичная стенокардия во время теста с нагрузкой 2. Отсутствие депрессии сегмента ST ≥1,0 мм в покое или искажающих факторов, которые не позволяют интерпретировать ЭКГ с нагрузкой (блокада левой ножки пучка Гиса, гипертрофия левого желудочка с нарушением реполяризации, кардиостимулятор и т.д.) 3. По сравнению с исходными данными еще бо́льшая, индуцированная нагрузкой, горизонтальная или косонисходящая депрессия сегмента ST ≥1,5 мм в 2 отведениях <i>или</i> ≥2,0 мм в любом отведении; подъем сегмента ST ≥1,0 мм в не пораженной инфарктом области. Как J-точка, так и сегмент ST на 80 мс должны соответствовать критериям. При ЧСС >130 уд/мин может быть использован сегмент ST на 60 мс, если не удастся определить сегмент на 80 мс. 4. Одно из двух условий: <ol style="list-style-type: none"> а. Пиковая рабочая нагрузка не превышает 2 этап стандартного протокол Брюса <i>или</i> ≤7 метаболических эквивалентов, если протокол Брюса не используется <i>или</i> б. Критерии для сегмента ST соблюдены при <75% от максимального спрогнозированного ОР.

ОФЭКТ = однофотонная эмиссионная компьютерная томография, ПЭТ = позитронно-эмиссионная томография, ЭхоКГ = эхокардиография, сМРТ = сердечная магнитно-резонансная томография

¹ Shaw L, Berman D, Stone G, Picard M, Friedrich M, Kwong R, et al. Comparative definitions for moderate-severe ischemia in stress nuclear, echocardiography, and magnetic resonance imaging. JACC Cardiovasc Imaging (в печати).

² Могут потребоваться дополнительные критерии для подтверждения обструктивной ишемической болезни сердца, в зависимости от рСКФ и типа теста для оценки ишемии. См. раздел 5.5.

³ Дополнительные данные также могут быть учтены головной лабораторией при оценке степени тяжести ишемии по результатам визуализации (см. РПП).

Следует учитывать критерий исключения: пациент, у которого, по мнению лечащего врача, возможен обширный стеноз незащищенного ствола ЛКА, подлежит исключению (см. раздел 4.3.1).

21. ПРИЛОЖЕНИЕ В. ДОПОЛНИТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ CIAO-ISCHEMIA

21.1 Общая информация

Связь между ишемией, симптомами и атеросклерозом у пациентов с отсутствующей обструктивной ИБС по результатам ангиографии по-прежнему требует изучения. Неизвестно, действительно ли персистирующая боль в груди указывает на текущую ишемию, равно как в какой степени перекликаются подгруппы пациентов с персистирующей болью в груди, визуализируемой ишемией и большей выраженностью атеросклероза.

Стенокардия и ишемия необязательно связаны. По результатам неинвазивных тестов частота и длительность стенокардии сопоставимы у пациентов, независимо от статуса ишемии¹. Были проведены небольшие исследования лечения, показавшие улучшение стенокардии, которое не было отражено при объективном измерении ишемии, однако эти исследования, безусловно, не обладают достаточной мощностью для такого сравнения^{2, 3}. В клинической практике лечение пациентов с симптомами и/или ишемией без обструктивной ИБС сильно различается⁴. В руководствах основной акцент делается на купировании симптомов.

21.2 Цели

Это дополнительное исследование изучит связь между изменениями в течении ишемии и стенокардии на протяжении одного года у пациентов, исключенных из основного исследования ISCHEMIA ввиду отсутствия обструктивной ИБС по результатам ККТА. Если исследование покажет совместные изменения в выраженности ишемии и стенокардии с течением времени, симптомы у таких пациентов, вероятнее всего, обусловлены ишемией и наоборот, например изменение болевой чувствительности. Напротив, исследование может показать отсутствие сходства в течении ишемии и стенокардии, в таком случае терапия должна быть направлена на облегчение ишемии, а не симптомов у таких пациентов. Более того, в этом случае можно сделать вывод о том, что у некоторых или всех пациентов симптомы не обусловлены ишемией, а само заболевание протекало в тихой форме или представляло собой ложноположительный результат.

21.2.1 Первичная определенная цель

Первичной целью дополнительного исследования CIAO-ISCHEMIA является изучение связи между изменением степени тяжести стенокардии и изменением степени тяжести ишемии по результатам визуализации движения стенки под нагрузкой на протяжении одного года у женщин и мужчин с первоначальным диагнозом «умеренная или тяжелая ишемия при отсутствии обструктивной ИБС по результатам ККТА». Степень тяжести стенокардии будет оцениваться согласно Сиэттлскому опроснику стенокардии, а степень тяжести ишемии – по числу ишемических сегментов при визуализации движения стенки под нагрузкой. Будут описаны изменения в степени тяжести стенокардии и стабильности диагностирования умеренной или тяжелой ишемии на протяжении года. Будут идентифицированы совпадения с изменениями стенокардии с течением времени. Ожидается, что отбор пациентов с умеренной или тяжелой ишемией, подтвержденной в головной лаборатории, снизит вероятность включения пациентов с ложноположительными результатами тестов.

