

ISCHEMIA โครงการวิจัย

International **S**tudy of **C**omparative **H**ealth **E**ffectiveness with **M**edical and **I**nvasive **A**pproaches

ผู้สนับสนุนการวิจัย: สถาบันหัวใจ ปอด และโลหิตแห่งชาติ (NHLBI)

ประธานโครงการวิจัย Judith S. Hochman, MD

ประธานร่วมของโครงการวิจัย David J. Maron, MD

ผู้วิจัยหลักของการศึกษาแยกย่อย
ISCHEMIA CKD Sripal Bangalore, MD

ศูนย์ประสานงานด้านคลินิก ศูนย์วิจัยทางคลินิกด้านหัวใจและหลอดเลือด
New York University School of Medicine

ศูนย์ประสานงานด้านสถิติและข้อมูล Duke Clinical Research Institute

วันที่อนุมัติโครงการวิจัย: 6 มกราคม 2014

หมายเหตุ: เวอร์ชันนี้ประกอบด้วยภาคผนวกที่มี CIAO-ISCHEMIA ซึ่งเป็นการศึกษาแยกย่อยที่ไม่บังคับ
สำหรับศูนย์วิจัยประมาณ 75 แห่งที่ได้รับเลือก

เวอร์ชันของโครงการวิจัยและการติดตามการแก้ไข

หมายเลขเวอร์ชัน/การแก้ไข	วันที่อนุมัติ
1.0	18 มกราคม 2012
2.0	6 มกราคม 2014

หน้าสำหรับลงนามของโครงการวิจัย

การลงนามข้างล่างนี้จะถือว่าการอนุมัติโครงการวิจัยฉบับนี้และเอกสารแนบ และเป็นการรับประกัน
ใดๆ ที่จำเป็นว่าการดำเนินการศึกษานี้จะเป็นไปตามข้อกำหนดต่างๆ ของโครงการวิจัย ซึ่งรวมถึง
คำประกาศทั้งหมดที่เกี่ยวกับการรักษาความลับ และเป็นไปตามระเบียบข้อบังคับและกฎหมายในท้องถิ่น
ตลอดจนระเบียบข้อบังคับที่เกี่ยวข้องและแนวทางปฏิบัติของ ICH

วันที่อนุมัติ: 6 มกราคม 2014

ลายมือชื่อของผู้วิจัยหลัก

วันที่

ชื่อตัวบรรจบของผู้วิจัยหลัก

ชื่อศูนย์วิจัย

ที่ตั้งของศูนย์วิจัย (เมือง, ประเทศ)

สรุปการวิจัยทางคลินิก

ชื่อการวิจัย	International Study of Comparative Health Effectiveness with Medical and Invasive Approaches
วัตถุประสงค์ของการวิจัย	วัตถุประสงค์หลัก คือเพื่อยืนยันว่ากลยุทธ์การรักษาแบบรุกราน ตั้งแต่เริ่มมีอาการ (initial invasive; INV) โดยการตรวจสวนหัวใจ (cardiac catheterization) และการเปิดหลอดเลือดหัวใจอย่างเต็มที่ (optimal revascularization) นอกเหนือไปจากการรักษาด้วยยาอย่างเต็มที่ (optimal medical therapy; OMT) ในผู้ป่วยที่เป็นโรคหลอดเลือดหัวใจขาดเลือดชนิดคงที่ (SIHD) และมีภาวะหัวใจขาดเลือดระดับปานกลางเป็นอย่างน้อยจากการทดสอบภาวะหัวใจขาดเลือด ถ้าสามารถทำได้ จะสามารถลดอุบัติการณ์ของการเสียชีวิตเนื่องจากโรคหัวใจและหลอดเลือดหรือกล้ามเนื้อหัวใจตายที่ไม่ถึงแก่ชีวิตเมื่อเปรียบเทียบกับกลยุทธ์การรักษาแบบประคับประคอง (conservative strategy; CON) โดยการรักษาด้วยยาอย่างเต็มที่เพียงอย่างเดียวโดยส่งวนการตรวจสวนหัวใจและการเปิดหลอดเลือดไว้ในกรณี OMT ล้มเหลว วัตถุประสงค์รอง คือ เพื่อยืนยันว่ากลยุทธ์การรักษาแบบ INV มีประสิทธิภาพในการช่วยให้การควบคุมอาการปวดแสบหัวใจได้ดีกว่ากลยุทธ์การรักษาแบบ CON หรือไม่ ซึ่งจะทำให้การประเมินโดยใช้สเกลความถี่ของการเกิดอาการปวดแสบหัวใจ Seattle Angina Questionnaire (SAQ) และคุณภาพชีวิตที่จำเพาะต่อโรคซึ่งจะประเมินด้วยสเกลคุณภาพชีวิตของ SAQ วัตถุประสงค์รองอื่นๆ ได้แก่ การเปรียบเทียบอุบัติการณ์โดยรวมของการเสียชีวิตเนื่องจากโรคหัวใจและหลอดเลือด กล้ามเนื้อหัวใจตายที่ไม่ถึงแก่ชีวิต ภาวะหัวใจหยุดเต้นที่ได้รับการช่วยให้ฟื้นคืนชีพ หรือ การเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลเนื่องจากอาการปวดแสบหัวใจชนิดไม่คงที่หรือหัวใจล้มเหลว องค์ประกอบแต่ละองค์ประกอบของจุดยุตินี้ การเสียชีวิตจากทุกสาเหตุ สโตรค ตลอดจนการเปรียบเทียบการใช้ทรัพยากรด้านสุขภาพ ค่าใช้จ่าย และ ความคุ้มค่าระหว่างกลยุทธ์ที่สุ่มมาทั้งสองแบบ
รูปแบบการวิจัย	ISCHEMIA เป็นการศึกษาศรีษภาพเชิงเปรียบเทียบในระดับนานาชาติ จะมีกำรรับสมัครผู้เข้าร่วมการวิจัยหลังกการทดสอบภาวะหัวใจขาดเลือดที่มีข้อบ่งชี้ทางคลินิกและผู้เข้าร่วมการวิจัยจะได้รับการสุ่มในอัตราส่วน 1:1 เพื่อเข้ากลุ่มกลยุทธ์การรักษาแบบ INV หรือ CON
จำนวนผู้ร่วมโครงการ	ผู้เข้าร่วมโครงการประมาณ 8,000 คนจะได้รับการสุ่ม
สถานที่ทำการศึกษา	หลายประเทศ: ศูนย์วิจัยประมาณ 500 แห่งทั่วโลก
เกณฑ์การคัดเข้า	- มีภาวะหัวใจขาดเลือดระดับปานกลางเป็นอย่างน้อยจากการทดสอบภาวะหัวใจขาดเลือด (ดูคำจำกัดความในภาคผนวก A ของโครงการวิจัย) - ผู้เข้าร่วมโครงการจะต้องเต็มใจที่จะปฏิบัติตามขั้นตอนต่างๆ ในโครงการวิจัยใน

	ทุกๆ ด้าน ซึ่งรวมถึงการปฏิบัติตามกลยุทธ์การรักษา การรักษาด้วยยา และการเข้าพบแพทย์เพื่อติดตามผลตามที่กำหนดไว้ • ผู้เข้าร่วมโครงการจะต้องเต็มใจมอบความยินยอมเป็นลายลักษณ์อักษร • อายุ ≥ 21 ปี
เกณฑ์การคัดออก	• LVEF < 35% • มีประวัติการตีบของหลอดเลือดหัวใจด้านซ้ายที่ไม่ได้รับการป้องกัน $\geq 50\%$ ในการตรวจหลอดเลือดหัวใจด้วยเครื่องเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ (CCTA) หรือการตรวจสวนหัวใจที่ก่อนหน้านี้ (ถ้ามี) • พบ "no obstructive CAD" (มีการตีบ <50% ในเส้นเลือดหลักชั้นนอกทุกเส้น) ในการตรวจ CCTA ก่อนหน้านี้ หรือการตรวจสวนหัวใจก่อนหน้านี้ไม่เกิน 12 เดือน • ภาวะหัวใจของหลอดเลือดหัวใจไม่เหมาะสำหรับการรักษาด้วยวิธี PCI หรือ CABG • มีอาการปวดเค้นหัวใจในระดับที่ไม่สามารถยอมรับได้ ถึงแม้ว่าจะได้รับการรักษาด้วยยาอย่างเต็มที่แล้วก็ตาม • ผลการควบคุมอาการปวดเค้นหัวใจด้วยยาไม่เป็นที่น่าพอใจอย่างยิ่ง • มีประวัติไม่ให้ความร่วมมือในการรับประทานยา • มีกลุ่มอาการหลอดเลือดหัวใจเฉียบพลันภายใน 2 เดือนก่อนหน้านี้ • ได้รับการทำ PCI ภายใน 12 เดือนก่อนหน้านี้ • มีโรคหลอดเลือดสมองภายใน 6 เดือนก่อนหน้า หรือมีเลือดออกในกะโหลกศีรษะที่เกิดขึ้นเอง • มีประวัติของหัวใจห้องล่างเต้นเร็วผิดปกติ (ventricular tachycardia) ซึ่งต้องการการรักษาเพื่อให้อาการหัวใจห้องล่างเต้นเร็วผิดปกติหยุดลงหรือมีประวัติของหัวใจห้องล่างเต้นเร็วผิดปกติที่ต่อเนื่องแบบแสดงอาการ (symptomatic sustained ventricular tachycardia) ที่ไม่ได้เกิดจากสาเหตุชนิดผันกลับได้ที่เกิดขึ้นชั่วคราว • ภาวะหัวใจล้มเหลวคลาส III-IV ตามเกณฑ์ของ NYHA ตั้งแต่เริ่มต้นการศึกษา หรือเคยเข้ารับการรักษาด่วนในโรงพยาบาลเพื่อรักษาการกำเริบของภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรังภายใน 6 เดือนก่อนหน้านี้ • กล้ามเนื้อหัวใจโป่งพองหรือภาวะกล้ามเนื้อหัวใจหนาที่ไม่มีการขาดเลือด • โรคไตระยะสุดท้ายที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมหรือ มีอัตราการกรองของไตโดยประมาณ (eGFR) <30 มล./นาที (ไม่ถือเป็นเกณฑ์การคัดออกสำหรับการศึกษาแยกย่อย CKD, ดูการศึกษาแยกย่อย CKD, หัวข้อ 18) • โรคลิ้นหัวใจชนิดร้ายแรง หรือ โรคลิ้นหัวใจที่อาจต้องการการผ่าตัด หรือการ

	เปลี่ยนลิ้นหัวใจผ่านหลอดเลือด (percutaneous valve replacement) ระหว่างการศึกษา • แพ้สารทึบรังสีซึ่งการให้ยาป้องกันล่วงหน้าไม่สามารถป้องกันผลข้างเคียงได้อย่างเพียงพอ หรือเคยมีอาการแพ้อย่างรุนแรง (anaphylaxis) ต่อสารทึบรังสี • มีกำหนดการที่จะต้องผ่าตัดใหญ่ซึ่งจำเป็นต้องหยุดรับประทานยาต้านเกล็ดเลือดสองขนานชั่วคราว (ทั้งนี้ ผู้ป่วยอาจสามารถเข้าร่วมการศึกษาได้หลังการผ่าตัดดังกล่าว) • อายุคาดเฉลี่ยต่ำกว่าระยะเวลาของการศึกษาเนื่องจากโรคที่เป็นร่วมซึ่งไม่เกี่ยวข้องกับหัวใจและหลอดเลือด • การตั้งครรภ์ (ทราบว่าตั้งครรภ์; ต้องได้รับการยืนยันก่อนตรวจ CCTA และ/หรือการสแกน ถ้ามีโอกาสตั้งครรภ์) • ผู้ป่วยซึ่งแพทย์พิจารณาเห็นว่าจะมีการตีบของหลอดเลือดหัวใจหลักด้านซ้ายที่ไม่ได้รับการป้องกันที่ร้ายแรง (ผู้ป่วยซึ่งสามารถเข้ารับการตรวจ CCTA จะได้รับการประเมินหลอดเลือดหัวใจโคโรนารีหลักด้านซ้ายด้วยสายตาโดยห้องปฏิบัติการกลางสำหรับตรวจ CCTA) • เข้าร่วมในการศึกษาอื่นซึ่งมีการใช้ยาหรืออุปกรณ์รักษาโรคหัวใจที่ยังไม่ผ่านการรับรอง • ไม่สามารถปฏิบัติตามขั้นตอนต่างๆ ในโครงการวิจัยได้ • มีน้ำหนักตัวหรือขนาดตัวเกินขีดจำกัดสำหรับการตรวจ CCTA หรือการตรวจสวนหัวใจที่ศูนย์วิจัย • เพิ่งเริ่มมีอาการปวดแค้นหัวใจคลาส III ตามเกณฑ์ของสมาคมหัวใจและหลอดเลือดแห่งแคนาดา (Canadian Cardiovascular Society) หรืออาการปวดแค้นหัวใจใน คลาสใดๆ ที่มีการดำเนินโรคอย่างรวดเร็วหรือมีแบบแผนที่ทรุดลงอย่างรวดเร็ว • อาการปวดแค้นหัวใจคลาส IV ตามเกณฑ์ของสมาคมหัวใจและหลอดเลือดแห่งแคนาดา รวมถึงอาการปวดแค้นหัวใจขณะพักที่ไม่เกิดจากการกระตุ้น • มีความเสี่ยงสูงในการเกิดเลือดออกซึ่งอาจเป็นข้อห้ามในการใช้ยาต้านเกล็ดเลือดสองขนาน • ผู้ที่ได้รับการผ่าตัดเปลี่ยนหัวใจ • เคยทำ CABG, ยกเว้นการทำ CABG ที่ผ่านมานานกว่า 12 เดือน และมีกายวิภาคของหลอดเลือดหัวใจที่เหมาะสมสำหรับการทำ PCI หรือทำ CABG ซ้ำเพื่อเปิดหลอดเลือดที่ตีบตันในบริเวณขาดเลือดไปเลี้ยงอย่างสมบูรณ์ (ต้องมีการรับรองจาก CCC)
จุดยุติปฐมภูมิ	ระยะเวลาตั้งแต่เริ่มต้นไปจนถึงเกิดการเสียชีวิตเนื่องจากโรคหัวใจและหลอดเลือดหรือกล้ามเนื้อหัวใจตายที่ไม่ถึงแก่ชีวิต

จุดยุติทุติยภูมิ	• การควบคุมการปวดเค้นหัวใจตามสเกลความถี่ของการเกิดการปวดเค้นหัวใจของ SAQ • คุณภาพชีวิต-ที่จำเพาะต่อโรคตามแบบประเมินคุณภาพชีวิตของ SAQ • จำนวนการเสียชีวิตเนื่องจากโรคหัวใจและหลอดเลือด กล้ามเนื้อหัวใจตายที่ไม่ถึงแก่ชีวิต หรือโรคหลอดเลือดสมองรวมกัน • จำนวนการเสียชีวิตเนื่องจากโรคหัวใจและหลอดเลือด กล้ามเนื้อหัวใจตายที่ไม่ถึงแก่ชีวิต ภาวะหัวใจหยุดเต้นที่ได้รับการช่วยให้ฟื้นคืนชีพ หรือ การเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลเนื่องจากอาการปวดเค้นหัวใจชนิดไม่คงที่หรือหัวใจล้มเหลวรวมกัน • การเสียชีวิต-จากทุกสาเหตุ • การเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือด • กล้ามเนื้อหัวใจตายที่ไม่ถึงแก่ชีวิต • ภาวะหัวใจหยุดเต้นที่ได้รับการช่วยให้ฟื้นคืนชีพ • การเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลสำหรับอาการปวดเค้นหน้าอกชนิดไม่คงที่ • การเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลเนื่องจากหัวใจล้มเหลว • โรคหลอดเลือดสมอง • จำนวนการเสียชีวิตเนื่องจากโรคหัวใจและหลอดเลือด กล้ามเนื้อหัวใจตายที่ไม่ถึงแก่ชีวิต ภาวะหัวใจหยุดเต้นที่ได้รับการช่วยให้ฟื้นคืนชีพ หรือ การเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลเนื่องจากอาการปวดเค้นหัวใจชนิดไม่คงที่หรือหัวใจล้มเหลวรวมกัน • การใช้ทรัพยากรด้านสุขภาพ ค่าใช้จ่าย และความคุ้มค่า
กำหนดการประเมิน	การตรวจคัดกรองคุณสมบัติเบื้องต้น, การเข้าพบแพทย์เพื่อรับการตรวจ CCTA, การสแกน, 1.5 เดือน, 3 เดือน, 6 เดือน, 12 เดือน, และทุกๆ 6 เดือนหลังจากนั้น
ระยะเวลาในการศึกษา	การรับสมัครผู้เข้าร่วมการศึกษาจะใช้เวลาประมาณ 4 ปี โดยคาดว่าจะมีการติดตามผลอย่างน้อย 18-24 เดือน และการติดตามโดยเฉลี่ยประมาณ 4 ปี
คณะกรรมการวินิจฉัยเหตุการณ์ทางคลินิก	เหตุการณ์ต่อไปนี้ จะถูกตัดสินโดยคณะกรรมการวินิจฉัยเหตุการณ์ทางคลินิกแบบปกปิด: การเสียชีวิต กล้ามเนื้อหัวใจตาย ภาวะหัวใจหยุดเต้นที่ได้รับการช่วยให้ฟื้นคืนชีพ การเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลเนื่องจากอาการปวดเค้นหัวใจชนิดไม่คงที่ การเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลเนื่องจากหัวใจล้มเหลว และ โรคหลอดเลือดสมอง
คณะกรรมการตรวจสอบข้อมูลและความปลอดภัย	คณะกรรมการตรวจสอบข้อมูลและความปลอดภัยอิสระจะแนะนำ NHLBI และหัวหน้าโครงการวิจัยเกี่ยวกับความปลอดภัยและความก้าวหน้าโดยรวมของการศึกษา