21.2.2 Другие определенные цели

- Определить эффект, оказываемый классом лекарственных препаратов, выбранных лечащими врачами для стенокардии, и изменения в течении ишемии на протяжении одного года в этой когорте
- Оценить связь между изменением выраженности ишемии и изменением выраженности стенокардии в отобранных подгруппах (с учетом пола, возраста, наличия/степени тяжести атеросклероза)
- Оценить связь между степенью тяжести необструктивного атеросклероза и ишемии на исходном уровне

- Оценить связь между степенью тяжести необструктивного атеросклероза и стенокардии на исходном уровне
- Оценить связь между степенью тяжести ишемии и стенокардии на исходном уровне

Помимо этого, будет оценена связь между степенью тяжести ишемии и сердечно-сосудистыми событиями на протяжении одного года (смерть, ИМ, инсульт, госпитализация по поводу СС заболевания / визиты в ОСП).

21.3 Дизайн и процедуры исследования

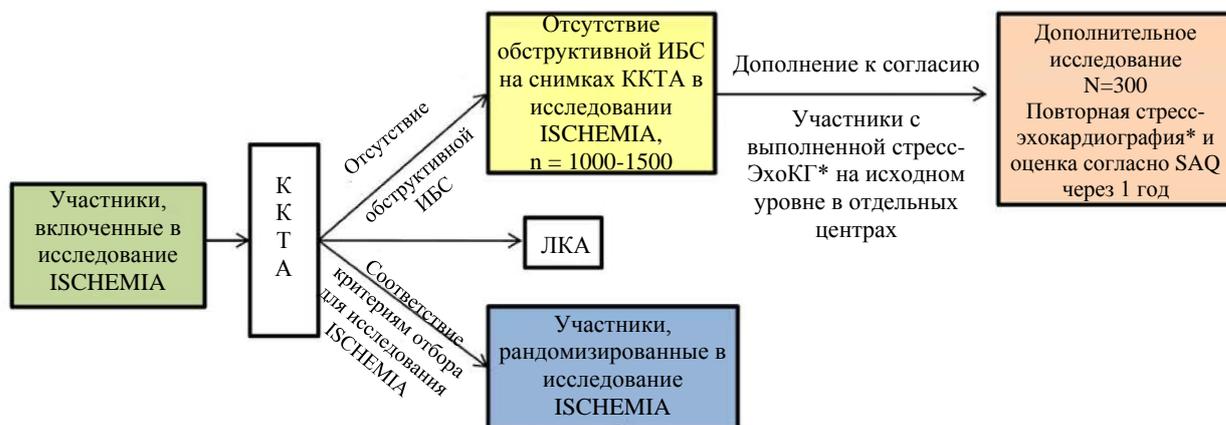
21.3.1 Исследуемая популяция и критерии отбора

Все критерии включения и исключения для основного исследования см. в разделе 4.3 протокола основного исследования ISCHEMIA. Участники, рассматриваемые для этого дополнительного исследования, должны соответствовать требованиям к статусу ишемии (стресс-ЭхоКГ*) и коронарной анатомии (ККТА) для включения в основное исследование ISCHEMIA и должны быть заинтересованы в участии в исследовании, что доказывается предоставленным согласием на основное исследование. Такой подход максимизирует набор участников в дополнительное исследование.

Только участники, включенные по результатам стресс-эхокардиографии в основное исследование ISCHEMIA в участвующих центрах и не рандомизированные ввиду отсутствия обструктивной ИБС на снимках ККТА, будут рассмотрены как кандидаты для дополнительного исследования CIAO-ISCHEMIA (см. [рисунок 3](#))*. У пациентов, включенных в дополнительное исследование CIAO-ISCHEMIA, также должны наблюдаться симптомы ишемии (боль в груди или другие потенциальные эквиваленты ишемии).

В общей сложности будет набрано 300 участников.

Рисунок 3. Блок-схема набора участников в дополнительное исследование CIAO-ISCHEMIA



* Исследование может быть расширено для включения визуализации движения стенки посредством сМРТ с нагрузкой на основании критериев отбора; подробнее см. в РПП.

21.3.2 Процесс получения информированного согласия

Пациентам, не прошедшим анатомический скрининг в исследовании ISCHEMIA из-за необструктивной ИБС, будет предложено участие в этом дополнительном исследовании. Этим пациентов знакомят с формой информированного согласия, в которой подробно описывается дополнительное исследование CIAO-ISCHEMIA и последствия участия в исследовании. Пациенты, желающие участвовать в дополнительном исследовании, подпишут форму информированного согласия.

21.3.3 План проведения исследования

Через один год будет выполнена повторная визуализация движения стенки под нагрузкой. Симптомы будут оценены с использованием SAQ через 6 месяцев и 1 год. На рутинной основе пациенты будут получать лечение по поводу их заболевания согласно стандартам лечения и в соответствии с местной практикой. В этом дополнительном исследовании не будет использоваться определенная медикаментозная терапия. Будет осуществляться сбор и мониторинг явлений, включая госпитализацию по поводу стенокардии, госпитализацию по поводу сердечной недостаточности, смерть, ИМ, инсульт / транзиторную ишемическую атаку (ТИА).

21.3.4 График оценок в рамках исследования

Данные, собранные на этапе скрининга в основное исследование ISCHEMIA, будут использованы в дополнительном исследовании CIAO-ISCHEMIA. Эти данные включают общий анамнез и анамнез сердечно-сосудистого заболевания, собранный для оценки соответствия критериям отбора в основное исследование ISCHEMIA. Также в дополнительном исследовании CIAO-ISCHEMIA будут использованы результаты визуализации с нагрузкой, полученные для оценки соответствия критериям отбора в основное исследование ISCHEMIA и переданные в головную лабораторию по стресс-тестам.

Исходный визит

- Пациенты, не рандомизированные в основном исследовании ISCHEMIA, будут оценены как потенциальные кандидаты для дополнительного исследования CIAO-ISCHEMIA.
- Общий анамнез и анамнез сердечно-сосудистого заболевания будут изучены на предмет соответствия критериям отбора, описанным ниже.
- Пациенты, желающие участвовать в этом дополнительном исследовании, предоставят информированное согласие.
- Если на момент исключения из основного исследования ISCHEMIA головной лабораторией по стресс-тестам не выполнялась интерпретация результатов, она будет выполнена на этом этапе.
- Будет выполнена оценка коронарных необструктивных бляшек на основании интерпретации снимков ККТА головной лабораторией ККТА для основного исследования ISCHEMIA.
- Физикальное обследование.
- Будут изучены и задокументированы сопутствующие лекарственные препараты, включая бета-блокаторы, блокаторы кальциевых каналов, нитраты длительного действия, ранолазин, ивабрадин / другие противостенокардитические статины, другие гиполипидемические средства, аспирин, другие антитромбоцитарные препараты.
- Оценка симптомов, включая классификацию SAQ и CCS.
- Оценка и подтверждение явлений, включая: смерть, инфаркт миокарда, нестабильную стенокардию, инсульт, госпитализации по поводу сердечно-сосудистого заболевания, катетеризацию сердца и процедуры коронарной реваскуляризации (ЧКВ или АКШ).

Визит 2 (6 месяцев последующего наблюдения)

- Будут изучены и задокументированы сопутствующие лекарственные препараты, включая бета-блокаторы, блокаторы кальциевых каналов, нитраты длительного действия, ранолазин, ивабрадин / другие противостенокардитические статины, другие гиполипидемические средства, аспирин, другие антитромбоцитарные препараты.
- Оценка симптомов, включая классификацию SAQ и CCS.
- Оценка и подтверждение явлений, включая: смерть, инфаркт миокарда, нестабильную стенокардию, инсульт, госпитализации по поводу сердечно-сосудистого заболевания, катетеризацию сердца и процедуры коронарной реваскуляризации (ЧКВ или АКШ).

Завершение исследования (1 год последующего наблюдения)

- Повторная стресс-эхокардиография (или сМРТ, если исследование было расширено для включения сМРТ; см. РПП).

- Передача результатов повторной визуализации с нагрузкой и их интерпретация в головной лаборатории по стресс-тестам.
- Общий анамнез и анамнез сердечно-сосудистого заболевания.
- Физикальное обследование.
- Будут изучены и задокументированы сопутствующие лекарственные препараты, включая бета-блокаторы, блокаторы кальциевых каналов, нитраты длительного действия, ранолазин, ивабрадин / другие противостенокардитические статины, другие гиполипидемические средства, аспирин, другие антитромбоцитарные препараты.
- Оценка симптомов, включая классификацию SAQ и CCS.
- Оценка и подтверждение явлений, включая: смерть, инфаркт миокарда, нестабильную стенокардию, инсульт, госпитализации по поводу сердечно-сосудистого заболевания, катетеризацию сердца и процедуры коронарной реваскуляризации (ЧКВ или АКШ).

Таблица 4. График оценок в дополнительном исследовании CIAO-ISCHEMIA

	Основное исследование	Исходный визит в дополнительном исследовании	6 месяцев последующего наблюдения ³	1 год последующего наблюдения
Согласие на основное исследование	X			
Согласие на дополнительное исследование	X	X ¹		
Оценка по критериям включения / исключения	X	X		
Стресс-эхокардиография ²				
Получение	X			X
Передача в головную лабораторию	X			X
Интерпретация головной лабораторией	X	X		X
Коронарная КТА, показавшая отсутствие обструктивной ИБС (интерпретация головной лабораторией)	X			
Оценка коронарных необструктивных бляшек на основании интерпретации головной лабораторией		X		
Анамнез и физикальное обследование		X		X
Сопутствующие лекарственные препараты		X	X	X
Оценка симптомов (включая классификацию SAQ и CCS)		X	X	X
Подтверждение явлений		X	X	X

¹ Если не было получено параллельно согласию на основное исследование.