การพิจารณาทางสถิติ	คาดว่าขนาดตัวอย่างของผู้เข้าร่วมโครงการที่ได้รับการสุ่มอยู่ที่ประมาณ 8,000 คน เพื่อให้ได้กำลังสูงกว่า 90% ในการวัดอัตรารวมของเหตุการณ์ปฐมภูมิที่ลดลง 15% ในผู้เข้าร่วมโครงการที่ได้รับการสุ่มไปยังกลุ่มที่ได้รับการรักษาแบบ INV เมื่อเปรียบเทียบกับ CON
การศึกษาแยกย่อย (ไม่บังคับ)	1. การศึกษาแยกย่อย ISCHEMIA-CKD ผู้ป่วยเพิ่มเติมประมาณ 1,000 คนที่มี CKD ขั้นรุนแรง (อัตราการกรองของไตโดยประมาณ [eGFR] <30 หรือได้รับการตรวจเลือดด้วยเครื่องไตเทียม) ที่มีภาวะหัวใจขาดเลือดปานกลางถึงรุนแรงและเป็นผู้ที่ผ่านเกณฑ์การคัดเข้าและการคัดออกของการศึกษา ISCHEMIA อื่นๆ ทั้งหมด (นอกเหนือจาก eGFR) จะเข้าในการศึกษาแยกย่อย ISCHEMIA-CKD วัตถุประสงค์หลักของการศึกษานี้คือ เพื่อตัดสินว่ากลยุทธ์การรักษาแบบรูล้ำตั้งแต่เริ่มมีอาการ (INV) สามารถลดอุบัติการณ์รวมของการเสียชีวิตจากทุกสาเหตุหรือกล้ามเนื้อหัวใจตายที่ไม่ถึงแก่ชีวิตได้มากกว่ากลยุทธ์การรักษาแบบประคับประคอง (CON) โดยการรักษาด้วยยาอย่างเต็มที่เพียงอย่างเดียวโดยส่งวนการตรวจสวนหัวใจและการเปิดหลอดเลือดที่อุดตันไว้สำหรับผู้ป่วยที่มีอาการปวดแสบหัวใจที่ต่อเนื่องการรักษา กลุ่มอาการหลอดเลือดหัวใจเฉียบพลัน หัวใจล้มเหลวชนิดขาดเลือดเฉียบพลันหรือภาวะหัวใจหยุดเต้นที่ได้รับการช่วยให้ฟื้นคืนชีพหรือไม่ การศึกษานี้ได้ออกแบบให้ดำเนินการอย่างต่อเนื่องกับการศึกษาหลักแต่ศูนย์วิจัยสามารถปฏิเสธได้หากไม่ต้องการเข้าร่วมการศึกษา ดู หัวข้อ 18 สำหรับข้อมูลเพิ่มเติม 2. CIAO-ISCHEMIA (การเปลี่ยนแปลงของภาวะหัวใจขาดเลือดและการปวดแสบหัวใจตลอดหนึ่งในผู้ที่ไม่ผ่านการคัดกรองของการศึกษา ISCHEMIA ที่ไม่มีโรคหลอดเลือดหัวใจตีบในการตรวจหลอดเลือดหัวใจด้วยเครื่องเอกซเรย์คอมพิวเตอร์) ดู ภาคผนวก B จะเปิดรับผู้เข้าร่วมโครงการ 300 คนที่ไม่ผ่านการตรวจคัดกรองจากการศึกษาหลักโดยใช้ผลการตรวจ stress echo หรือ CMR และถูกคัดออกจากการศึกษาหลักเนื่องจากไม่พบ CAD แบบอุดตันจากการตรวจ CCTA ผู้เข้าร่วมโครงการได้รับการประเมินอาการและทำ stress imaging ซ้ำที่หนึ่งปี

สารบัญ

1. รายการคำย่อและคำจำกัดความ	13
2. ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย	18
3. วัตถุประสงค์ของการวิจัย	21
4. รูปแบบการวิจัย	22
4.1 ขั้นตอนในการศึกษา	22
4.2 ประชากรในการศึกษา.....	25
4.3 เกณฑ์การคัดเข้า/คัดออก.....	25
4.3.1 เกณฑ์ก่อนการแสดงความยินยอม.....	25
4.3.2 เกณฑ์หลังการลงทะเบียน (แสดงความยินยอม) และก่อนการสุ่ม	27
5. ขั้นตอนการศึกษา	28
5.1 การทดสอบประเมินภาวะหัวใจขาดเลือด.....	28
5.2 ขั้นตอนการแสดงความยินยอม	28
5.3 ระบบบริการข้อมูลเสียงอัตโนมัติ (IVRS) และ ระบบบริการข้อมูลทางเว็บอัตโนมัติ (IXRS).....	29
5.4 การตรวจยืนยันภาวะหัวใจขาดเลือดโดยห้องปฏิบัติการหลัก.....	29
5.5 การตรวจหลอดเลือดหัวใจด้วยเครื่องเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ (CCTA)	29
6. กลยุทธ์การรักษา.....	31
6.1 กลยุทธ์การรักษาแบบประคับประคอง (CON).....	31
6.2 กลยุทธ์การรักษาแบบรุกราน (INV).....	31
6.3 การรักษาด้วยยาอย่างเต็มที่ (OMT)	31
6.3.1 การจัดการอาการปวดแสบหัวใจในผู้เข้าร่วมการศึกษาที่อยู่ในกลุ่ม CON	32
6.3.2 การจัดการอาการปวดแสบหัวใจในผู้เข้าร่วมการศึกษาที่อยู่ในกลุ่ม INV	32
6.4 การเปิดหลอดเลือดที่อุดตันอย่างเต็มที่ (ORT)	32
6.4.1 เกณฑ์ในการเลือกระหว่าง PCI กับ CABG.....	33
6.4.2 แนวทางปฏิบัติสำหรับการรักษาหลอดเลือดหัวใจตีบตันผ่านสายสวน อย่างมีประสิทธิภาพสูงสุด	33
6.4.3 แนวทางปฏิบัติเพื่อการผ่าตัดบายพาสหลอดเลือดหัวใจอย่างมีประสิทธิภาพสูงสุด	33
6.5 การทำให้การรักษาตามกลยุทธ์การรักษาแบบ CON เป็นไปอย่างเคร่งครัดสูงสุด.....	34
6.6 การตรวจสอบหัวใจในผู้เข้าร่วมการศึกษาที่ได้รับการสุ่มเข้าสู่กลุ่มที่ใช้กลยุทธ์การรักษา แบบ CON	34
7. บันทึกการคัดกรองเสริมและการสำรวจ.....	36
7.1 บันทึกการคัดกรอง	36
7.2 การสำรวจการคัดกรอง	36
8. การประเมินการศึกษา.....	38

8.1	การตรวจระดับครีเอตินีนและการตั้งครรภ์.....	38
8.2	การตรวจเลือดมาตรฐาน.....	38
8.3	การประเมินจุดยุติ.....	38
8.4	คลังเก็บตัวอย่างทางชีวภาพสำหรับตัวบ่งชี้ทางชีวภาพในเลือดและจีโนมิกส์.....	38
8.5	วินัยในการรับประทานยา	39
8.6	การประเมินการดำเนินชีวิต	39
8.7	การประเมินคุณภาพชีวิต	39
8.8	การประเมินทางเศรษฐศาสตร์.....	40
9.	ตารางการประเมิน.....	41
10.	การวินิจฉัยเหตุการณ์ทางคลินิก	51
11.	ข้อพิจารณาด้านสถิติและแผนการวิเคราะห์	52
11.1	การกำหนดขนาดตัวอย่างและอำนาจทางสถิติ (Statistical Power).....	52
11.1.1	ข้อพิจารณาและข้อสันนิษฐาน	52
11.1.2	สรุปอำนาจในการทดสอบและความแม่นยำ	52
11.2	แผนการวิเคราะห์ทางสถิติ	54
11.2.1	การวิเคราะห์จุดยุติปฐมภูมิ	54
11.2.2	การวิเคราะห์จุดยุติทุติยภูมิ	55
11.2.3	แผนฉุกเฉินในกรณีที่จุดยุติปฐมภูมิไม่เพียงพอ.....	55
11.2.4	การวิเคราะห์คุณภาพชีวิต (QOL).....	56
11.2.5	การวิเคราะห์เศรษฐศาสตร์สุขภาพ.....	56
11.2.6	การวิเคราะห์ระหว่างการวิจัย.....	57
12.	การจัดการข้อมูลและการเก็บบันทึกข้อมูล	59
12.1	ระบบจัดเก็บข้อมูลแบบอิเล็กทรอนิกส์ (EDC).....	59
12.2	การจัดการข้อมูลและคุณภาพของข้อมูล	59
12.3	การเก็บรักษาความลับและความปลอดภัยของข้อมูล	59
12.4	การฝึกอบรม	60
12.5	การเก็บรักษานบันทึกข้อมูล	60
12.6	การจัดการข้อมูลเศรษฐศาสตร์และคุณภาพชีวิต (EQOL).....	60
13.	แผนติดตามความปลอดภัย.....	61
13.1	คณะกรรมการตรวจสอบข้อมูลและความปลอดภัย	61
13.2	ความเสี่ยงและประโยชน์	61
13.3	วัตถุประสงค์และเหตุผลของการติดตามความปลอดภัย	63
13.4	การรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์โดยผู้วิจัย	63
13.5	เหตุการณ์ที่ต้องติดตาม	63

14. ข้อควรพิจารณาด้านจริยธรรม	65
14.1 การปฏิบัติตามกฎข้อบังคับและจริยธรรม.....	65
14.2 ขั้นตอนการแสดงความยินยอม.....	65
14.3 ความรับผิดชอบของผู้วิจัยและ IRB/IEC/REB.....	65
14.4 การแก้ไขโครงร่างการวิจัย	66
14.5 การยุติการศึกษาก่อนกำหนด.....	66
15. องค์การในการศึกษา	67
16. การเข้าถึงและการใช้ข้อมูลร่วมกัน	68
17. นโยบายการตีพิมพ์เผยแพร่ผลงานวิจัย: ภาพรวม.....	69
18. การศึกษาแยกย่อย ISCHEMIA-CKD.....	70
18.1 ข้อมูลพื้นฐาน	70
18.2 วัตถุประสงค์.....	71
18.3 รูปแบบการวิจัย.....	71
18.4 ข้อพิจารณาด้านสถิติและอำนาจการทดสอบ.....	71
18.5 แผนติดตามความปลอดภัย	72
18.5.1 คณะกรรมการตรวจสอบข้อมูลและความปลอดภัย	72
18.5.2 ความเสี่ยงและประโยชน์	73
18.5.3 การรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์โดยผู้วิจัย.....	74
18.5.4 เหตุการณ์ที่ต้องติดตาม	74
18.6 การวินิจฉัยเหตุการณ์ทางคลินิก (ดูหัวข้อที่ 10).....	75
18.7 การจัดการข้อมูลและการเก็บบันทึก (ดูหัวข้อที่ 12).....	75
18.8 ข้อพิจารณาด้านจริยธรรม (ดูหัวข้อที่ 14).....	75
18.9 องค์การในการศึกษา (ดูหัวข้อที่ 15).....	75
18.10 การเข้าถึงและการใช้ข้อมูลร่วมกัน (ดูหัวข้อที่ 16)	75
18.11 นโยบายการตีพิมพ์เผยแพร่ผลงานวิจัย (ดูหัวข้อที่ 17)	75
19. รายการบรรณานุกรม.....	76
20. ภาคผนวก A	82
21. ภาคผนวก B การศึกษาแยกย่อย CIAO-ISCHEMIA	85
21.1 ข้อมูลพื้นฐาน	85
21.2 วัตถุประสงค์.....	85
21.2.1 วัตถุประสงค์จำเพาะหลัก.....	85
21.2.2 วัตถุประสงค์จำเพาะอื่นๆ	86
21.3 รูปแบบและขั้นตอนการศึกษา.....	86
21.3.1 กลุ่มประชากรในการศึกษาและคุณสมบัติของผู้มีสิทธิเข้าร่วม	86

21.3.2	ขั้นตอนการแสดงความยินยอม	87
21.3.3	ขั้นตอนในการศึกษา.....	87
21.3.4	ตารางการประเมินของการศึกษา	87
21.4	การพิจารณาทางสถิติ.....	89
21.4.1	การวิเคราะห์วัตถุประสงค์จำเพาะปฐมภูมิ.....	89
21.4.2	การวิเคราะห์วัตถุประสงค์จำเพาะอื่นๆ.....	91
21.4.3	การวิเคราะห์เหตุการณ์	92
21.4.4	การวิเคราะห์เชิงพรรณนา	93
21.5	แผนการติดตามข้อมูลและความปลอดภัย.....	93
21.5.1	คณะกรรมการตรวจสอบข้อมูลและความปลอดภัย	93
21.5.2	ความเสี่ยงและประโยชน์	94
21.6	การจัดการข้อมูลและการเก็บบันทึกข้อมูล	94
21.6.1	การเก็บ การจัดการและความปลอดภัยของข้อมูล	94
21.7	ข้อควรพิจารณาด้านจริยธรรม.....	95
21.8	ข้อมูลอ้างอิง.....	95

1. รายการคำย่อและคำจำกัดความ

ACC	American College of Cardiology (วิทยาลัยโรคหัวใจแห่งสหรัฐอเมริกา)
ACE-I	angiotensin converting enzyme inhibitor (ยายับยั้งเอนจิโอเทนซินคอนเวอร์ติงเอนไซม์)
ACS	acute coronary syndrome (กลุ่มอาการหลอดเลือดหัวใจเฉียบพลัน)
AHA	American Heart Association (สมาคมแพทย์โรคหัวใจแห่งสหรัฐอเมริกา)
AST	aspartate aminotransferase (แอสปาร์เตต อะมิโนทรานส์เฟอเรส)
ALT	alanine aminotransferase (อะลานีน อะมิโนทรานส์เฟอเรส)
BARI 2D	Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes trial
CABG	coronary artery bypass graft (การผ่าตัดบายพาสหลอดเลือดหัวใจ)
CAD	coronary artery disease (โรคหลอดเลือดหัวใจตีบ)
Cath	cardiac catheterization (การตรวจสวนหัวใจ)
CCC	Clinical Coordinating Center (ศูนย์ประสานงานด้านคลินิก)
CCS	Canadian Cardiovascular Society (สมาคมแพทย์โรคหัวใจและหลอดเลือดแห่งแคนาดา)
CCTA	coronary computed tomography angiography (การตรวจหลอดเลือดหัวใจด้วยเครื่องเอกซเรย์คอมพิวเตอร์)
CEC	clinical event adjudication committee (คณะกรรมการวินิจฉัยเหตุการณ์ทางคลินิก)
CI	confidence interval (ช่วงความเชื่อมั่น)
CKD	Chronic kidney disease (โรคไตเรื้อรัง, หมายถึงโรคไตที่มีอัตราการกรองของไตโดยประมาณ [eGFR] <30 หรือ ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม)
CK-MB	creatinine kinase-MB (ครีเอตินีน ไคเนส-เอ็มบี)
CIAO-ISCHEMIA	การศึกษาแยกย่อย การเปลี่ยนแปลงของภาวะหัวใจขาดเลือดและการปวดเค้นหัวใจตลอดหนึ่งปีในผู้ที่ไม่ผ่านการคัดกรองของการศึกษา ISCHEMIA ที่ไม่มีโรคหลอดเลือดหัวใจตีบตันในการตรวจหลอดเลือดหัวใจด้วยเครื่องเอกซเรย์คอมพิวเตอร์)
CL	Core laboratory (ห้องปฏิบัติการหลัก)
CMR	cardiac magnetic resonance (การตรวจหัวใจด้วยคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้า)

CON	กลยุทธ์การรักษาแบบประคับประคอง (การรักษาเบื้องต้นด้วยการให้ยาอย่างเต็มที่ (OMT) เพียงอย่างเดียวโดยส่งวนการตรวจสอบหัวใจและการเปิดหลอดเลือดที่อุดตันไว้สำหรับกรณีที่เกิดอาการที่ต้องการรักษาหรือเหตุการณ์ขาดเลือดอย่างเฉียบพลัน)
COURAGE	Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation trial
CV	Cardiovascular (เกี่ยวกับหัวใจและหลอดเลือด)
DASI	Duke Activity Status Index (ดัชนีความสามารถในการทำกิจกรรมของ Duke)
DNA	deoxyribonucleic acid (กรดดีออกซีไรโบนิวคลีอิก)
DSMB	Data and Safety Monitoring Board (คณะกรรมการตรวจสอบข้อมูลและความปลอดภัย)
ECG	Electrocardiogram (การตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจ)
Echo	echocardiography (การตรวจหัวใจด้วยคลื่นเสียงความถี่สูง)
eCRF	electronic case report form (แบบฟอร์มรายงานเหตุการณ์แบบอิเล็กทรอนิกส์)
EDC	electronic data capture (เครื่องเก็บข้อมูลอัตโนมัติ)
EDTA	ethylenediaminetetraacetic acid (กรดเอทิลีนไดอะมีนเตตระอะซีติก)
ERES	electronic signature (การลงนามแบบอิเล็กทรอนิกส์)
eGFR	estimated glomerular filtration rate (อัตราการกรองของไตโดยประมาณ)
EQ-5D	การวัดทางด้านสุขภาพจากความพึงพอใจโดยทั่วไปแบบรายงานด้วยตนเอง ซึ่งพัฒนาโดยกลุ่ม EuroQol
EQOL	economic and quality of life (เศรษฐศาสตร์และคุณภาพชีวิต)
EQOLCC	EQOL Coordinating Center (ศูนย์ประสานงาน EQOL)
ESC	European Society of Cardiology (สมาคมหัวใจวิทยาแห่งยุโรป)
ETT	Exercise tolerance testing (การตรวจสอบสมรรถภาพหัวใจขณะออกกำลังกาย)
EU Directive	European Union Directive on Data Privacy (ระเบียบข้อบังคับว่าด้วยการคุ้มครองข้อมูลส่วนบุคคลแห่งสหภาพยุโรป)
FFR	fractional flow reserve (เครื่องวัดค่าดัชนีชี้วัดความรุนแรงของอาการหลอดเลือดหัวใจตีบ)