² Или сМРТ с нагрузкой, если допускается РПП.

³ Осуществляется лично или по телефону с учетом предпочтений участника.

Инструкции по выполнению визуализации с нагрузкой через 1 год см. в РПП. Данные будут собраны посредством InForm с использованием того же номера, который был присвоен участнику на момент отбора в основное исследование.

21.4 Статистические аспекты

21.4.1 Анализ первичной определенной цели

Первичный анализ

Первичной целью этого исследования является изучение связи между изменением степени тяжести стенокардии, измеренной с помощью SAQ (непрерывная шкала), и изменением степени тяжести ишемии, определенной по результатам визуализации движения стенки под нагрузкой и количественно измеренной по числу ишемических сегментов (ЧИС; порядковая категориальная шкала), от исходного уровня на протяжении одного года. Предполагается, что изменения в течении ишемии и стенокардии будут коррелировать, поскольку у этих пациентов стенокардия, согласно гипотезе, обусловлена ишемией. Напротив, если ишемия разрешается при сохранении симптомов (включая симптомы, которые могут рассматриваться как рефрактерные к медикаментозной терапии), мы можем сделать вывод, что симптомы не обусловлены ишемией. Если симптомы разрешаются при сохранении ишемии, в таком случае наблюдается частичный ответ или же симптомы не были обусловлены ишемией. Из-за критериев отбора ЧИС на исходном уровне составит ≥ 3 у всех участников. Для первичного анализа ишемия через один год будет классифицироваться как улучшение (разница между ЧИС на исходном уровне и ЧИС через 1 год > 1) или без улучшений (разница между ЧИС на исходном уровне и ЧИС через 1 год ≤ 1) для всех участников, по которым имеются парные данные. Это предельное значение в 2 сегмента на фоне разрешения индуцируемой тяжелой гипокинезии или акинезии было выбрано для минимизации потенциальных эффектов вариабельности результатов у одного исследователя / разных исследователей.

Вторичные анализы

Вторичные анализы будут выполнены с использованием изменений в течении ишемии (разница между ЧИС через 1 год и ЧИС на исходном уровне) в качестве порядковой категориальной переменной. Будет изучена связь между изменениями в течении ишемии и стенокардии на основании однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA)⁷, регрессионного анализа (например, модель пропорциональных шансов) и/или логистической регрессии для расчета вероятности, как минимум, умеренного улучшения стенокардии по всем категориям улучшения ишемии. Анализ чувствительности будет использован для оценки достоверности результатов исследования. Будут рассмотрены оптимистичный и пессимистичный сценарии для учета отсутствующих значений ЧИС и SAQ, в результате чего мы получим диапазон значений для оценки связи. При согласующемся диапазоне значений результаты исследования будут рассматриваться как надежные и не искаженные ввиду отсутствующих данных. ККЦ будет сотрудничать с центрами, чтобы минимизировать потери контакта для последующего наблюдения. Ожидается, что уровень смертности через 1 год будет очень низким (например, 0-2 участника). Будет выполнен анализ прогностических факторов смерти и потери контакта для последующего наблюдения.

Размер выборки и мощность

Расчеты размера выборки основаны на первичном анализе с учетом вероятности того, что степень тяжести ишемии на исходном уровне не будет нормально распределена согласно критериям отбора (как минимум, 3 сегмента, пораженные ишемией), а также с учетом предварительных данных исследования, показывающих, что у ~40% участников, вероятнее всего, наблюдается умеренная (в отличие от тяжелой) ишемия по результатам визуализации с нагрузкой на исходном уровне. Участники будут классифицированы на основании улучшений в течении ишемии через 1 год или отсутствии таких улучшений, как обсуждалось ранее. С учетом рассчитанного значения выбывания или уровня смертности в 10%, при использовании двустороннего критерия Манна-Уитни, равных групп и прогнозируемого стандартного отклонения для изменения балла по шкале SAQ на уровне 21 (на основании опубликованных источников), размер выборки в 300 участников обеспечит 80% мощность для выявления разницы в балле по шкале SAQ в 7,3 между пациентами с улучшениями ишемии и без улучшений на протяжении одного года, при уровне значимости в 0,05. Эта величина разницы меньше обозначенной ранее статистически значимой величины эффекта в 8-10 для показателя физических ограничений согласно SAQ и 10-20 для показателя частоты стенокардии. В таких же условиях исследование обладает 90% мощностью для выявления разницы в показателе SAQ в 8,4 между пациентами с улучшениями ишемии и без улучшений через один год при размере выборки в 300 участников и 80% мощностью для выявления разницы в 8,5 при размере выборки в 220 участников.