HbA1c	hemoglobin A1c (ฮีโมโกลบิน A1c)
HDL	high density lipoprotein (ไลโปโปรตีนความหนาแน่นสูง)
HF	heart failure (หัวใจล้มเหลว)
HIPAA	Health Insurance Portability and Accountability Act (กฎหมายว่าด้วยการควบคุมและการส่งผ่านข้อมูลทางด้านการประกันสุขภาพ)
HR	Hazard Ratio (อัตราส่วนความเสี่ยง)
ICC	Ischemia Imaging Coordinating Center (ศูนย์ประสานงานการบันทึกภาพรังสีของภาวะหัวใจขาดเลือด)
ICH	International Conference on Harmonization
IEC	institutional ethics committee (คณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยประจำสถาบัน)
INV	invasive management strategy (กลยุทธ์การจัดการแบบรุกราน) (การตรวจสวนหัวใจที่มีจุดมุ่งหมายเพื่อทำการเปิดหลอดเลือดที่อุดตันอย่างเต็มที่รวมกับการรักษาด้วยยาอย่างเต็มที่)
IRB	Institutional Review Board (คณะกรรมการตรวจสอบการวิจัยประจำสถาบัน)
ISCHEMIA	การศึกษา International Study of Comparative Health Effectiveness with Medical and Invasive Approaches
IVRS	interactive voice response system (ระบบบริการข้อมูลเสียงอัตโนมัติ)
IVUS	intravascular ultrasound (การตรวจสภาพภายในหลอดเลือดหัวใจ ด้วยคลื่นอัลตราซาวนด์)
IXRS	interactive web response system (ระบบบริการข้อมูลทางเว็บอัตโนมัติ)
LM CAD	left main coronary artery disease (การตีบของหลอดเลือดหัวใจโคโรนารีด้านซ้าย)
LOT-R	Life Orientation Test – Revised (การทดสอบมุมมองด้านบวก-ฉบับปรับปรุง)
LVEF	left ventricular ejection fraction (ความสามารถของหัวใจห้องล่างซ้ายในการบีบเลือดออกจากหัวใจ)
MI	myocardial infarction (กล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด)
MOE	margin of error (ความคลาดเคลื่อน)
MOO	Manual of Operations (คู่มือการปฏิบัติงาน)

MPI	myocardial perfusion imaging (การสแกนการไหลเวียนเลือดในกล้ามเนื้อหัวใจ)
NHLBI	National Heart, Lung, and Blood Institute (สถาบันหัวใจ ปอด และโลหิตแห่งชาติ)
NIH	National Institutes of Health (สถาบันสุขภาพแห่งชาติ)
NINDS	National Institute of Neurological Disorders and Stroke (สถาบันโรคระบบประสาทและหลอดเลือดสมองแห่งชาติ)
NYHA	New York Heart Association (สมาคมแพทย์โรคหัวใจแห่งนิวยอร์ก)
OMT	optimal medical therapy (การรักษาด้วยยาอย่างเต็มที่)
ORT	optimal revascularization therapy (การเปิดหลอดเลือดที่อุดตันอย่างเต็มที่)
PACE	การประเมินและการให้คำปรึกษาในด้านการออกกำลังกายและโภชนาการโดยยึดผู้ป่วยเป็นศูนย์กลาง
PCI	percutaneous coronary intervention (การรักษาหลอดเลือดหัวใจตีบตันผ่านสายสวน)
PET	positron emission tomography (โพสิตรอน อีมิชชัน โทโมกราฟี)
PHI	protected health information (ข้อมูลด้านสุขภาพที่ปกปิด)
PHQ-8	Patient Health Questionnaire (แบบสอบถามสุขภาพผู้ป่วย)-8
PI	Principal Investigator (ผู้วิจัยหลัก)
PIPEDA	Personal Information Protection and Electronic Documents Act (กฎหมายคุ้มครองข้อมูลส่วนบุคคลและเอกสารอิเล็กทรอนิกส์)
PSS	Perceived Stress Scale (แบบวัดความเครียด)
REB	Research Ethics Board (คณะกรรมการจริยธรรมการวิจัย)
RNA	ribonucleic acid (กรดไรโบนิวคลีอิก)
SAC	statistical analysis center (ศูนย์วิเคราะห์ทางสถิติ)
SAQ	Seattle Angina Questionnaire (แบบสอบถามอาการปวดเค้นหัวใจซีแอตเติล)
SDCC	(Statistical and Data Coordinating Center) ศูนย์ประสานงานด้านสถิติและข้อมูล
SIHD	(stable ischemic heart disease) โรคหลอดเลือดหัวใจขาดเลือดชนิดคงที่
SPECT	single photon emission computed tomography

	(ซิงเกิล โฟตอน อิมิชชัน คอมพิวต์ โทโมกราฟี)
WHF	World Heart Federation (องค์การสหภาพหัวใจแห่งโลก)

2. ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย

โรคหลอดเลือดหัวใจตีบ (CAD) เป็นสาเหตุอันดับต้นๆ ของการเสียชีวิตและการเจ็บป่วยทั่วโลก และเป็นโรคที่พบในชาวอเมริกันถึง 17.6 ล้านคน ซึ่งในแต่ละปีจะมีชาวอเมริกันเสียชีวิตจากโรคนี้ประมาณ 450,000 ราย¹ ในแต่ละปี มีผู้เสียชีวิตจาก CAD 7.2 ล้านรายทั่วโลก² แนวทางการประเมินและรักษา CAD แบบรุกรานเป็นแนวทางปฏิบัติที่ใช้กันโดยทั่วไป แต่หลักฐานที่แสดงให้เห็นว่าแนวทางการจัดการนี้ให้ผลการรักษาในระยะยาวเป็นที่น่าพอใจสำหรับผู้ป่วยที่มีโรคหัวใจขาดเลือดชนิดคงที่ (SIHD) ยังคงล้าหลังอยู่ ในการศึกษาวิจัยทางคลินิกแบบสุ่มที่ดำเนินการในทศวรรษ 1970 การเปิดหลอดเลือดที่อุดตัน (การผ่าตัดบายพาสหลอดเลือดหัวใจ [CABG]) ทำให้การรอดชีวิตดีขึ้นเมื่อเปรียบเทียบกับ การรักษาด้วยยาในผู้ป่วย SIHD³⁻⁶ โดยเห็นประโยชน์อย่างชัดเจนมากที่สุดในกลุ่มผู้ป่วยที่มีลักษณะทางกายวิภาคที่มีความเสี่ยงสูง ความเกี่ยวข้องระหว่างการศึกษานี้กับผู้ป่วยในปัจจุบันที่เป็น SIHD ยังไม่แน่ชัดเนื่องจากสาเหตุหลายประการ ที่สำคัญที่สุด การรักษาด้วยยาที่มีประสิทธิภาพที่ได้รับการพิสูจน์ในการศึกษาใหม่ๆ ว่าสามารถลดเหตุการณ์ทางคลินิกได้กลับมีการนำมาใช้น้อย การรักษาดังกล่าวได้แก่ แอสไพริน ยากลุ่มเบต้าบล็อกเกอร์ ยาลดไขมัน กลุ่มสเตติน ยาขับยั้งแองจิโอเทนซินคอนเวอร์ติงเอนไซม์ (ACE) และการปรับเปลี่ยนรูปแบบการดำเนินชีวิต⁷⁻¹⁷ โดยเฉพาะอย่างยิ่ง ยาลดไขมันกลุ่มสเตตินในขนาดสูงถือเป็นยาปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคและการทำนายโรค นอกจากนี้ คาดว่าการรักษาเหล่านี้อาจลดความเสี่ยงสัมพัทธ์ในการเกิดเหตุการณ์ทางคลินิกได้โดยรวม ~50%^{9, 18-20} ดังนั้น ความเกี่ยวข้องของผลลัพธ์จากการศึกษาเปรียบเทียบระหว่างการรักษาด้วย CABG กับการรักษาด้วยยาที่ยุคแรกๆ เป็นได้อย่างมากก็แค่เพียงทฤษฎี

ในยุคปัจจุบัน มีการศึกษาวิจัยเกี่ยวกับการเปิดหลอดเลือดที่อุดตันนอกเหนือจากการรักษาด้วยยาเปรียบเทียบกับการรักษาด้วยยาเพียงอย่างเดียวในประชากรผู้ป่วยหลายกลุ่ม การศึกษา Surgical Treatment for Ischemic Heart Failure (STICH) ได้ประเมินการเสียชีวิตจากทุกสาเหตุสำหรับ CABG เปรียบเทียบกับการรักษาด้วยยาเพียงอย่างเดียวในผู้ป่วยหัวใจล้มเหลวที่มีความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตสูง: ซึ่งก็คือผู้ที่มี HF ขั้นรุนแรง, ความสามารถในการบีบเลือดออกจากหัวใจ $\leq 35\%$, และโรคหลอดเลือดหัวใจตีบ ผู้ป่วยเหล่านี้ถูกคัดออกจากการศึกษา ISCHEMIA STICH รายงานว่าไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญในการเสียชีวิตจากทุกสาเหตุ (จุดยุติปฐมภูมิ) ระหว่างกลยุทธ์ในการรักษาทั้งสองแบบ ($P = 0.12$); CABG ลดเหตุการณ์ร่วมของการเสียชีวิตอันเนื่องมาจาก CV และการเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาล²¹ ในการศึกษาย่อย STICH, การอยู่รอดของกล้ามเนื้อหัวใจไม่ได้แสดงให้เห็นถึงผลลัพธ์ ในการรักษาที่แตกต่างกันระหว่างการทำ CABG กับการรักษาด้วยยาเพียงอย่างเดียว²²

การศึกษา Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation (COURAGE)²³ และการศึกษา Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes (BARI 2D)²⁴ แสดงให้เห็นว่าในผู้ป่วยที่มี SIHD ซึ่งโดยมากไม่มีการสูญเสียการทำงานของ LV อย่างรุนแรงนั้น กลยุทธ์การจัดการด้วยการเปิดหลอดเลือดที่อุดตันรวมกับการรักษาด้วยยาอย่างเต็มที่ (OMT) ไม่สามารถลดความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตหรือ MI เมื่อเปรียบเทียบกับ OMT เพียงอย่างเดียว ประการสำคัญ การศึกษาทั้งสองนี้ทำการสุ่มผู้ป่วยหลังจากการตรวจสวนหัวใจ (cath) การตรวจสวนหัวใจเป็นการตรวจวินิจฉัยแบบรุกรานซึ่งมักก่อให้เกิดกระบวนการต่อเนื่องซึ่งรวมถึงการเปิดหลอดเลือดที่อุดตัน²⁵ ปรากฏการณ์นี้ส่วนหนึ่งน่าจะมาจากทัศนคติร่วมกันระหว่างผู้ป่วยและแพทย์ที่คิดว่า รอยตีบตันที่มองเห็นจากการตรวจสวนหัวใจจำเป็นต้องได้รับการ “แก้ไข” และขั้นตอนการเปิดหลอดเลือดที่อุดตันจะช่วยยืดอายุและ/หรือป้องกันการเกิด MI ไม่ใช่เพียงแค่บรรเทาอาการปวดเค้นหัวใจ²⁶⁻²⁸ ดังนั้น การตัดสินใจที่จะดำเนินการรักษาด้วยการเปิดหลอดเลือดที่อุดตันมักจะขึ้นอยู่กับความเป็นไปได้ทางกายวิภาคมากกว่าหลักฐานที่บ่งชี้ว่าการเปิดหลอดเลือดมีประโยชน์ต่อการรักษา^{26, 28} สมมติฐานที่แท้จริงของแนวทางนี้ก็คือ การเปิดหลอดเลือดหัวใจ

โคโรนารีที่ตีบตันจะป้องกันหรือลดเหตุการณ์ทางคลินิกลงได้ จากผลการศึกษาแบบสุ่มในปัจจุบัน สมมติฐานนี้ยังไม่ได้รับการรับรอง

FAME 2 เป็นการศึกษาการรักษาด้วยการทำ PCI ที่ขึ้นด้วยค่า FFR ร่วมกับการรักษาด้วยยาเปรียบเทียบกับ การรักษาด้วยยาเพียงอย่างเดียวในผู้ป่วย SIHD ที่มีการตีบตันอย่างน้อย 1 แห่งที่มีค่า FFR ≤ 0.80 ผู้ป่วยที่ เพิ่งมี ACS และอาการปวดเค้นหัวใจคลาส IV ชนิดคงที่ได้เข้าร่วมการศึกษานี้ด้วย FAME 2 ถูกยุติการศึกษา ก่อนกำหนด หลังจากทำการรับสมัครตามแผนที่วางไว้ไปเพียง 54% เนื่องจากการลดลงอย่างมีนัยสำคัญ ทางสถิติของจุดยุติปฐมภูมิ (การเสียชีวิต, MI, การเปิดหลอดเลือดที่อุดตันอย่างเร่งด่วน) ในกลุ่มที่ได้รับการ ทำ PCI ณ เวลาติดตามผลโดยเฉลี่ยเพียง 7 เดือน²⁹ ความแตกต่างของจุดยุติปฐมภูมิมีสาเหตุจากการ เปิดหลอดเลือดที่อุดตันอย่างเร่งด่วนที่ลดลง โดยไม่มีความแตกต่างของการเสียชีวิตหรือ MI ระหว่างกลุ่ม ต่างๆ²⁹ FAME 2 ประสบกับข้อจำกัดที่คล้ายคลึงกันหลายประการในการศึกษาก่อนหน้า โดยการสุ่มผู้ป่วย ทั้งหมดหลังการตรวจสวนหัวใจเมื่อแพทย์และผู้ป่วยทราบลักษณะทางกายวิภาคและกายภาพแล้ว ซึ่งอาจ มีอิทธิพลต่อการตัดสินใจเข้ารับการเปิดหลอดเลือดที่อุดตันอย่างเร่งด่วน หาก COURAGE และ BARI 2D ได้รวมเอาการเปิดหลอดเลือดที่อุดตันไว้ในจุดยุติปฐมภูมิ การศึกษาเหล่านี้ควรได้ผลลัพธ์ที่คล้ายกัน

ภาวะหัวใจขาดเลือดปานกลางถึงรุนแรงถือว่าเป็นตัวบ่งชี้ความเสี่ยงต่อการเกิดเหตุการณ์ทางระบบหัวใจและ หลอดเลือดที่เพิ่มขึ้น³⁰ ยังไม่ทราบแน่ชัดว่าระดับของการขาดเลือดที่รุนแรงมากขึ้นอาจเพิ่มความเสี่ยงตาม ผลไม่พึงประสงค์จากการขาดเลือดเอง การอุดตันของรอยตีบตันชั้นรุนแรงซึ่งเป็นสาเหตุของการขาดเลือด หรือว่าการขาดเลือดที่มีความรุนแรงมากกว่าเป็นเพียงแค่ตัวบ่งชี้ของภาวะหลอดเลือดแดงแข็งที่กินเนื้อที่ มากกว่าและมีคราบพลัคที่เสี่ยงต่อการแตก (vulnerable plaque) มากกว่า คราบพลัคที่เสี่ยงต่อการแตกซึ่ง อาจไม่ได้เป็นตัวจำกัดการไหลเวียนของเลือดโดยตัวของมันเอง มักจะเป็นจุดที่เกิดการแตกของพลัคและลิ่ม เลือดและสาเหตุของการเกิด MI มากกว่าการตีบตันชั้นรุนแรง³¹⁻³⁴ อย่างไรก็ตาม คราบพลัคแต่ละจุดที่มีการ ตีบตันชั้นรุนแรงมีแนวโน้มที่จะอุดตันมากกว่าคราบพลัคที่มีการตีบตันที่รุนแรงน้อยกว่า³⁵ เป็นที่สังเกตว่า การศึกษาใหม่ๆ ตั้งคำถามเกี่ยวกับความสัมพันธ์ระหว่างการมีอยู่และปริมาณของการขาดเลือดและผลลัพธ์ที่ เกิดขึ้น การศึกษาย่อยชิ้นแรก (nuclear substudy) ของการศึกษา COURAGE ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่าง ระดับของการขาดเลือดและความเสี่ยง³⁶ ในการศึกษา Surgical Treatment for Ischemic Heart Failure (STICH) ไม่มีความแตกต่างในอัตราการเสียชีวิตหรือการเข้ารักษาตัวในโรงพยาบาลจากความผิดปกติทาง ระบบหัวใจและหลอดเลือดระหว่างผู้ป่วยที่มีหรือไม่มีการขาดเลือดในกลุ่มที่มีความสามารถในการบีบเลือด ออกจากหัวใจ 35% หรือน้อยกว่า และโรคหลอดเลือดหัวใจตีบตันที่สามารถรักษาด้วย CABG³⁷ นอกจากนี้ การขาดเลือดไม่ใช่สิ่งที่ใช้ทำนายการเสียชีวิตในผู้ป่วยที่ไม่มีอาการที่เคยได้รับการเปิดหลอดเลือดที่อุดตัน และการขาดเลือดที่ถูกเหนี่ยวนำได้จากการสแกนการไหลเวียนเลือดในกล้ามเนื้อหัวใจ (MPI)³⁸