Дополнительный анализ

Для оценки стабильности ишемии на протяжении года мы рассчитаем долю пациентов, у которых ишемия разрешилась (ЧИС через один год = 0), улучшилась (разница между ЧИС на исходном уровне и ЧИС через 1 год >1) или осталась без улучшений (разница между ЧИС на исходном уровне и ЧИС через 1 год ≤1). Результаты будут выражены в виде процентов и представлены с 95% доверительными интервалами биномиального распределения.

Для оценки степени тяжести стенокардии на исходном уровне и через один год, описательная статистика на исходном уровне и через 1 год будет представлена с использованием соответствующих показателей центра (среднее значение или медиана) и вариабельности (стандартное отклонение или интерквартильный размах) в целом и со стратификацией по полу. Изменения в стенокардии будут изучены с помощью парного t-критерия или непараметрического альтернативного критерия (критерий знаковых рангов Уилкоксона¹⁰), в зависимости от нормального распределения показателей степени тяжести стенокардии. Изменения в степени тяжести стенокардии по категориальной шкале будут изучены с использованием критериев хи-квадрат и точных критериев для пропорций (например, биномиальный или точный критерий Фишера)¹¹.

21.4.2 Анализ других определенных целей

Влияние классов лекарственных препаратов на стенокардию и изменения в течении ишемии

Сводная статистика будет использована для представления данных о частоте использования лекарственных препаратов по классам лекарственных препаратов и/или по изменениям в стенокардии и ишемии. Лекарственные препараты будут классифицированы как противостенокардитические (бета-блокаторы, блокаторы кальциевых каналов, нитраты длительного действия, ранолазин, ивабрадин, другие противостенокардитические препараты) или противоатеросклеротические (аспирин или статин). Для оценки влияния лекарственных препаратов сперва мы изучим связь между изменениями в стенокардии и ишемии по подгруппам пациентов, определенным на основании информации об использовании какого-либо лекарственного препарата указанных классов (противостенокардитические или противоатеросклеротические), сообщенной пациентом в рамках последующего наблюдения. Предпочтение будет отдаваться лекарственным препаратам, принимаемым в период последующего наблюдения, а не препаратам, используемым на исходном уровне, поскольку результаты предыдущих исследований показали, что врачи зачастую прекращают медикаментозное лечение, узнав об отсутствии обструктивной ИБС^{4, 12}. Предполагается, что противостенокардитические, но не противоатеросклеротические, препараты приведут к меньшей выраженности стенокардии и ишемии. После этого мы изучим, действительно ли классы лекарственных препаратов влияют на связь между изменениями в стенокардии и ишемии по результатам ANOVA¹⁰. В этом анализе изменение в течение стенокардии является переменной отклика. Будут выполнены дополнительные анализы для оценки основных, дополнительных и взаимодействующих эффектов лекарственных препаратов на изменения в ишемии. При изучении этих эффектов для обеспечения большей мощности основное внимание в анализе будет уделено одному наиболее часто используемому препарату. Будут учтены многопараметрические поправки на клинически важные переменные (например, возраст, пол, характеристики первоначальных тестов).

Связь между изменениями в стенокардии и ишемии по подгруппам

Эта связь будет изучена по подгруппам участников, классифицированных по полу, возрасту, наличию или отсутствию атеросклероза на снимках ККТА, выполненной в рамках основного исследования, и характеристикам первоначальных стресс-тестов (например, использование физических нагрузок или добутамина во время стресс-тестов). Это позволит по-новому взглянуть на причины, лежащие в основе связи между изменениями в стенокардии и ишемии (при ее наличии), или поможет идентифицировать подгруппу, в которой изменения в стенокардии и

ишемии будут коррелировать, даже если первичный анализ не выявит существенной зависимости между этими двумя переменными.

Исходная связь между степенью тяжести необструктивного атеросклероза и степенью тяжести ишемии

Степень тяжести необструктивного атеросклероза в каждом сосуде определяется по категориальной шкале с тремя уровнями на основании результатов интерпретации снимков ККТА в головной лаборатории согласно руководствам (например, 0 стеноз, 1-24% стеноз, 25-49% стеноз). По этой информации будет рассчитан совокупный балл, отражающий степень тяжести необструктивного атеросклероза по всему коронарному дереву, в соответствии с методами, описанными в работе Lin et al.¹³: каждому из 16 коронарных сегментов присвоят балл 0 при отсутствии атеросклероза или 1 при 1-49% стенозе в сегменте. Сумма баллов, присвоенных сегментам, будет представлять собой общий показатель атеросклероза, который может варьироваться от 0 до 16. Несмотря на то, что чувствительность ККТА для «обширной» бляшки по сравнению с необширной бляшкой ниже в дистальных сегментах, ККТА обладает высокой способностью к различению между отсутствием бляшки и наличием необструктивной бляшки, ~97%¹⁴.

Описательный анализ будет использован для уточнения локализации ишемии и степени тяжести необструктивного атеросклероза на исходном уровне. Для этого описательного анализа степень тяжести атеросклероза будет представлена по сосудам (с использованием указанных выше категорий) на основании общего показателя атеросклероза. Связь между степенью тяжести атеросклероза и степенью тяжести ишемии будет изучена с использованием критериев для пропорций, таких как критерии хи-квадрат и точные критерии¹¹. Помимо этого, связь между общим показателем атеросклероза и степенью тяжести ишемии будет изучена с использованием ANOVA и мультиномиальной логистической модели, модели пропорциональных шансов или кумулятивной логит-модели. В качестве альтернативы, мультиномиальная логистическая модель может устранить эффект общего показателя атеросклероза на степень тяжести ишемии. Аналогичным образом, критерии для пропорций будут использованы для оценки того, действительно ли ишемические сегменты по результатам визуализации с нагрузкой соответствуют артерии с наибольшим стенозом (например, проверка при пропорции соответствий, значительно отличающейся от нуля).

Для этого анализа мы не будем пытаться сопоставить локализацию ишемии с локализацией необструктивного атеросклероза. Хотя такой анализ был бы интересен, однако его выполнение сопряжено с трудностями. На простом примере с ишемией задней стенки и атеросклерозом передней нисходящей ветви левой артерии (LAD) становится понятно, что локализация атеросклероза и ишемии совпадают. Однако ишемия может быть выявлена в различных коронарных сегментах, атеросклероз также зачастую наблюдается в различных сосудах. Мы рассмотрели возможность сопоставления локализации на основании наиболее тяжелого необструктивного стеноза, однако весьма вероятно, что различные сосуды будут классифицированы как имеющие 25-49% стеноз у некоторых пациентов с ишемическим поражением только одного коронарного сегмента; в таком случае будет непонятно, соответствует ли локализация ишемии сосуду с наиболее выраженным атеросклерозом. На основании этих и других перестановок мы решили не анализировать эту связь в этих условиях.

Связь между степенью тяжести необструктивного атеросклероза и степенью тяжести стенокардии на исходном уровне

Связь между степенью тяжести необструктивного атеросклероза по непрерывной шкале (общий показатель) и степенью тяжести стенокардии на исходном уровне (балл по шкале SAQ) будет изучена с использованием моделей линейной регрессии. Будут учтены непараметрические альтернативы и соответствующие трансформации. Затем будет использована модель многофакторной линейной регрессии для оценки связи между локализацией и степенью тяжести необструктивного атеросклероза и степенью тяжести стенокардии (переменная отклика). Также будут учтены многопараметрические поправки на клинически важные переменные.

Связь между степенью тяжести ишемии и степенью тяжести стенокардии на исходном уровне

Этот анализ будет выполняться согласно процедурам, описанным выше.

21.4.3 Анализ явлений

Мы изучим связь между степенью тяжести стенокардии, ишемии и атеросклероза и сердечно-сосудистыми событиями на протяжении 1 года. Этот анализ будет основан на комбинированном исходе: смерть, ИМ, инсульт, госпитализации по поводу СС заболевания / визиты в ОСП. Прогнозируемая частота комбинированного показателя составит 10% на протяжении одного года. Явления будут подтверждены центрами согласно определениям, изложенным в руководстве по проведению процедур. Ожидается, что госпитализации по поводу СС заболевания и визиты в ОСП будут наиболее частыми явлениями. Несмотря на любое независимое подтверждение, если пациенты поступают в больницы с болью в груди / симптомами ишемии, это важный исход для системы здравоохранения. Краткое описание прогностических факторов смертности: в зависимости от числа явлений, мы рассмотрим возможность анализа связи с другими компонентами этого комбинированного исхода (например, смерть). Описательный анализ будет использован для представления исходной степени тяжести стенокардии, ишемии и атеросклероза по подгруппам, определенным на основании частоты возникновения сердечно-сосудистых событий на протяжении года. Соответствующие критерии для средних значений (t-критерий для двух независимых выборок или критерий Уилкоксона) и пропорций (хи-квадрат и точный критерий Фишера) будут использованы для анализа различий. Модели однофакторной логистической регрессии будут использованы для изучения основных эффектов степени тяжести стенокардии, ишемии и атеросклероза на частоту возникновения комбинированного сердечно-сосудистого события. Дополнительные и взаимодействующие эффекты этих факторов будут изучены на основании модели многофакторной логистической регрессии. Некоторые ковариаты, такие как боль в груди, будут включены в модель в качестве зависимых от времени ковариат. Также будут учтены поправки на клинически важные переменные.

Мощность для анализа явлений

С учетом двух групп пациентов (на основании степени тяжести ишемии) и при расчете, что частота явлений в одной группе составляет 10%, по 150 участников в каждой группе, двусторонний независимый критерий Фишера для двух выборок будет иметь 62% мощность для выявления абсолютного увеличения в частоте комбинированного события на 10% у пациентов с более тяжелой ишемией, при уровне значимости в 0,05¹⁵. Из-за низкой мощности эти анализы рассматриваются как разведочные и генерирующие гипотезу. Прецизионность для частоты явлений рассчитывается следующим образом: прогнозируемый 95% ДИ для прогнозируемой частоты явлений в 10% при участии 300 пациентов составит 0,068, 0,140.