อำนาจของขั้นตอนการวินิจฉัย-การรักษาสร้างความท้าทายในการตีความอย่างกว้างขวางของผลจากการ ศึกษา COURAGE และ BARI 2D ไปสู่การปฏิบัติ ในทั้งสองการศึกษา การสุ่มผู้ป่วยทั้งหมดเฉพาะภายหลัง ที่มองเห็นกายวิภาคของหลอดเลือดหัวใจทำให้เกิดความกังวลว่าผู้ป่วยหลายรายที่มีรอยโรคที่รุนแรงที่สุด และสามารถรักษาได้อาจไม่ได้เข้าร่วมการศึกษา แต่กลับได้รับการเปิดหลอดเลือดที่อุดตันไปเสียก่อนใน ขณะที่ผู้ป่วยนอนอยู่บนเตียงตรวจสวนหัวใจ ดังนั้น จึงเป็นการคัดกลุ่มที่มีความเสี่ยงสูงซึ่งมีความสำคัญออก จากการศึกษานี้ไปข้างหน้าที่จะชัดเจน ถึงแม้ว่าการค้นพบว่าการเปิดหลอดเลือดที่อุดตันโดยทันทีในผู้ป่วย ที่มีอาการคงที่ไม่สามารถป้องกันการเสียชีวิตหรือ MI จะเป็นการบ่งชี้ว่าการตรวจสวนหัวใจอาจไม่จำเป็นใน ผู้ป่วยกลุ่มนี้ ข้อสรุปนี้ยังไม่ได้รับการยืนยัน เนื่องจากการออกแบบโครงการวิจัยของการศึกษาหลักทั้งสองนี้ ข้อมูลจากการสังเกตชี้ว่าการเปิดหลอดเลือดแต่เนิ่นๆ มีความสัมพันธ์กับความเป็นไปได้ที่อาจทำให้อัตราการ เสียชีวิตและ MI ลดลงในผู้ป่วยที่มีการขาดเลือดปานกลางเป็นอย่างน้อยที่ทำ MPI³⁹⁻⁴¹ แต่แนวคิดนี้ยังไม่ เคยถูกนำไปศึกษาอย่างเต็มรูปแบบในการศึกษาวิจัยทางคลินิกแบบสุ่มและศึกษาไปข้างหน้า ในการศึกษา

ย่อยขนาดเล็ก (n=314) ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการสแกนการไหลเวียนเลือดในกล้ามเนื้อหัวใจขณะออกกำลังกาย (stress perfusion scan) ณ เริ่มต้นการศึกษา (baseline) และการติดตามผลที่ 6-18 เดือนในการศึกษา COURAGE มีผู้ป่วย 105 รายที่มีการขาดเลือดปานกลางเป็นอย่างน้อย ณ ตอนเริ่มต้นการศึกษา ซึ่งวัดโดย MPI ในห้องปฏิบัติการหลัก ในผู้ป่วย 105 รายนี้ พบว่าการรักษาด้วยการทำ PCI และ OMT มีความสัมพันธ์กับการขาดเลือดที่ลดลงอย่างมีนัยสำคัญสูงกว่าการรักษาด้วย OMT เพียงอย่างเดียวในขณะทำการติดตามผลด้วยการทำ MPI⁴² สำหรับกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยการทำ PCI และ OMT ร่วมกัน มีอัตราการเสียชีวิตหรือ MI ตลอดระยะเวลา 3.6 ปี เท่ากับ 16% สำหรับผู้ที่มีการลดลงของการขาดเลือดเมื่อเปรียบเทียบกับ 34% สำหรับผู้ที่ไม่มีการลดลงของการขาดเลือดอย่างมีนัยสำคัญเมื่อติดตามผลด้วยการทำ MPI ในทางตรงกันข้าม การวิเคราะห์ผลลัพธ์ของการศึกษา COURAGE ที่ใหม่กว่า*ตามวิธีการรักษา* ในผู้ป่วย 468 รายที่ทางศูนย์วิจัยถือว่า*มีอาการขาดเลือดปานกลางหรือรุนแรง* ณ ตอนเริ่มต้นการศึกษา ไม่พบความแตกต่างของการเสียชีวิตหรือ MI ระหว่างกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วย PCI+OMT เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วย OMT เพียงอย่างเดียว (P = 0.53)³⁶ ความไร้ประโยชน์ของการรักษาด้วย PCI ในลักษณะเดียวกันนี้ได้ปรากฏอยู่ในการวิเคราะห์ผลการศึกษาในผู้ป่วย 189 รายที่ไม่ได้ถูกตีพิมพ์ ซึ่งมีอาการขาดเลือดปานกลางเป็นอย่างน้อยจากการตรวจ MPI ตอนเริ่มต้นการศึกษาที่ห้องปฏิบัติการกลาง ซึ่งในผู้ป่วยเหล่านั้นไม่มีการลดลงของการเสียชีวิต/MI (PCI และ OMT เปรียบเทียบกับ OMT 24% กับ 21% ตามลำดับ HR1.19, 95% CI0.65-2.18) การคัดเลือกผู้ป่วยเพื่อรับการรักษาด้วยการเปิดหลอดเลือดที่อุดตันซ้ำไม่มีความสัมพันธ์กับความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตที่ลดลงในผู้ป่วยที่มีการขาดเลือดชนิดไม่มีอาการ (silent ischemia) ที่ระยะเวลาเฉลี่ย 5 ปีหลังการเปิดหลอดเลือดครั้งแรกในการศึกษาเชิงสังเกต³⁸

ข้อมูลจากรายงาน 9 ฉบับ ที่เป็นตัวแทนของผู้ป่วย 5,833 ราย บ่งชี้ว่าผู้ป่วยเพียง 35 ถึง 65% ที่มีอาการขาดเลือดปานกลางหรือรุนแรงจากการตรวจด้วย MPI ได้ถูกส่งตัวเข้ารับการตรวจสวนหัวใจ ซึ่งสะท้อนถึงความสมดุลของกลุ่มผู้ป่วย⁴³⁻⁵¹ ในปัจจุบันยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัดว่าอัตราการเข้ารับบริการตรวจสวนหัวใจและการเปิดหลอดเลือดเป็นสิ่งที่เหมาะสมต่อการดูแลรักษาผู้ป่วยอย่างเหมาะสมที่สุดหรือไม่ ผลการศึกษา COURAGE และ BARI 2D เป็นสิ่งที่มีคุณค่าอย่างมหาศาลต่อแพทย์ผู้ดูแลผู้ป่วย SIHD อย่างไรก็ตาม การศึกษาวิจัยทางคลินิกเพื่อค้นหาวิธีการจัดการที่เหมาะสมที่สุดสำหรับผู้ป่วย SIHD ที่มีความเสี่ยงสูงพอๆ กันยังไม่สามารถดำเนินการได้ หากผลของการศึกษา COURAGE และ BARI 2D ยังไม่ออกมา อาการขาดเลือดปานกลางหรือรุนแรงเป็นตัวบ่งชี้ว่ามีความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตที่สูงขึ้น แต่ยังไม่มีการศึกษาทางคลินิกที่ออกแบบมาเป็นอย่างดีที่ทำการศึกษาในผู้ป่วยที่มีการขาดเลือดในระดับนี้ที่มีหรือไม่มี การตรวจสอบดูกายวิภาคของหลอดเลือดหัวใจก่อนทำการสุมที่ศึกษาว่ากลยุทธ์การรักษาแบบรุกรานโดยการเปิดหลอดเลือดหัวใจโดยทันทีจะช่วยให้ผลลัพธ์ทางคลินิกและคุณภาพชีวิตดีขึ้นได้หรือไม่ เมื่อมองในแง่หนึ่งการเปิดหลอดเลือดก็อาจมีประโยชน์ในทางคลินิก แต่ในอีกแง่หนึ่งกลยุทธ์การรักษาแบบรุกรานก็มีค่าใช้จ่ายที่สูงมาก นี่เป็นปัญหาสำคัญอย่างยิ่งที่จะต้องหาคำตอบ ผลจากการศึกษา ISCHEMIA จะส่งผลอย่างยิ่งต่อแนวทางการรักษา นโยบายสุขภาพ และหลักปฏิบัติทางคลินิก

3. วัตถุประสงค์ของการวิจัย

วัตถุประสงค์หลัก

วัตถุประสงค์หลักของการศึกษา ISCHEMIA คือ เพื่อตัดสินว่ากลยุทธ์การรักษาแบบรุกรานตั้งแต่เริ่มมีอาการด้วยการตรวจสวนหัวใจและการเปิดหลอดเลือดที่อุดตันอย่างเต็มที่ (ถ้าทำได้) นอกเหนือจาก OMT จะสามารถลดจุดยุติปฐมภูมิซึ่งได้แก่การเสียชีวิตที่เกี่ยวข้องกับระบบหัวใจและหลอดเลือด หรือกล้ามเนื้อหัวใจตายที่ไม่ถึงแก่ชีวิตในผู้เข้าร่วมการวิจัยที่มี SIHD และมีภาวะหัวใจขาดเลือดระดับปานกลางเป็นอย่างน้อยในช่วงระยะเวลาการติดตามผลประมาณ 4 ปี เมื่อเปรียบเทียบกับกลยุทธ์การรักษาแบบประคับประคองด้วย OMT เพียงอย่างเดียวโดยสวนการตรวจสวนหัวใจไว้สำหรับกรณีที่ OMT ล้มเหลวหรือไม่

วัตถุประสงค์รอง

วัตถุประสงค์รองคือ เพื่อเปรียบเทียบผลลัพธ์ทางคลินิกและเศรษฐศาสตร์ต่อไปนี้ในผู้เข้าร่วมการศึกษาที่ถูกสุ่มเข้ากลุ่มที่ใช้กลยุทธ์การรักษาแบบ INV หรือแบบ CON

- การควบคุมอาการปวดเค้นหัวใจ ซึ่งจะประเมินโดยแบบสอบถามอาการปวดเค้นหัวใจซีแอตเติล (SAQ) สเกลความถี่ของอาการปวดเค้นหัวใจ
- คุณภาพชีวิตที่จำเพาะต่อโรคซึ่งจะประเมินโดยสเกลคุณภาพชีวิตของ SAQ
- จำนวนการเสียชีวิตเนื่องจากโรคหัวใจและหลอดเลือด กล้ามเนื้อหัวใจตายที่ไม่ถึงแก่ชีวิต หรือโรคหลอดเลือดสมองรวมกัน
- จำนวนการเสียชีวิตเนื่องจากโรคหัวใจและหลอดเลือด กล้ามเนื้อหัวใจตายที่ไม่ถึงแก่ชีวิต ภาวะหัวใจหยุดเต้นที่ได้รับการช่วยให้ฟื้นคืนชีพ หรือ การเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลเนื่องจากอาการปวดเค้นหัวใจชนิดไม่คงที่หรือหัวใจล้มเหลวรวมกัน
- การเสียชีวิตจากทุกสาเหตุ
- การเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือด
- กล้ามเนื้อหัวใจตายที่ไม่ถึงแก่ชีวิต
- ภาวะหัวใจหยุดเต้นที่ได้รับการช่วยให้ฟื้นคืนชีพ
- การเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลสำหรับอาการปวดเค้นหน้าอกชนิดไม่คงที่
- การเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลเนื่องจากหัวใจล้มเหลว
- โรคหลอดเลือดสมอง
- จำนวนการเสียชีวิตเนื่องจากโรคหัวใจและหลอดเลือด กล้ามเนื้อหัวใจตายที่ไม่ถึงแก่ชีวิต หลอดเลือดสมองตีบ/แตก ภาวะหัวใจหยุดเต้นที่ได้รับการช่วยให้ฟื้นคืนชีพ หรือ การเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลเนื่องจากอาการปวดเค้นหัวใจชนิดไม่คงที่หรือหัวใจล้มเหลวรวมกัน
- การใช้ทรัพยากรด้านสุขภาพ ค่าใช้จ่าย และความคุ้มค่า

โปรดดู [หัวข้อ 18](#) สำหรับวัตถุประสงค์หลักและวัตถุประสงค์รองของการศึกษาแยกย่อย ISCHEMIA-CKD

4. รูปแบบการวิจัย

การศึกษา ISCHEMIA เป็นการศึกษาประสิทธิภาพแบบเปรียบเทียบในระดับนานาชาติ ผู้เข้าร่วมการศึกษาประมาณ 8,000 คนในศูนย์วิจัยประมาณ 500 แห่งทั่วโลกที่เป็นโรคหัวใจขาดเลือดชนิดคงที่ (SIHD) และมีภาวะหัวใจขาดเลือดระดับปานกลางเป็นอย่างน้อยจากการทดสอบภาวะหัวใจขาดเลือด จะได้รับการสุ่มในอัตราส่วน 1:1 เข้าสู่กลุ่มที่ใช้กลยุทธ์การรักษาแบบ INV หรือแบบ CON ในการศึกษาหลัก นอกจากนี้ ผู้เข้าร่วมการศึกษาประมาณ 1,000 คน ที่เป็นโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้าย (ซึ่งตามคำจำกัดความไว้ว่ามีค่า eGFR <30 หรือกำลังได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม) และมีภาวะหัวใจขาดเลือดระดับปานกลางเป็นอย่างน้อยจากการทดสอบภาวะหัวใจขาดเลือด จะได้รับการสุ่มในอัตราส่วน 1:1 เข้าสู่กลุ่มที่ใช้กลยุทธ์การรักษาแบบ INV หรือแบบ CON ในการศึกษาแยกย่อย CKD ที่ไม่บังคับ (ดู [หัวข้อ 18](#)) นอกจากนี้ จะมีการดำเนินการศึกษาแยกย่อยแบบไม่บังคับอื่นๆ (ดู [หัวข้อ 19](#))

4.1 ขั้นตอนในการศึกษา

ดูรายละเอียดในรูปที่ 1 ผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจขาดเลือดระดับปานกลางเป็นอย่างน้อย (ดูหัวข้อ 5.1) จะถูกระบุและคัดกรองตามเกณฑ์การคัดเข้า/คัดออก (ดูหัวข้อ 4.3) ผู้ป่วยซึ่งคาดว่าจะมีสิทธิ์เข้าร่วมการศึกษามอาจได้รับการคัดกรองล่วงหน้า ตัวอย่างเช่น ก่อนการทดสอบการขาดเลือดซึ่งมีข้อบ่งชี้ทางคลินิก ในสถานพยาบาลที่ผู้ป่วย SIHD เข้ารับการรักษา ผู้ป่วยมีคุณสมบัติตรงตามเกณฑ์การเข้าร่วมการวิจัยและอาการหัวใจขาดเลือด (ตัดสินโดยศูนย์วิจัย) และสนใจเข้าร่วมในการศึกษาจะลงทะเบียนเข้าร่วมการศึกษาโดยการลงนามในหนังสือแสดงความยินยอมและได้รับหมายเลขประจำตัวผ่านระบบบริการข้อมูลเสี่ยงอัตโนมัติ (IVRS) หรือระบบบริการข้อมูลทางเว็บอัตโนมัติ (IXRS) (ดูหัวข้อ 5.3) ข้อมูลการทดสอบการขาดเลือด (เช่น ภาพถ่าย, ECG, รายงาน) ของผู้เข้าร่วมการศึกษาที่ลงทะเบียนแล้วจะถูกส่งต่อไปยังห้องปฏิบัติการหลักที่เกี่ยวข้องด้วยวิธีการทางอิเล็กทรอนิกส์ (ดูรูปที่ 1)

ขั้นตอนการตรวจ CCTA: ผู้เข้าร่วมการศึกษาที่มี eGFR ≥ 60 มล./นาที จะได้รับการตรวจ CCTA แบบปกปิด ยกเว้นว่ามีการถ่ายภาพของหลอดเลือดแดงของหัวใจด้วย CCTA หรือการตรวจหลอดเลือดหัวใจแบบรูก้ำภายใน 12 เดือนโดยมีการดำเนินโรคทางคลินิกแบบคงที่ หรือยกเว้นเมื่อศูนย์วิจัยเห็นว่า CCTA ไม่มีความจำเป็นทางคลินิกโดยอิงตามข้อยกเว้นที่ได้รับไว้ใน MOO และได้รับการอนุมัติจาก CCC ตัวอย่างการยกเว้นดังกล่าวอาจรวมถึงความแปรผันของการคำนวณค่า eGFR ซึ่งขึ้นอยู่กับนโยบายของห้องปฏิบัติการท้องถิ่น หรือข้อบ่งชี้ท้องถิ่นสำหรับการทำ CCTA ซึ่งแตกต่างกันไปในแต่ละโครงการวิจัย ภาพถ่าย CCTA จะถูกส่งไปยังห้องปฏิบัติการหลัก CCTA ทางอิเล็กทรอนิกส์เพื่อทำการแปลผล ภาพถ่าย CCTA ของหลอดเลือดหัวใจจะไม่ถูกแปลผลที่ศูนย์วิจัย ยกเว้น: 1) ผู้เข้าร่วมการศึกษาถูกคัดออกเนื่องจากสิ่งที่ตรวจพบจาก CCTA ซึ่งรวมถึงสิ่งที่ตรวจพบโดยบังเอิญ ในกรณีที่ตรวจพบสิ่งที่ทำให้จำเป็นต้องคัดออก ผู้เข้าร่วมการศึกษาก็ไม่สามารถเข้าร่วมการศึกษาต่อไปได้ และจะมีการส่งรายงานสิ่งที่ตรวจพบไปยังศูนย์วิจัย 2) ผู้เข้าร่วมการศึกษาถูกคัดออกจากการสุ่มด้วยเหตุผลอื่นๆ 3) ผู้เข้าร่วมการศึกษาได้รับการตรวจสวนหัวใจซึ่งกำหนดโดยโครงการวิจัยหรือไม่ได้กำหนดโดยโครงการวิจัย และการทบทวนสิ่งที่ตรวจพบใน CCTA มีความเหมาะสมต่อการวางแผนการเปิดหลอดเลือดที่อุดตัน