21.4.4 Описательный анализ

Характеристики участников исследования будут обобщены в целом и в рамках важных подгрупп (например, по полу). Различия между подгруппами будут оценены с использованием t-критериев / критериев Фишера для непрерывных переменных (например, возраст) и критериев хи-квадрат для категориальных переменных¹¹. Частота отсутствующих данных будет обобщена для исходной информации и данных последующего наблюдения. Отсутствующие данные будут изучены на основании предположения о наличии связи между исходными характеристиками и показателем 0-1, который определяет, наблюдается ли измерение. Вероятно, анализ поможет идентифицировать риски, могущие привести к отсутствию измерений. Эти анализы будут основаны на модели логистической регрессии. Исходные характеристики будут обобщены как проценты для категориальных переменных и соответствующие показатели центра (среднее значение или медиана) и вариабельности (стандартное отклонение, 25 и 75 перцентили [интерквартильный размах]) для непрерывных переменных. Во всех предложенных анализах будут проверены предположения, при невыполнении этих предположений будут использованы непараметрические

подходы. Множественные сравнения будут выполняться путем предварительного определения единичной первичной конечной точки для каждой цели, тогда как другим сравнениям будет присвоен второстепенный статус.

21.5 План мониторинга данных и безопасности

21.5.1 Комитет по мониторингу данных и безопасности участников исследования

Комитет по мониторингу данных и безопасности участников исследования (КМДБ) будет назначен NHLBI для осуществления мониторинга за безопасностью участников и слежения за проведением исследования. НИИ и КМДБ будут незамедлительно уведомлены о любых серьезных, связанных с исследованием или непредвиденных явлениях.

21.5.2 Риски и польза

Риски

Все процедуры и тесты, выполняемые в рамках этого дополнительного исследования, широко используются в клинической практике и обладают хорошо описанными профилями безопасности. Более того, все процедуры, выполняемые в этом исследовании, зачастую проводятся в популяции пациентов, отобранных для исследования. Основным потенциальным риском в этом исследовании относится к визуализации с нагрузкой. Каждый участник уже благополучно прошел стресс-тест для оценки движения стенки на исходном этапе перед включением в основное исследование. Местные исследователи оценят безопасность визуализации с нагрузкой для участников перед назначением процедуры. Очень редким, но серьезным риском являются инфаркт миокарда и смерть, которые наблюдаются менее чем в 1 из 10 000 процедур. Другие побочные эффекты во время процедуры включают боль в груди, нерегулярное сердцебиение, головокружение и тошноту. Согласно клинической практике, врач и/или кардиологическая медсестра будут наблюдать за выполнением стресс-теста в центрах, включая мониторинг гемодинамики и симптомов во время процедуры.

Меры по снижению риска:

Процедуры исследования предусматривают управление и минимизацию рисков посредством тщательного отбора пациентов, участвующих в исследовании. На различных этапах исследования за участниками будет осуществляться строгий мониторинг для оценки их состояния здоровья. Помимо этого, независимый КМДБ будет следить за безопасностью участников в ходе исследования (см. [раздел 13.1](#) протокола основного исследования ISCHEMIA). Этот протокол не предусматривает воздействие облучения.

Польза

Результаты дополнительного исследования CIAO-ISCHEMIA должны предоставить обоснованные доказательства в поддержку выбранной стратегии лечения у пациентов с симптомами и/или ишемией при отсутствии обструктивной ИБС.

Результаты визуализации с нагрузкой, выполненной через год, будут доступны специалистам клинической практики и могут оказаться полезны для классификации риска при оценке будущих явлений¹⁶.

Мониторинг нежелательных явлений

Связанные с исследованием серьезные нежелательные явления (СНЯ) будут регистрироваться в ЭИРК, включенной в общую базу данных исследования InForm™, и, в конечном итоге, будут рассмотрены КМДБ. КМДБ будет сообщать обо всех серьезных и непредвиденных нежелательных явлениях или других незапланированных проблемах, которые представляют риск для участников

исследования или персонала любого центра, а также о том, связаны ли они с вмешательствами в рамках исследования или протоколами оценки.

21.6 Обращение с данными и хранение документации

21.6.1 Сбор, управление и безопасность данных

В дополнительном исследовании CIAO-ISCHEMIA будут применяться те же принципы обращения с данными, что и в основном исследовании ISCHEMIA (подробнее см. [раздел 12](#) протокола основного исследования ISCHEMIA). В этом дополнительном исследовании будет использована та же система EDC на основе веб-технологий (InForm), что и в основном исследовании ISCHEMIA.