ศูนย์วิจัยอาจแปลผลภาพถ่าย CT ของส่วนที่ไม่ใช่หลอดเลือดหัวใจภายในประเทศเพื่อประเมินสิ่งที่ตรวจพบโดยบังเอิญที่ไม่เกี่ยวข้องกับหลอดเลือดหัวใจ ขอสนับสนุนให้ทำการทบทวน หากห้องปฏิบัติการหลักตรวจพบบางสิ่งบางอย่างโดยบังเอิญจากการตรวจ CCTA ซึ่งไม่ทำให้ผู้ป่วยเสียสิทธิ์การเข้าร่วมการวิจัย เช่น ก้อนขนาดเล็กในปอด สามารถดูรายการสิ่งที่ตรวจพบโดยบังเอิญซึ่งทางห้องปฏิบัติการหลัก CCTA ทำการคัดกรองเป็นประจำได้จาก MOO

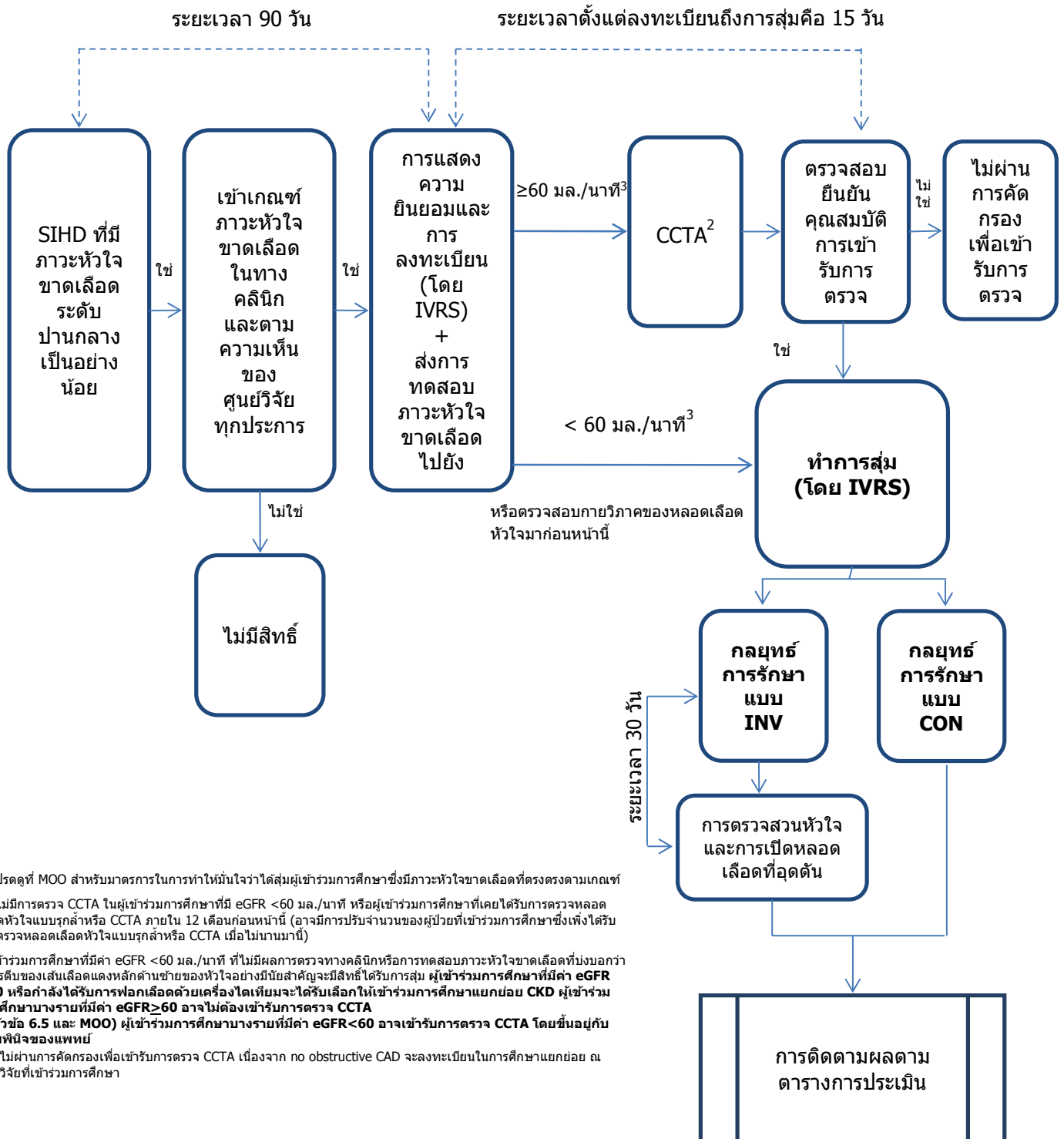
ผู้เข้าร่วมการศึกษาทุกรายที่มีคุณสมบัติเหมาะสมสำหรับการตรวจ CCTA จะถูกสุ่มเข้ากลุ่มที่ใช้กลยุทธ์การรักษาแบบ INV หรือแบบ CON โดยระบบ IVRS/IXRS

ผู้เข้าร่วมการศึกษาที่ทราบว่ามีหรือมีความเป็นไปได้สูงที่จะมีการตีบของหลอดเลือดหัวใจด้านซ้ายที่ไม่ได้ป้องกัน $\geq 50\%$ จะถูกคัดออกก่อนการสุ่ม วิธีการหลักในการระบุผู้ป่วยดังกล่าว คือการตรวจ CCTA ผู้เข้าร่วมการศึกษาที่มี $\text{eGFR} < 60$ มล./นาที จะไม่ได้รับการตรวจ CCTA เนื่องจากจะเพิ่มความเสี่ยงต่อภาวะความเสื่อมของไตเฉียบพลันเนื่องจากสารทึบรังสี (contrast-induced nephropathy) นอกจากนี้ผู้วิจัยประจำศูนย์วิจัยและแพทย์ส่วนตัวของผู้เข้าร่วมการศึกษาเชื่อว่ามีประโยชน์ที่คุ้มต่อความเสี่ยงดังกล่าว ผู้เข้าร่วมการศึกษารายที่มี $\text{eGFR} \geq 60$ อาจไม่ได้รับการตรวจ CCTA (ดูหัวข้อ 5.5 และ MOO) แนวทางปฏิบัติในแต่ละท้องถิ่นอาจแตกต่างกันไป ทั้งนี้ ขึ้นอยู่กับการคำนวณ eGFR และจุดตัดของ eGFR ที่เป็นตัวกำหนดในการตรวจ CCTA ผู้เข้าร่วมการศึกษาที่ไม่ได้รับการตรวจ CCTA ซึ่งไม่น่าจะมีการตีบของหลอดเลือดหัวใจด้านซ้ายที่ไม่ได้ป้องกันตามความเห็นของแพทย์ของผู้เข้าร่วมการศึกษา จะเข้าสู่การสุ่มทันที

ผู้ป่วยที่ผ่านการตรวจสมรรถภาพหัวใจขณะออกกำลังกาย (ETT) เพียงอย่างเดียวโดยไม่มีการถ่ายภาพ (เช่น การทดสอบการออกกำลังกายบนสายพาน และการปั่นจักรยานวัดงาน) จะต้องมามีคุณสมบัติเหมาะสมสำหรับการตรวจ CCTA และต้องได้รับการตรวจ CCTA ก่อนการสุ่ม ยกเว้น ผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์ยกเว้นเป็นกรณีพิเศษ เช่น ผู้ป่วยที่เคยได้รับการตรวจ CCTA หรือการตรวจหลอดเลือดหัวใจแบบบุกล้ำภายใน 12 เดือน (ดู MOO สำหรับข้อยกเว้นอื่นๆ)

ช่วงเวลาในการสุ่ม: ผู้เข้าร่วมการศึกษาที่มีสิทธิ์ได้รับการสุ่มควรได้รับการสุ่มภายในเวลาที่กำหนดไว้คือ 15 วันหลังจากที่มอบความยินยอม และผู้เข้าร่วมการศึกษาที่ถูกสุ่มเข้ากลุ่มที่ใช้กลยุทธ์การรักษาแบบ INV ควรได้รับการตรวจสวนหัวใจภายในเวลาที่กำหนดไว้ คือ 30 วันหลังการสุ่ม พร้อมทั้งเข้ารับการเปิดหลอดเลือดที่อุดตันอย่างเต็มที่ (ORT) โดยเร็วหลังจากนั้นตามความเหมาะสม ผู้เข้าร่วมการศึกษาจะต้องอยู่ในการศึกษาเป็นระยะเวลาประมาณ 4 ปี จะมีการติดตามผลผู้เข้าร่วมการศึกษาที่ได้รับการสุ่มแล้วเป็นเวลาประมาณ 4 ปีโดยเฉลี่ย ระยะเวลาการติดตามผลที่สั้นที่สุดสำหรับผู้เข้าร่วมการศึกษาที่ได้รับการสุ่มแล้วจะอยู่ที่ประมาณ 18-24 เดือนหลังการสุ่มผู้เข้าร่วมการศึกษารายสุดท้าย ตารางการประเมินอยู่ใน [หัวข้อที่ 9](#)

รูปที่ 1 ขั้นตอนการศึกษา



4.2 ประชากรในการศึกษา

ผู้ป่วยที่มี SIHD และมีภาวะหัวใจขาดเลือดระดับปานกลางเป็นอย่างน้อย SIHD เป็นคำเดียวกับ stable coronary artery disease และหมายถึง ผู้ป่วยที่เป็นโรคหลอดเลือดหัวใจอุดตันที่มีอาการทางคลินิกคงที่ (เช่น ผู้ซึ่งไม่อยู่ในระยะไม่คงที่ เช่น กลุ่มอาการหลอดเลือดหัวใจเฉียบพลัน)

การลงทะเบียนภายในกลุ่มย่อยใดๆ รวมถึงโดยศูนย์วิจัยที่ทำการศึกษาร่วมกัน อาจมีการปรับปรุงเพื่อให้แน่ใจถึงการเป็นตัวแทนของประชากรที่ศึกษา

4.3 เกณฑ์การคัดเข้า/คัดออก

เกณฑ์การคัดเข้า/คัดออกที่ใช้ในการคัดกรองจะประกอบด้วย การประเมินผู้ป่วยตามเกณฑ์ทางคลินิกและเกณฑ์ของภาวะหัวใจขาดเลือด ณ ศูนย์วิจัยแต่ละแห่ง ความสามารถและความเต็มใจในการมอบความยินยอมและความจำเป็นที่จะต้องทำ CCTA ห้องปฏิบัติการหลักจะทำงานร่วมกับศูนย์วิจัยเพื่อให้แน่ใจว่าได้ทำการสุ่มผู้เข้าร่วมการศึกษาที่มีภาวะหัวใจขาดเลือดระดับปานกลางเป็นอย่างน้อย

4.3.1 เกณฑ์ก่อนการแสดงความยินยอม

ผู้ป่วยจะถูกคัดกรองตามเกณฑ์การคัดเข้าและเกณฑ์การคัดออกต่อไปนี้:

การคัดเข้า (ก่อนการแสดงความยินยอม)

1. มีภาวะหัวใจขาดเลือดปานกลางเป็นอย่างน้อยจากการทำการทดสอบประเมินภาวะหัวใจขาดเลือด (ดูโครงการวิจัย [ภาคผนวก A](#))
2. ผู้เข้าร่วมการศึกษาเต็มใจที่จะแสดงความยินยอม
3. อายุ ≥ 21 ปี

การคัดออก (ก่อนการแสดงความยินยอม)

1. LVEF $< 35\%$
2. มีประวัติการตีบของหลอดเลือดหัวใจด้านซ้ายที่ไม่ได้รับการป้องกัน $\geq 50\%$ จากการตรวจหลอดเลือดหัวใจด้วยเครื่องเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ (CCTA) ก่อนหน้านี้ หรือการตรวจสวนหัวใจก่อนหน้านี้ (ถ้ามี)
3. พบ "no obstructive CAD" (มีการตีบ $< 50\%$ ในเส้นเลือดหลักชั้นนอกทุกเส้น) ในการตรวจ CCTA ก่อนหน้านี้ หรือการตรวจสวนหัวใจก่อนหน้านี้ไม่เกิน 12 เดือน
4. ภาวะวิภาคของหลอดเลือดหัวใจไม่เหมาะสำหรับการรักษาด้วยวิธี PCI หรือ CABG
5. มีอาการปวดแสบหัวใจในระดับที่ไม่สามารถยอมรับได้ ถึงแม้ว่าจะได้รับการรักษาด้วยยาอย่างเต็มที่แล้วก็ตาม
6. ผลการควบคุมอาการปวดแสบหัวใจด้วยยาไม่เป็นที่น่าพอใจอย่างยิ่ง
7. มีประวัติไม่ให้ความร่วมมือในการรับประทานยา

8. มีกลุ่มอาการหลอดเลือดหัวใจเฉียบพลันภายใน 2 เดือนก่อนหน้านี้
9. ได้รับการทำ PCI ภายใน 12 เดือนก่อนหน้านี้
10. มีโรคหลอดเลือดสมองภายใน 6 เดือนก่อนหน้า หรือมีเลือดออกในกะโหลกศีรษะที่เกิดขึ้นเอง
11. มีประวัติของหัวใจห้องล่างเต้นเร็วผิดปกติ (ventricular tachycardia) ซึ่งต้องการการรักษาเพื่อให้อาการหัวใจห้องล่างเต้นเร็วผิดปกติหยุดลงหรือมีประวัติของหัวใจห้องล่างเต้นเร็วผิดปกติที่ต่อเนื่องแบบแสดงอาการ (symptomatic sustained ventricular tachycardia) ที่ไม่ได้เกิดจากสาเหตุชนิดผันกลับได้ที่เกิดขึ้นชั่วคราว
12. ภาวะหัวใจล้มเหลวคลาส III-IV ตามเกณฑ์ของ NYHA ตั้งแต่เริ่มต้นการศึกษาหรือเคยได้รับการรักษาตัวในโรงพยาบาลเพื่อรักษาการกำเริบของภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรังภายใน 6 เดือนก่อนหน้านี้
13. กล้ามเนื้อหัวใจโป่งพองหรือภาวะกล้ามเนื้อหัวใจหนาที่ไม่มีการขาดเลือด
14. โรคไตระยะสุดท้ายที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมหรือ มีอัตราการกรองของไตโดยประมาณ (eGFR) <30 มล./นาที่ (ไม่ถือเป็นเกณฑ์การคัดออกสำหรับการศึกษาแยกย่อย CKD, ดูการศึกษาแยกย่อย CKD, หัวข้อ 18)
15. โรคลิ้นหัวใจชนิดร้ายแรง หรือ โรคลิ้นหัวใจที่อาจต้องการการผ่าตัด หรือการเปลี่ยนลิ้นหัวใจผ่านหลอดเลือด (percutaneous valve replacement) ระหว่างการศึกษา
16. แพ้สารที่บ่งชี้ซึ่งการให้ยาป้องกันลิ่มหน้าไม่สามารถป้องกันผลข้างเคียงได้อย่างเพียงพอ หรือเคยมีอาการแพ้อย่างรุนแรง (anaphylaxis) ต่อสารที่บ่งชี้
17. มีกำหนดการที่จะต้องผ่าตัดใหญ่ซึ่งจำเป็นต้องหยุดรับประทานยาต้านเกล็ดเลือดสองขนานชั่วคราว (ทั้งนี้ ผู้ป่วยอาจสามารถเข้าร่วมการศึกษาได้หลังการผ่าตัดดังกล่าว)
18. อายุคาดเฉลี่ยต่ำกว่าระยะเวลาของการศึกษาเนื่องจากโรคที่เป็นร่วมซึ่งไม่เกี่ยวข้องกับหัวใจและหลอดเลือด
19. การตั้งครรภ์ (ทราบว่าจะตั้งครรภ์; ต้องได้รับการยืนยันก่อนตรวจ CCTA และ/หรือการสแกน, ถ้ามีโอกาสตั้งครรภ์)
20. ผู้ป่วยซึ่งแพทย์พิจารณาเห็นว่าอาจมีการตีบของหลอดเลือดหัวใจหลักด้านซ้ายที่ไม่ได้รับการป้องกันที่ร้ายแรง (ผู้ป่วยซึ่งสามารถเข้ารับการตรวจ CCTA จะได้รับการประเมินหลอดเลือดหัวใจโคโรนารีหลักด้านซ้ายด้วยสายคาโตนโดยห้องปฏิบัติการกลางสำหรับตรวจ CCTA)
21. เข้าร่วมในการศึกษาอื่นซึ่งมีการใช้ยาหรืออุปกรณ์รักษาโรคหัวใจ-ที่ยังไม่ผ่านการรับรอง
22. ไม่สามารถปฏิบัติตามขั้นตอนต่างๆ ในโครงการวิจัยได้
23. มีน้ำหนักตัวหรือขนาดตัวเกินขีดจำกัดสำหรับการตรวจ CCTA หรือการตรวจสวนหัวใจที่ศูนย์วิจัย
24. เพิ่งเริ่มมีอาการปวดเค้นหัวใจคลาส III ตามเกณฑ์ของสมาคมหัวใจและหลอดเลือดแห่งแคนาดา (Canadian Cardiovascular Society) หรืออาการปวดเค้นหัวใจใน คลาสใดๆ ที่มีการดำเนินโรคอย่างรวดเร็วหรือมีแบบแผนที่ทรุดลงอย่างรวดเร็ว
25. อาการปวดเค้นหัวใจคลาส IV ตามเกณฑ์ของสมาคมหัวใจและหลอดเลือดแห่งแคนาดา รวมถึงอาการปวดเค้นหัวใจขณะพักที่ไม่เกิดจากการกระตุ้น
26. มีความเสี่ยงสูงในการเกิดเลือดออกซึ่งอาจเป็นข้อห้ามในการใช้ยาต้านเกล็ดเลือดสองขนาน