Также в базу данных дополнительного исследования CIAO-ISCHEMIA будет внесен уникальный идентификационный номер пациента, присвоенный посредством интерактивной системы голосовой связи (см. [раздел 5.3](#) протокола основного исследования ISCHEMIA) на этапе включения в основное исследование ISCHEMIA, что позволит снизить риск ошибки и облегчит использование информации из базы данных основного исследований ISCHEMIA для меньшей эксплуатационной нагрузки.

В рамках исследования CIAO-ISCHEMIA в ЭИРК будут внесены следующие данные: анамнез, симптомы, результаты физикального обследования, визуализации с нагрузкой, жизненно важные показатели и результаты клинически упорядоченных лабораторных анализов. Инструкции касательно сбора этих данных будут схожи с таковыми для основного исследования ISCHEMIA; все компоненты данных, подлежащих сбору, также будут получены в рамках основного исследования ISCHEMIA.

Результаты визуализации будут загружены центрами посредством доступного на рынке безопасного сервера с выходом в интернет, использующего программное обеспечение, которое позволяет деидентифицировать верхние колонтитулы DICOM в целях исследования и присвоить уникальный идентификационный код. С помощью этого сервера снимки будут переданы для интерпретации в головную лабораторию по визуализации с нагрузкой, как это происходит в основном исследовании ISCHEMIA. Визиты последующего наблюдения будут осуществляться лично или по телефону для оценки статуса симптомов, любых повторных госпитализаций или визитов в ОСП. Попытки сбора данных последующего наблюдения будут предприняты в отношении всех пациентов, за исключением участников, специально отозвавших свое согласие на получение такой информации.

Выписки из медицинских карт будут получены и извлечены сотрудниками центра для заполнения соответствующей формы «Отчет по госпитализациям» (ЭИРК).

21.7 Этические аспекты

Дополнительное исследование CIAO-ISCHEMIA будет проводиться в соответствии с теми же этическими и регуляторными требованиями, что и основное исследование ISCHEMIA (см. [раздел 14](#) протокола основного исследования ISCHEMIA).

21.8 Список литературы

1. Olson MB, Kelsey SF, Matthews K, et al. Symptoms, myocardial ischaemia and quality of life in women. *European Heart Journal*. August 1, 2003 2003;24(16):1506-1514.
2. Merz CNB, Olson MB, McClure C, et al. A randomized controlled trial of low-dose hormone therapy on myocardial ischemia in postmenopausal women with no obstructive coronary artery disease: Results from the National Institutes of Health/National Heart, Lung, and Blood Institute-sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE). *American Heart Journal*. 2010; 159(6):987.e981-987.e987.

3. Mehta PK, Goykhman P, Thomson LEJ, et al. Ranolazine Improves Angina in Women With Evidence of Myocardial Ischemia But No Obstructive Coronary Artery Disease. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2011; 4(5):514-522.
4. Johnston N, Schenck-Gustafsson K, Lagerqvist B. Are we using cardiovascular medications and coronary angiography appropriately in men and women with chest pain? *European Heart Journal*. February 10, 2011 2011.
5. Members C, Braunwald E, Antman EM, et al. ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina and Non-ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: Executive Summary and Recommendations. *Circulation*. September 5, 2000 2000;102(10):1193-1209.
6. Fox K, Garcia MAA, Ardissino D, et al. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary. *European Heart Journal*. June 1, 2006 2006; 27(11):1341-1381.
7. Freedman DA. *Statistical Models: Theory and Practice*. 1st ed: Cambridge University Press; 2005.
8. Weintraub W, Spertus J, Kolm P, et al. Effect of PCI on quality of life in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2008; 359(7):677-687.
9. Spertus J, Winder J, Dewhurst T, et al. Development and evaluation of the Seattle Angina Questionnaire: a new functional status measure for coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 1995; 25(2):333-341.
10. Higgins JJ. *Introduction to Modern Nonparametric statistics*. Cengage Learning 2003.
11. Agresti A. *An introduction to categorical data analysis*. 2nd ed: Wiley-Interscience; 2007.
12. Bairey Merz CN. 2012.
13. Lin FY, Shaw LJ, Dunning AM, et al. Mortality Risk in Symptomatic Patients With Nonobstructive Coronary Artery Disease: A Prospective 2-Center Study of 2,583 Patients Undergoing 64-Detector Row Coronary Computed Tomographic Angiography. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011; 58(5):510-519.
14. Leber AW, Knez A, von Ziegler F, et al. Quantification of Obstructive and Nonobstructive Coronary Lesions by 64-Slice Computed Tomography: A Comparative Study With Quantitative Coronary Angiography and Intravascular Ultrasound. *Journal of the American College of Cardiology*. 2005; 46(1):147-154.
15. Hintze J. *PASS*. 11 ed: NCSS.
16. Sicari R, Palinkas A, Pasanisi EG, Venneri L, Picano E. Long-term survival of patients with chest pain syndrome and angiographically normal or near-normal coronary arteries: the additional prognostic value of dipyridamole echocardiography test (DET). *European Heart Journal*. October 2005 2005; 26(20):2136-2141.