27. ผู้ที่ได้รับการผ่าตัดเปลี่ยนหัวใจ
28. เคยทำ CABG, ยกเว้นการทำ CABG ที่ผ่านมานานกว่า 12 เดือน และมีกายวิภาคของหลอดเลือดหัวใจที่เหมาะสมสำหรับการทำ PCI หรือทำ CABG เพื่อเปิดหลอดเลือดที่อุดตันในบริเวณขาดเลือดไปเลี้ยงอย่างสมบูรณ์ (ต้องมีการรับรองจาก CCC)

4.3.2 เกณฑ์หลังการลงทะเบียน (แสดงความยินยอม) และก่อนการสุ่ม

ผู้เข้าร่วมการศึกษาที่มอบความยินยอมและมีคุณสมบัติเหมาะสมในตามเกณฑ์ทางคลินิกจะได้รับการลงทะเบียนผ่านระบบ IVRS/IXRS จะถือว่าผู้เข้าร่วมการศึกษาเหล่านั้นได้ลงทะเบียนเข้าร่วมการศึกษาแล้ว และจะได้รับการประเมินภาวะหัวใจขาดเลือดโดยห้องปฏิบัติการหลักที่เกี่ยวข้องและอาจได้รับการทำ CCTA แบบปกปิด (หากค่า eGFR ≥ 60 มล./นาทีหรือตามที่กำหนดไว้ใน MOO) ผู้เข้าร่วมการศึกษาซึ่งเข้าเกณฑ์การคัดออกต่อไปนี้จะไม่ได้รับการสุ่ม

การคัดออก (หลังการแสดงความยินยอมและก่อนการสุ่ม)

1. ตั้งครรภ์ (หญิงในวัยเจริญพันธุ์ต้องมีผลการทดสอบการตั้งครรภ์เป็นลบก่อนการตรวจ CCTA)
2. พบการตีบของหลอดเลือดหัวใจเส้นหลักด้านซ้าย $\geq 50\%$ (ไม่ได้รับการป้องกัน) จากการตรวจ CCTA
3. พบ "โรคหลอดเลือดหัวใจชนิด no obstructive" (มีการตีบ $< 50\%$ ในเส้นเลือดหลักชั้นนอกทุกเส้น) จากการตรวจ CCTA (ผู้เข้าร่วมการศึกษาที่ถูกคัดออกจากการสุ่มด้วยเหตุผลนี้จะถูกพิจารณาให้เข้าร่วมการศึกษาแยกย่อย CIAO-ISCHEMIA; โปรดดู [ภาคผนวก B](#))
4. รายการสิ่งที่ตรวจพบโดยบังเอิญจากการทำ CCTA ที่มีความสำคัญทางคลินิก (เช่น จุดในปอดที่สงสัยว่าจะเป็นมะเร็ง โปรดดูรายละเอียดจาก MOO)
5. การเกิดเหตุการณ์ทางคลินิกระหว่างช่วง เช่น เหตุการณ์ซึ่งเป็นจุดยุติปฐมภูมิหรือทุติยภูมิ หรือการตรวจพบสิ่งที่เข้าข่ายเกณฑ์การคัดออก

5. ขั้นตอนการศึกษา

5.1 การทดสอบประเมินภาวะหัวใจขาดเลือด

เกณฑ์ที่ถือว่ามีความเสี่ยงหัวใจขาดเลือดระดับปานกลางเป็นอย่างน้อยในการทดสอบแต่ละวิธีและเหตุผลที่เลือกวิธีการทดสอบดังกล่าวมาใช้ได้อธิบายไว้ใน [ภาคผนวก A](#) ของโครงการวิจัย อาจดำเนินการทดสอบภาวะหัวใจขาดเลือดเพื่อยืนยันคุณสมบัติเข้าร่วมการศึกษา ก่อนหรือหลังที่เริ่มต้นและปรับการรักษาด้วยยาสำหรับ SIHD ในทำนองเดียวกัน ผู้เข้าร่วมการศึกษาก็ได้รับยาเพื่อรักษา SIHD อยู่แล้ว อาจใช้หรือหยุดการใช้ยาในวันที่ทดสอบภาวะหัวใจขาดเลือดเพื่อยืนยันคุณสมบัติเข้าร่วมการศึกษา โดยให้สอดคล้องกับหลักปฏิบัติทางคลินิกตามปกติ^{40, 41} มีสายด่วนให้ความช่วยเหลือตลอด 24 ชั่วโมงทุกวันสำหรับศูนย์วิจัยเพื่อช่วยเหลือเกี่ยวกับการยืนยันคุณสมบัติการเข้าร่วมการศึกษา การสมัครเข้าร่วมการศึกษา และการปฏิบัติตามโครงการวิจัย ศูนย์วิจัยอาจส่งการทดสอบภาวะหัวใจขาดเลือดแบบนิรนาม (ภาพถ่ายและ/หรือ ECG) เพื่อให้ทางห้องปฏิบัติการหลักของการศึกษาพิจารณาว่าผู้ป่วยมีคุณสมบัติร่วมการศึกษาหรือไม่ก่อนการลงทะเบียน ตามที่ได้รับอนุญาตโดย IRB/EC ในท้องถิ่นและคณะกรรมการคุ้มครองข้อมูลส่วนบุคคล

5.2 ขั้นตอนการแสดงความยินยอม

ผู้วิจัยหรือผู้ที่ได้รับมอบหมายจะทบทวนรายละเอียดในการศึกษาร่วมกับผู้ที่จะเข้าร่วมการศึกษา การพูดคุยทำความเข้าใจนี้ถือเป็นขั้นตอนที่สำคัญอย่างยิ่งของกระบวนการแสดงความยินยอม ซึ่งจะมีการใช้เวลาผู้ป่วยอย่างเต็มที่ในพูดคุยสอบถามและอ่านเอกสารแสดงความยินยอม กลยุทธ์มาตรฐานที่ใช้การดูแลรักษาผู้ป่วยสองกลยุทธ์จะถูกนำมาเปรียบเทียบกันในการศึกษานี้และแพทย์ควรรับสมัครผู้ป่วยซึ่งไม่ปักใจเชื่อว่าแนวทางการรักษาใดที่ดีกว่ากัน แบบแผนของการปฏิบัติโดยทั่วไปจะแตกต่างกันอย่างมากภายในและระหว่างภูมิภาค การพูดคุยทำความเข้าใจกับผู้ป่วยที่คาดว่าจะเข้าร่วมการศึกษาคำนึงถึงแนวทางปฏิบัติในท้องถิ่นเหล่านี้ ผู้วิจัยหรือผู้ที่ได้รับมอบหมายพร้อมที่จะตอบคำถามเกี่ยวกับการศึกษา รวมถึงขั้นตอน ความเสี่ยง และทางเลือกต่างๆ แก่ผู้ป่วย ผู้ป่วยจะต้องลงชื่อและวันที่ในเอกสารแสดงความยินยอมตามกฎหมายฉบับนี้ในท้องถิ่น

นอกจากนี้ จะมีการขอความยินยอมจากผู้ป่วยที่คาดว่าจะเข้าร่วมการศึกษาเพื่อเก็บตัวอย่างชีวภาพไว้ในคลังเก็บตัวอย่าง และขออนุญาตใช้ตัวอย่างชีวภาพดังกล่าวสำหรับการตรวจวิเคราะห์ดิวบ่งชี้ทางชีวภาพและ/หรือการวิเคราะห์ทางพันธุกรรม (DNA) ในส่วนของการศึกษาแบบไม่บังคับซึ่งดำเนินการในศูนย์วิจัยที่เข้าร่วมโครงการ จะมีการแจ้งให้ผู้ป่วยที่คาดว่าจะเข้าร่วมการศึกษาทราบว่าการปฏิเสธการเข้าร่วมในส่วนของการวิเคราะห์ดิวบ่งชี้ทางชีวภาพหรือการวิเคราะห์ทางพันธุกรรมของการศึกษานี้จะไม่ปิดโอกาสในการเข้าร่วมการศึกษาหลัก สำเนาของเอกสารแสดงความยินยอมที่ลงชื่อแล้วจะถูกมอบให้แก่ผู้เข้าร่วมการศึกษา ส่วนต้นฉบับจะถูกเก็บรักษาอย่างปลอดภัยร่วมกับบันทึกข้อมูลการวิจัยของผู้เข้าร่วมการศึกษาดังกล่าว

จะมีการขอความยินยอมที่เฉพาะเจาะจงก่อนที่ดำเนินการตามขั้นตอนใดๆ ที่กำหนดไว้ในโครงการวิจัยซึ่งจำเป็นต้องขอความยินยอมเสียก่อน (รวมทั้ง CCTA) การแสดงความยินยอมดังกล่าวจะอนุญาตให้ผู้วิจัยส่งต่อข้อมูลด้านสุขภาพที่ได้รับการคุ้มครอง (PHI) ไปยังศูนย์ประสานงานด้านคลินิก (CCC) และ/หรือองค์การวิจัยส่วนภูมิภาค ซึ่งทำหน้าที่เป็นศูนย์ประสานงานในประเทศ/ภูมิภาค ยกเว้นว่ามีระเบียบข้อบังคับห้ามไว้ ซึ่งจะทำให้ศูนย์วิจัยอื่นภายในประเทศนั้นๆ หรือ CCC สามารถติดตามผลของผู้เข้าร่วมการศึกษาได้ในกรณีที่ศูนย์วิจัยหนึ่งปิดตัวลงหรือไม่สามารถติดตามผลต่อไปได้เนื่องจากสาเหตุใดก็ตาม รวมทั้งตรวจสอบสถานะการมีชีวิต จะมีการปฏิบัติตามระเบียบข้อบังคับว่าด้วยการคุ้มครองข้อมูลส่วนบุคคลของทุกประเทศ (เช่น กฎหมายว่าด้วยการควบคุมและการส่งผ่านข้อมูลทางการแพทย์ระหว่างประเทศ [HIPAA] ของสหรัฐอเมริกา กฎหมายคุ้มครองข้อมูลส่วนบุคคลและเอกสารอิเล็กทรอนิกส์ [PIPEDA] ของแคนาดา ระเบียบข้อบังคับว่าด้วยการคุ้มครองข้อมูลส่วนบุคคลแห่งสหภาพยุโรป [EU Directive]) สำหรับผู้เข้าร่วมการศึกษานออเมริกาเหนือเท่านั้น จะมีการส่ง PHI ไปยัง EQOLCC

5.3 ระบบบริการข้อมูลเสียงอัตโนมัติ (IVRS) และ ระบบบริการข้อมูลทางเว็บอัตโนมัติ (IXRS)

การลงทะเบียนและการสุ่มจะเสร็จสมบูรณ์เมื่อติดต่อกับ IVRS หรือ IXRS เมื่อผู้เข้าร่วมการศึกษาที่มีคุณสมบัติตามเกณฑ์ทางคลินิกและเกณฑ์การทดสอบภาวะหัวใจขาดเลือดของศูนย์วิจัยมอบความยินยอมแล้ว ผู้ประสานงานการวิจัยหรือผู้วิจัยประจำศูนย์วิจัยจะโทรเข้าสู่ระบบ IVRS หรือลงชื่อเข้าสู่ระบบ IXRS เพื่อรับหมายเลขประจำตัวผู้เข้าร่วมการศึกษา ณ จุดนี้ ผู้เข้าร่วมการศึกษาจะได้รับการลงทะเบียนว่า *สมัครแล้ว*

ระบบ IVRS/IXRS จะมีภาษาต่างๆ ให้เลือกสำหรับศูนย์วิจัยในประเทศต่างๆ เพื่อกำจัดข้อผิดพลาดในการบันทึกหลักฐานด้วยมือ ระบบ IVRS/IXRS จะถูกตั้งโปรแกรมให้ส่งต่อข้อมูลของผู้เข้าร่วมการศึกษาและหมายเลขประจำตัวผู้เข้าร่วมการศึกษาด้วยระบบอิเล็กทรอนิกส์เพื่อสร้างสมุดบันทึกข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ของผู้เข้าร่วมการศึกษาภายในระบบเครื่องเก็บข้อมูลอัตโนมัติ (EDC)

ในการสุ่มผู้เข้าร่วมการศึกษา ผู้ประสานงานการศึกษาหรือผู้วิจัยจะโทรเข้าสู่ระบบ IVRS หรือลงชื่อเข้าสู่ระบบ IXRS เป็นครั้งที่สอง อาสาสมัครที่มีคุณสมบัติตรงตามเกณฑ์การคัดเลือก/การคัดออกทางคลินิก ของศูนย์วิจัย และห้องปฏิบัติการหลักจะได้รับการสุ่มเข้าสู่กลุ่มที่ใช้กลยุทธ์การรักษาแบบ INV หรือ CON และจะได้รับการลงทะเบียนว่า *ได้รับการสุ่มแล้ว* ข้อมูลนี้จะถูกส่งไปยังสมุดบันทึกข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ของผู้เข้าร่วมการศึกษาซึ่งอยู่ในระบบ EDC

รายละเอียดเกี่ยวกับการลงทะเบียนและการสุ่มระบุอยู่ใน MOO และในเอกสารเกี่ยวกับระบบ IVRS/IXRS โดยเฉพาะ

5.4 การตรวจยืนยันภาวะหัวใจขาดเลือดโดยห้องปฏิบัติการหลัก

ข้อมูลการทดสอบภาวะหัวใจขาดเลือดของผู้เข้าร่วมการศึกษาที่ลงทะเบียนแล้ว (เช่น ภาพถ่าย, ECG, รายงาน) จะถูกส่งต่อไปยังห้องปฏิบัติการหลักที่เกี่ยวข้องด้วยระบบอิเล็กทรอนิกส์ ห้องปฏิบัติการหลักจะทบทวนและแปลผลระดับความรุนแรงของภาวะหัวใจขาดเลือด ศูนย์วิจัยจะรอผลตรวจยืนยันของภาวะหัวใจขาดเลือดก่อนที่จะทำ CCTA (หรือก่อนการสุ่มสำหรับผู้ป่วยที่ไม่ต้องทำ CCTA) ยกเว้นว่า CCC อนุญาตให้เป็นกรณียกเว้น

5.5 การตรวจหลอดเลือดหัวใจด้วยเครื่องเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ (CCTA)

โดยทั่วไปแล้ว การตรวจหลอดเลือดหัวใจด้วยเครื่องเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ (CCTA) จะทำในผู้เข้าร่วมการศึกษาที่มี $eGFR \geq 60$ มล./นาที่ เพื่อค้นหาและคัดผู้เข้าร่วมการศึกษาที่มีการตีบตันของหลอดเลือดหัวใจด้านซ้ายรุนแรง (คือมีการตีบตันที่ไม่ได้รับการป้องกัน $\geq 50\%$) และผู้เข้าร่วมการศึกษาที่เป็นโรคหลอดเลือดหัวใจชนิด no obstructive CAD (มีการตีบตัน $< 50\%$ ในเส้นเลือดหัวใจชั้นนอกทุกเส้น) ออกจากการศึกษา โดยทั่วไปแล้วผู้เข้าร่วมการศึกษาที่มี $eGFR < 60$ มล./นาที่ จะไม่ต้องเข้ารับการตรวจ CCTA เนื่องจากเสี่ยงต่อภาวะความเสี่ยงของไตเฉียบพลันเนื่องจากสารทึบรังสี (contrast-induced nephropathy) และการมีสิทธิเข้าร่วมการศึกษาจะขึ้นกับดุลยพินิจของแพทย์ว่าผู้ป่วยมีความเป็นไปได้มากน้อยเพียงใดที่จะมีการตีบตันของเส้นเลือดหลักข้างซ้ายชั้นรุนแรง ในกลุ่มประชากรย่อยนี้ ผู้เข้าร่วมการศึกษาอาจได้รับการสุ่มหากแพทย์ผู้ทำการรักษาไม่สงสัยว่าผู้ป่วยมีการตีบตันของหลอดเลือดหัวใจหลักด้านซ้ายอย่างรุนแรงที่ไม่ได้รับการป้องกัน โดยพิจารณาจากผลจากการทดสอบสมรรถภาพหัวใจขณะออกกำลังกาย รวมถึงภาพถ่ายหลอดเลือดหัวใจในกรณีที่สามารถทำได้ อย่างไรก็ตามหากแพทย์สงสัยว่าผู้ป่วยมีการตีบตันของหลอดเลือดหัวใจหลักด้านซ้ายอย่างรุนแรง ผู้ป่วยเหล่านี้จะไม่ได้ร่วมการศึกษา มีข้อยกเว้นเพิ่มเติมสำหรับการตัดสินใจให้ตรวจ CCTA โดยพิจารณาจากค่า $eGFR$ (โปรดดูหัวข้อ 4.1 และ MOO) หากการคำนวณค่า $eGFR$ ในห้องอื่นต่างจากค่า $eGFR$ ที่คำนวณโดยระบบ IXRS ผู้วิจัยที่ศูนย์วิจัยต้องปฏิบัติตามแนวทางการพิจารณาคุณสมบัติของผู้มีสิทธิเข้ารับการตรวจ CCTA ที่ใช้ในท้องถิ่น (เช่น ศูนย์วิจัย

อาจใช้วิธีการคำนวณค่า eGFR ของท้องถิ่นในการตัดสินใจว่าผู้เข้าร่วมการศึกษามีคุณสมบัติในการเข้ารับการตรวจ CCTA หรือไม่) ผู้ป่วยที่มีคุณสมบัติเข้ารับการตรวจ CCTA โดยอาศัยผลตรวจสมรรถภาพหัวใจขณะออกกำลังกาย (ETT) จะได้รับการตรวจ CCTA ก่อนการสุม เว้นแต่จะมีข้อยกเว้นบางอย่างเช่น ผู้ป่วยที่เคยได้รับการตรวจ CCTA หรือการตรวจหลอดเลือดหัวใจแบบรุกล้ำภายใน 12 เดือนก่อนหน้านี้ (โปรดดูข้อยกเว้นอื่นๆ ได้จาก MOO)

จะมีการใช้เทคนิคลดปริมาณรังสี เราขอแนะนำให้ใช้วิธีการถ่ายภาพรังสีแบบจำเพาะต่อผู้ป่วยที่มีมาตรฐานเดียวกันทั้งหมดซึ่งให้ผลตรวจ CCTA คุณภาพสูงในขณะที่ใช้รังสีในปริมาณต่ำ วิธีการลดรังสีประกอบด้วย ECG dose modulation, การใช้ค่าความต่างศักย์ของหลอดเลือดตามน้ำหนักตัว การลดการคลุมพื้นที่แกน Z ให้น้อยที่สุด การจำกัดขอบเขตการมองเห็น และการควบคุมการรับสัมผัสรังสีแบบอัตโนมัติ ที่สำคัญก็คือ เทคนิคการลดปริมาณรังสีเหล่านี้เป็นเพียงเทคนิคเสริมซึ่งสามารถตั้งโปรแกรมเข้าไปในวิธีการถ่ายภาพรังสีตามปกติ และสามารถใช้ได้กับเครื่องเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ความเร็วสูง 64 ภาพต่อการหมุน 1 รอบ กลุ่มผู้วิจัยได้ประเมินประสิทธิภาพของการใช้เทคนิคการลดปริมาณรังสีหลายๆ เทคนิครวมกัน และพบว่าปริมาณรังสีทางชีวภาพลดลง >90% (1-2 มิลลิซีเวิร์ต) โดยไม่ส่งผลกระทบต่อคุณภาพของภาพถ่ายรังสีหรือความถูกต้องในการวินิจฉัย⁵²⁻⁵⁶ ศูนย์วิจัยแต่ละแห่งจะได้รับคู่มือการใช้งานที่ถูกต้อง อ่านง่าย และวิดีโอสื่อการเรียนการสอนซึ่งจัดเตรียมไว้สำหรับการศึกษานี้ ซึ่งจะสาธิตวิธีการตรวจ CCTA ให้ได้ภาพถ่ายที่มีคุณภาพสูงโดยใช้ปริมาณรังสีต่ำ สำหรับเครื่องเอกซเรย์คอมพิวเตอร์รุ่นใหม่ๆ เราจะใช้อัลกอริทึมการลดปริมาณรังสีได้มากกว่านี้ ซึ่งรวมถึงเทคนิค prospective ECG triggering, minimization of padding และเทคนิคการสร้างภาพแบบอิตเอเรชัน (iterative reconstruction)

ห้องปฏิบัติการหลัก CCTA จะแปลผลภาพและแจ้งให้แก่ศูนย์วิจัยทราบว่ามีสิทธิ์เข้าร่วมการศึกษาหรือไม่เนื่องจาก มีการตีบทของหลอดเลือดหัวใจหลักด้านซ้ายอย่างรุนแรงที่ไม่ได้รับการป้องกัน การเป็นโรคหลอดเลือดหัวใจชนิด no obstructive หรือมีสิ่งกีดขวางพบโดยบังเอิญ สิ่งกีดขวางพบทางกายวิภาคอื่นๆ จะไม่ถูกเปิดเผยแก่ผู้เข้าร่วมการศึกษา แพทย์ผู้ทำการรักษา หรือ ศูนย์วิจัย ยกเว้นตามที่ระบุไว้ในหัวข้อ 4.1 การแปลผลการตรวจ CT สแกน รวมทั้งกายวิภาคของหลอดเลือดหัวใจจะถูกส่งให้แก่แพทย์ผู้ทำการรักษาผู้เข้าร่วมการศึกษาที่ถูกคัดออกเนื่องจากสิ่งที่พบจากการตรวจ CCTA (โปรดดูรายละเอียดในหัวข้อ 4.1 และ MOO) นอกจากนี้ อาจมีสิ่งกีดขวางพบจากการทำ CT สแกนที่อาจมีนัยสำคัญทางคลินิกซึ่งไม่อยู่ในเกณฑ์การคัดออก เช่น พบก้อนในปอด ห้องปฏิบัติการหลักจะให้บริการแปลผลของสิ่งที่ตรวจพบโดยบังเอิญตามที่ศึกษากำหนดไว้สำหรับแพทย์ผู้ทำการรักษาซึ่งคาดว่าจะร้องขอให้มีการทบทวนทางคลินิกในห้องถิ่นและการรายงานสิ่งที่ตรวจพบโดยบังเอิญ และจะยังคงถูกปกปิดผลการตรวจหลอดเลือดหัวใจ (โปรดดู MOO)

หากผู้เข้าร่วมการศึกษามีความยินยอมแล้วและยังไม่ได้รับการสุมภายหลังจากการได้รับการตรวจ CCTA แม้ว่าจะได้รับการยืนยันว่ามีคุณสมบัติเหมาะสมจากห้องปฏิบัติการหลักที่ทำการตรวจ CCTA แล้วก็ตาม จะมีการสืบสวนเกี่ยวกับการปกปิดข้อมูลต่อผู้วิจัย

ผู้เข้าร่วมการศึกษามีผลการตรวจทางคลินิก ผลการตรวจภาวะหัวใจขาดเลือด และผลการตรวจ CCTA ตรงตามเกณฑ์ผู้มีสิทธิ์เข้าร่วมการศึกษา (หรือแพทย์ตัดสินใจอนุญาตให้ผู้ป่วยเข้าร่วมการศึกษาโดยไม่ต้องรับการตรวจ CCTA) จะได้รับการสุมเข้าสู่กลุ่มที่ใช้กลยุทธ์การรักษาแบบ INV หรือ CON ผ่านทางระบบ IVRS/IXRS ระยะเวลาในการสุมผู้เข้าร่วมการศึกษาคือหลังจากการมอบความยินยอมคือไม่เกิน 15 วัน (ดูรูปที่ 1)

6. กลยุทธ์การรักษา

ตารางที่ 1 องค์ประกอบของกลยุทธ์การรักษาแบบ CON และแบบ INV

CON (หัวข้อ 6.1)	INV (หัวข้อ 6.2)
- การรักษาด้วยยาอย่างเต็มที่ (OMT; รวมถึงการจัดการอาการปวดแสบหัวใจ) (หัวข้อ 6.3) - การตรวจสอบหัวใจกรณีที่จำเป็น (หัวข้อ 6.6)	- การรักษาด้วยยาอย่างเต็มที่ (OMT; รวมถึงการจัดการอาการปวดแสบหัวใจ) (หัวข้อ 6.3) - การตรวจสอบหัวใจ - การเปิดหลอดเลือดที่อุดตันอย่างเต็มที่ (ORT) (หัวข้อ 6.4)

6.1 กลยุทธ์การรักษาแบบประคับประคอง (CON)

ในผู้เข้าร่วมการศึกษาที่ถูกสุ่มเข้าสู่กลุ่มที่ใช้กลยุทธ์การรักษาแบบ CON จะเริ่มการรักษาในเบื้องต้นด้วย **OMT เพียงอย่างเดียว** (ดังที่อธิบายไว้ด้านล่างนี้) หลักการพื้นฐานของกลยุทธ์การรักษาแบบ CON คือ เพื่อบำบัดการตรวจสอบหัวใจในผู้เข้าร่วมการศึกษาที่ล้มเหลวต่อการรักษาด้วย OMT กล่าวคือ ผู้ที่เกิดกลุ่มอาการหลอดเลือดหัวใจเฉียบพลัน (acute coronary syndrome) ภาวะหัวใจล้มเหลวชนิดขาดเลือดชนิดเฉียบพลัน (acute ischemic heart failure) หรือภาวะหัวใจหยุดเต้นที่ได้รับการช่วยให้ฟื้นคืนชีพ (resuscitated cardiac arrest) หรือผู้ที่มีอาการปวดแสบหัวใจที่ต้องได้รับการรักษาด้วยยาอย่างเต็มที่ ในผู้เข้าร่วมการศึกษาเหล่านี้ซึ่งจำเป็นต้องได้รับการตรวจสอบหัวใจระหว่างการติดตามผล การเปิดหลอดเลือดที่อุดตันควรใช้หลักการเปิดหลอดเลือดที่อุดตันอย่างเต็มที่ตามที่ระบุไว้ด้านล่างนี้

6.2 กลยุทธ์การรักษาแบบรุกราน (INV)

ในผู้เข้าร่วมการศึกษาที่ได้รับการสุ่มเข้าสู่กลุ่มที่ใช้กลยุทธ์การรักษาแบบ INV จะ**ใช้ได้รับการรักษาเริ่มต้นด้วยการตรวจสอบหัวใจ ตามด้วยการเปิดหลอดเลือดที่อุดตันตามความเหมาะสม** โดยขึ้นกับกายวิภาคของหลอดเลือดหัวใจและข้อพิจารณาทางคลินิกอื่นๆ การรักษาจะเป็นไปตามหลักการเปิดหลอดเลือดที่อุดตันอย่างเต็มที่ (ตามที่ระบุไว้ด้านล่างนี้) นอกจากนี้ ผู้เข้าร่วมการศึกษาในกลุ่ม INV ทุกคนจะได้รับ OMT ตามที่ระบุไว้ด้านล่างนี้

6.3 การรักษาด้วยยาอย่างเต็มที่ (OMT)

OMT จะประกอบด้วยการป้องกันทุติยภูมิแบบครบวงจรอย่างจริงจังด้วยการปรับเปลี่ยนรูปแบบการดำเนินชีวิตและการรักษาด้วยยา ซึ่งจะนำมาใช้อย่างเท่าเทียมกันในกลุ่มการรักษาทั้งสองกลุ่มโดยใช้แผนการรักษาเฉพาะบุคคลโดยยึดวิธีการรักษาแบบ treat-to-target เป็นหลักภายใต้การดูแลของสู่วิทยาลักษณ์ของศูนย์วิจัยและร่วมกับแพทย์ปฐมภูมิของผู้เข้าร่วมการศึกษาและ/หรือแพทย์เฉพาะทางด้านโรคหัวใจ คณะผู้วิจัยและแพทย์ผู้ให้การรักษาของผู้เข้าร่วมการศึกษาจะร่วมกันปรับเปลี่ยนการรักษาด้วยยาให้เป็นไปตามคำแนะนำที่ระบุไว้ในแนวทางการรักษามาตรฐาน คณะผู้วิจัยจะได้รับผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการพื้นฐาน (routine laboratory test) ซึ่งสะท้อนให้เห็นถึง

เป้าหมายการป้องกันทุติยภูมิจากแพทย์ของผู้เข้าร่วมการศึกษา และคณะผู้วิจัยจะส่งผลตรวจใดๆ ในการศึกษาให้แก่แพทย์ของผู้เข้าร่วมการศึกษา การปรับเปลี่ยนพฤติกรรมจะเน้นไปที่การเลิกบุหรี่ โภชนาการ การออกกำลังกาย การควบคุมน้ำหนัก และการรับประทานยาอย่างสม่ำเสมอ การรักษาด้วยยาจะประกอบด้วยยาต้านการอุดตันของหลอดเลือด (anti-atherothrombotic medications) และยาต้านภาวะหัวใจขาดเลือด (anti-ischemic medications) เป้าหมายขั้นต่ำของ OMT คือ เป้าหมายที่แนะนำสำหรับผู้ป่วย SIHD โดยองค์การระดับชาติ/นานาชาติ (เช่น โครงการการศึกษาคอเลสเตอรอลแห่งชาติ วิทยาลัยโรคหัวใจแห่งสหรัฐอเมริกา สมาคมแพทย์หัวใจแห่งสหรัฐอเมริกา สมาคมหทัยวิทยาแห่งยุโรป และ องค์การอนามัยโลก) รายละเอียดของกลยุทธ์นี้จะระบุอยู่ใน MOO และจะได้รับการอัปเดตตามความเหมาะสมระหว่างการศึกษา

6.3.1 การจัดการอาการปวดเค้นหัวใจในผู้เข้าร่วมการศึกษาที่อยู่ในกลุ่ม CON

การรักษาอาการปวดเค้นหัวใจด้วยยาในผู้เข้าร่วมการศึกษาที่อยู่ในกลุ่ม CON จะถูกปรับเปลี่ยนให้เข้มข้นขึ้นตามแนวทางการรักษาอาการปวดเค้นหัวใจในการศึกษา ISCHEMIA (ดู MOO) เป้าหมายสำหรับผู้เข้าร่วมการศึกษาที่อยู่ในกลุ่ม CON ทั้งหมดคือเพื่อควบคุมอาการปวดเค้นหัวใจจนกระทั่งผู้เข้าร่วมการศึกษารายงานว่ามีคุณภาพชีวิตที่เกี่ยวข้องกับอาการปวดเค้นหัวใจที่ดี หากอาการปวดเค้นหัวใจอยู่ในระดับที่ผู้เข้าร่วมการศึกษาไม่สามารถยอมรับได้แม้ว่าจะได้รับการรักษาด้วยยาอย่างเต็มที่แล้วก็ตาม ขอแนะนำให้ทำการตรวจสวนหัวใจและอาจทำการเปิดหลอดเลือดหัวใจที่อุดตันร่วมกับการดูแลทางการแพทย์อย่างดี

6.3.2 การจัดการอาการปวดเค้นหัวใจในผู้เข้าร่วมการศึกษาที่อยู่ในกลุ่ม INV

ผู้เข้าร่วมการศึกษาที่ถูกสุ่มเข้าสู่กลุ่มที่ใช้กลยุทธ์การรักษาแบบ INV ซึ่งมีอาการปวดเค้นหัวใจหลังได้รับการเปิดหลอดเลือดหัวใจที่อุดตันอาจต้องได้รับการรักษาด้วยยาตามแนวทางการรักษาอาการปวดเค้นหัวใจของการศึกษา ISCHEMIA (โปรดดู MOO) เป้าหมายสำหรับผู้เข้าร่วมการศึกษาที่อยู่ในกลุ่ม INV ทั้งหมดคือเพื่อควบคุมอาการปวดเค้นหัวใจจนกระทั่งผู้เข้าร่วมการศึกษารายงานว่ามีคุณภาพชีวิตที่เกี่ยวข้องกับอาการปวดเค้นหัวใจที่ดี ผู้เข้าร่วมการศึกษาในกลุ่ม INV จะได้รับการตรวจสวนหัวใจซ้ำ และเปิดหลอดเลือดที่อุดตันโดยที่ไม่ต้องรักษาด้วยยาอย่างเต็มที่เสียก่อน ซึ่งต่างจากวิธีควบคุมอาการปวดเค้นหัวใจในผู้ป่วยที่อยู่ในกลุ่มซึ่งใช้กลยุทธ์การรักษาแบบ CON

6.4 การเปิดหลอดเลือดที่อุดตันอย่างเต็มที่ (ORT)

การเปิดหลอดเลือดที่อุดตันอย่างเต็มที่ที่จะขึ้นอยู่กับสิ่งที่ตรวจพบจากการตรวจสวนหัวใจและข้อมูลทางคลินิกที่เกี่ยวข้อง ในขณะที่การเลือกวิธีการรักษาระหว่าง PCI กับ CABG (หรือ การรักษาด้วยยาเพียงอย่างเดียวในกรณีของหลอดเลือดหัวใจปกติ เป็นโรคของเส้นเลือดขนาดเล็กที่กระจัดกระจาย ฯลฯ) จะขึ้นอยู่กับดุลยพินิจของคณะแพทย์ผู้ทำการรักษาซึ่งจะยึดตามมาตรฐานที่ใช้ในท้องถิ่นและความชำนาญ แต่จะต้องเป็นไปตามหลักการโดยทั่วไปต่างๆ ดังนี้

- วิธีการเปิดหลอดเลือดที่อุดตันที่เลือกนำมาใช้ควรเป็นวิธีที่มีความเป็นไปได้มากที่สุดในการบรรเทาภาวะหัวใจขาดเลือดได้อย่างปลอดภัยและมีประสิทธิภาพในบริเวณกล้ามเนื้อหัวใจทั้งหมดที่ยังเป็นปกติซึ่งมีขนาดปานกลางเป็นอย่างน้อย
- การตัดสินใจเกี่ยวกับการทดสอบกล้ามเนื้อหัวใจที่ยังเป็นปกติ (viability testing) และการเปิดหลอดเลือดที่อุดตันโดยอิงจากการทดสอบดังกล่าวควรยึดหลักเวชปฏิบัติพื้นฐาน
- ควรทำการเปิดหลอดเลือดที่อุดตันโดยมีเป้าหมายเพื่อการบรรเทาอาการขาดเลือดรุนแรงในบริเวณทั้งหมด กล่าวคือ การขาดเลือดที่ตรวจพบได้จากการถ่ายภาพรังสีด้วยวิธีการแบบไม่รุกล้ำหรือ FFR

- ก่อนเลือกวิธีการเปิดหลอดเลือดที่อุดตัน ควรระบุขอบเขตที่ขาดเลือดโดยใช้ผลการตรวจด้วยวิธีที่ไม่รุกราน การตรวจเอกซเรย์หลอดเลือด (angiography) และ FFR ในเคสที่ผ่านการคัดเลือก (ตามที่ระบุไว้ใน MOO)

รายละเอียด ORT ระบุอยู่ใน MOO และจะได้รับการอัปเดตตามความเหมาะสมระหว่างการศึกษา

6.4.1 เกณฑ์ในการเลือกระหว่าง PCI กับ CABG

โดยทั่วไป การตัดสินใจเลือกวิธีการรักษาระหว่าง PCI และ CABG จะขึ้นอยู่กับมาตรฐานของโรงพยาบาลและแนวทางปฏิบัติในท้องถิ่น รวมทั้ง ควรนำแนวทางปฏิบัติจากสมาคมทางการแพทย์ต่างๆ และเกณฑ์ความเหมาะสมมาประกอบการตัดสินใจด้วย คณะแพทย์ที่ทำการรักษาโรคหัวใจของโครงการวิจัย (แพทย์ที่ทำหัตถการหัวใจและศัลยแพทย์หัวใจ) ควรปรึกษาร่วมกันหลังจากทำการเอกซเรย์หลอดเลือดผู้ป่วยแต่ละรายเพื่อให้ได้ฉันทามติเกี่ยวกับเทคนิคในการเปิดหลอดเลือดที่ดีที่สุด

อย่างไรก็ตาม เป็นที่ทราบกันว่า ในคนไข้บางรายที่เป็นโรคหลอดเลือดหัวใจชนิดไม่ซับซ้อน (non-complex coronary artery disease) ผู้เข้าร่วมการศึกษาและแพทย์อาจจะนิยมใช้วิธี PCI “เฉพาะกิจ” หลังการวินิจฉัยด้วยการเอกซเรย์หลอดเลือดหัวใจมากกว่า เมื่อสามารถทำได้ คณะแพทย์ที่ทำการรักษาโรคหัวใจควรจดบันทึกความเห็นเกี่ยวกับวิธีการที่ดีที่สุดในการเปิดหลอดเลือดที่อุดตัน ฉันทามติในกรณีที่เป็นไปได้ และการบันทึกความเห็นที่แตกต่างกันในกรณีที่เป็นไปได้สำหรับผู้ป่วยแต่ละราย

รายละเอียดอยู่ใน MOO

6.4.2 แนวทางปฏิบัติสำหรับการรักษาหลอดเลือดหัวใจตีบตันผ่านสายสวนอย่างมีประสิทธิภาพสูงสุด

ควรทำ PCI ตามที่วิธีการที่พิจารณาว่าได้ผลอย่างเต็มที่ตามมาตรฐานและแนวทางปฏิบัติที่ทันสมัย กลยุทธ์เกี่ยวกับขั้นตอนการรักษา การเลือกอุปกรณ์ การรักษาด้วยยาเสริม การเตรียมผู้ป่วยก่อนขั้นตอนการรักษา การดูแลหลังการรักษา และบริการสนับสนุนต่างๆ และ ศูนย์วิจัยทางคลินิกและประสบการณ์ของแพทย์ผู้ทำการรักษาทั้งหมดนี้คือสิ่งที่ต้องควบคุมดูแลให้มีประสิทธิภาพสูงสุด รายละเอียดในเรื่องนี้ระบุอยู่ใน MOO และจะได้รับการอัปเดตตามความเหมาะสมระหว่างการศึกษา

6.4.3 แนวทางปฏิบัติเพื่อการผ่าตัดบายพาสหลอดเลือดหัวใจอย่างมีประสิทธิภาพสูงสุด

คำว่า การผ่าตัดบายพาสหลอดเลือดหัวใจอย่างมีประสิทธิภาพสูงสุด (Optimal CABG) จะสงวนไว้สำหรับแนวทางแบบครอบคลุมในการผ่าตัดเปิดหลอดเลือดซึ่งลดความเสี่ยงระหว่างกระบวนการและทำให้ได้ผลการรักษาในระยะสั้นและระยะยาวที่มีประสิทธิภาพสูงสุดในแง่ของลักษณะการดำเนินโรคของโรคหลอดเลือดหัวใจตีบ ซึ่งมีใช้แค่เพียงมุมมองด้านเทคนิคในขณะทำการผ่าตัดเปิดหลอดเลือดหัวใจ

หลักการทำ CABG อย่างมีประสิทธิภาพสูงสุดประกอบด้วย

- การประเมินและการตรวจร่างกายผู้ป่วยที่จะรับการทำ CABG อย่างถูกต้อง
- การผ่าตัดเปิดหลอดเลือดอย่างสมบูรณ์ (ตามเกณฑ์ทางกายวิภาคและสรีรวิทยา)
- ช่วยให้การจัดการขณะผ่าตัดเป็นไปอย่างมีประสิทธิภาพสูงสุด รวมถึงการป้องกันกล้ามเนื้อหัวใจ

- ลดการบาดเจ็บของอวัยวะและระบบให้น้อยที่สุด
- ทำให้เส้นเลือดที่นำมาใช้บายพาสสามารถใช้งานได้นานที่สุด
- ทำให้การป้องกันทุติยภูมิสำหรับโรคหลอดเลือดหัวใจตีบมีประสิทธิภาพสูงสุดหลังจากทำ CABG

รายละเอียดระบุอยู่ใน MOO

6.5 การทำให้การรักษาตามกลยุทธ์การรักษาแบบ CON เป็นไปอย่างเคร่งครัดสูงสุด

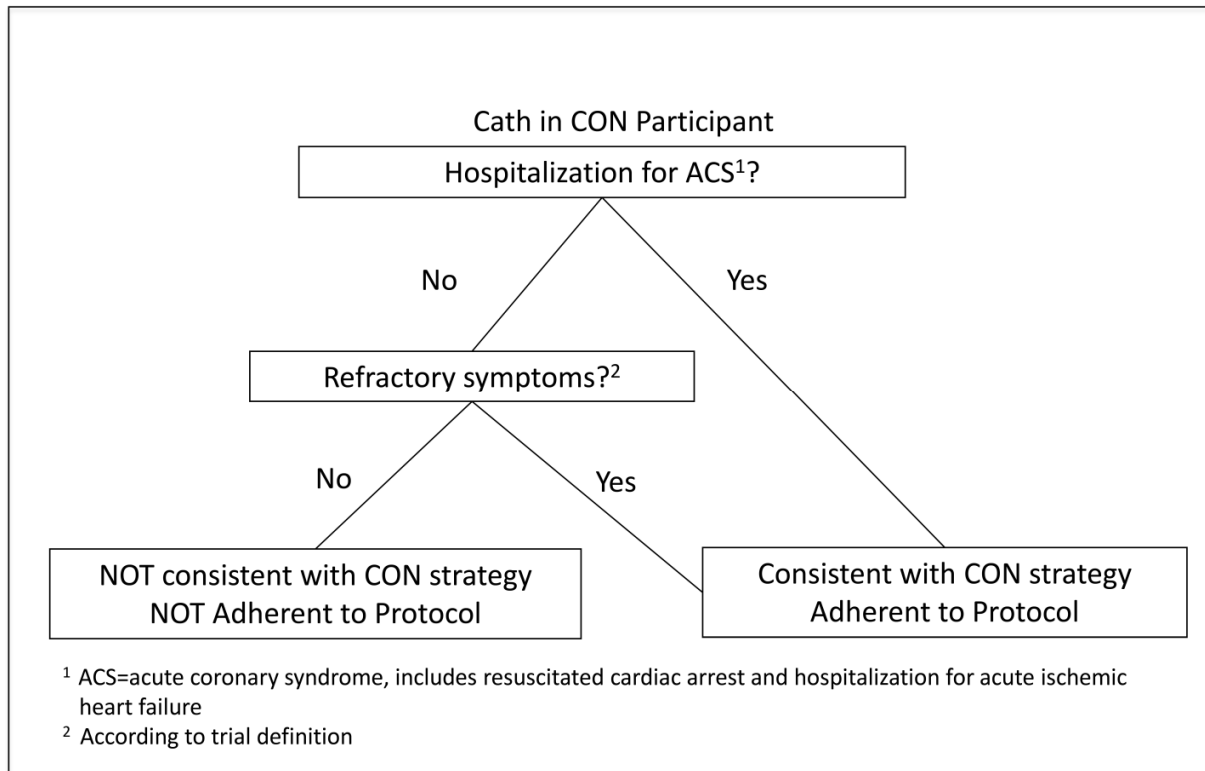
การปฏิบัติตามกลยุทธ์การรักษาแบบ CON หมายถึงผู้เข้าร่วมการศึกษาที่อยู่ในกลุ่ม CON ทั้งหมดจะได้รับ OMT และไม่มีผู้ใดได้รับการตรวจสวนหัวใจหรือการเปิดหลอดเลือดหลังการสุ่ม ยกเว้นเมื่อผู้เข้าร่วมการศึกษา 1) มีกลุ่มอาการหลอดเลือดหัวใจเฉียบพลัน ภาวะหัวใจหยุดเต้นที่ได้รับการช่วยให้ฟื้นคืนชีพ หรือภาวะหัวใจล้มเหลวชนิดขาดเลือดชนิดเฉียบพลัน หรือ 2) มีอาการปวดเค้นหัวใจในระดับที่ยอมรับไม่ได้ซึ่งต้องการรักษาด้วยยาในระดับสูงสุด (ดู MOO สำหรับคำจำกัดความและวิธีการจัดการที่แนะนำสำหรับอาการปวดเค้นหัวใจที่ต้องการรักษา) การตรวจสวนหัวใจด้วยสาเหตุใดๆ ก็ตาม รวมถึงการเปลี่ยนแพทย์หรือเป็นความต้องการของผู้เข้าร่วมการศึกษา ถือว่าไม่ปฏิบัติตามกลยุทธ์การรักษาแบบ CON และถือว่าเป็นละเมิดข้อกำหนดในการวิจัย การละเมิดข้อกำหนดในการวิจัยจะถูกรายงานตามแนวทางที่ระบุไว้ใน MOO และอาจต้องแจ้งต่อ IRB ในท้องถิ่นตามระเบียบข้อบังคับในท้องถิ่น

ผู้วิจัยไม่ควรดำเนินการทดสอบสมรรถภาพของหัวใจขณะออกกำลังกายเพื่อจุดประสงค์ในการติดตามอาการของผู้เข้าร่วมการศึกษาซึ่งมีอาการทางคลินิกคงที่ สามารถดูแลทางปฏิบัติเพื่อหลีกเลี่ยงการสลับตัวระหว่างผู้เข้าร่วมการศึกษาที่มีอาการแย่ลงโดยที่ไม่มี ACS ได้ใน MOO แนวทางโดยย่อๆ ก็คือ หากมีอาการปวดเค้นหัวใจแย่ลงให้ทำการรักษาด้วยยาเข้มข้นมากขึ้น หากอาการต่างๆ ต้องการรักษาด้วยยาในระดับสูงสุด หรือมีอาการไม่คงที่ผู้เข้าร่วมการศึกษาควรได้รับการตรวจสวนหัวใจ ผู้วิจัยประจำศูนย์วิจัยต้องจัดทำเอกสารซึ่งประกอบด้วย บันทึกกระดับความเข้มข้นของการรักษาด้วยยาในปัจจุบัน อัตราการเต้นของหัวใจ ความดันโลหิต และการทำแบบประเมิน SAQ เข้าเพื่อเป็นหลักฐานแสดงถึงความเหมาะสมในการตรวจสวนหัวใจ ขอแนะนำให้ศูนย์วิจัยโทรติดต่อสายด่วนให้ความช่วยเหลือตลอด 24 ชั่วโมงเมื่อมีการพิจารณาว่าจะทำการตรวจสวนหัวใจแบบไม่ฉุกเฉิน (elective cath) และจะต้องกรอกเช็คลิสต์ให้ครบถ้วน

6.6 การตรวจสวนหัวใจในผู้เข้าร่วมการศึกษาที่ได้รับการสุ่มเข้าสู่กลุ่มที่ใช้กลยุทธ์การรักษาแบบ CON

การตรวจสวนหัวใจและ/หรือการเปิดหลอดเลือดสำหรับกลุ่มอาการหลอดเลือดหัวใจเฉียบพลัน ภาวะหัวใจหยุดเต้นที่ได้รับการช่วยให้ฟื้นคืนชีพ หรือภาวะหัวใจล้มเหลวชนิดขาดเลือดชนิดเฉียบพลันถือว่าสอดคล้องกับกลยุทธ์การรักษาแบบ CON ในทำนองเดียวกัน การตรวจสวนหัวใจสำหรับอาการที่ต้องการรักษา (ตามคำจำกัดความของการศึกษานี้) ก็สอดคล้องกับกลยุทธ์การรักษาแบบ CON ด้วยเช่นกัน [รูปที่ 2](#) อธิบายการตรวจสวนหัวใจในผู้เข้าร่วมการศึกษาที่ได้รับการสุ่มเข้าในกลุ่ม CON และคำจำกัดความของคำว่าปฏิบัติตามและไม่ปฏิบัติตามโครงสร้างการวิจัย เมื่อตัดสินใจแล้วว่าการตรวจสวนหัวใจในผู้เข้าร่วมการศึกษาในกลุ่ม CON สอดคล้องกับกลยุทธ์การรักษาแบบ CON หลักการเดียวกันที่ได้อธิบายไว้สำหรับการเปิดหลอดเลือดอย่างเต็มที่ ([6.4](#)) จะถูกนำมาใช้

รูปที่ 2 การตรวจสอบหัวใจในผู้เข้าร่วมการศึกษาที่ได้รับการส่งเข้าสู่กลุ่มที่ใช้กลยุทธ์การรักษาแบบ CON



7. บันทึกการคัดกรองเสริมและการสำรวจ

7.1 บันทึกการคัดกรอง

ระหว่างช่วงการรับสมัครผู้เข้าร่วมการศึกษา ศูนย์วิจัยจะเก็บรักษาบันทึกการคัดกรองที่ปกปิดข้อมูลระบุตัวตนของผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจขาดเลือดปานกลางหรือรุนแรง ซึ่งเคยเข้ารับการตรวจ ณ ห้องปฏิบัติการหลักที่กำหนดไว้ของศูนย์วิจัย คุณลักษณะของผู้ป่วย (อายุ [บันทึกว่าผู้ป่วยอายุ <90 ปี, บันทึกว่ามีอายุ 90 ปีหากมีอายุ ≥ 90 ปี] เพศ และเหตุผลในการคัดออกหากผู้ป่วยถูกคัดออก) และกลยุทธ์การจัดการที่ตั้งใจว่าจะใช้กับผู้ป่วยที่มีคุณสมบัติเหมาะสมแต่ไม่ได้เข้าร่วมการวิจัย ถ้าทราบ

บันทึกการคัดกรองจะถูกส่งไปยัง CCC อย่างสม่ำเสมอ ซึ่งทาง CCC จะช่วยระบุสาเหตุหลักที่ผู้ป่วยจึงไม่ได้รับเลือกให้เข้าร่วมการศึกษา ซึ่งจะช่วยให้เจ้าหน้าที่ของ CCC สามารถจัดทำแผนการแก้ไข (corrective action plan) ให้กับศูนย์วิจัยที่ยังมีผู้สมัครเข้าร่วมการศึกษาไม่ถึงเป้าหมายที่วางไว้ CCC อาจตัดสินใจว่าศูนย์วิจัยนั้นไม่จำเป็นต้องส่งบันทึกการคัดกรอง โดยขึ้นกับอัตราการสมัครเข้าร่วมการศึกษาของศูนย์วิจัยเมื่อผ่านไปตามระยะเวลา แต่ศูนย์วิจัยควรเก็บรักษานับบันทึกนั้นต่อไปจนสิ้นสุดการรับสมัครเข้าร่วมการศึกษา ในกรณีที่ผู้สมัครน้อย อาจมีการขอให้ศูนย์วิจัยส่งข้อมูลเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ถูกส่งไปตรวจสอบหัวใจโดยไม่ได้ทดสอบภาวะหัวใจขาดเลือดมาก่อน

7.2 การสำรวจการคัดกรอง

ศูนย์วิจัยจะเก็บข้อมูลซึ่งปกปิดข้อมูลระบุตัวตนของผู้ป่วยทั้งหมดที่มีภาวะหัวใจขาดเลือดปานกลางเป็นอย่างน้อย ซึ่งได้รับการคัดกรองแต่ไม่ได้รับเลือกให้เข้าร่วมการศึกษาในช่วงเวลาสั้นๆ จุดประสงค์ในการทำเช่นนี้ก็เพื่อที่จะอธิบายคุณลักษณะของผู้ป่วยซึ่งได้รับการคัดกรองแต่ไม่ได้รับเลือกให้เข้าร่วมการศึกษา และเพื่อเป็นหลักฐานของเหตุผลหลักๆ ในการคัดออก การสำรวจการคัดกรองนี้จะรวมถึงห้องปฏิบัติการหลักของศูนย์วิจัยและสถานที่คัดกรองและส่งต่อผู้ป่วยอื่นๆ ข้อมูลจะถูกป้อนผ่านระบบ EDC ซึ่งอยู่บนเว็บ จะไม่มีการป้อนข้อมูลที่ระบุตัวตนของผู้ป่วยและจะแยกจากระบบ EDC ของการศึกษาหลัก เพื่อการวิเคราะห์ เราจะเปรียบเทียบคุณลักษณะ ณ จุดเริ่มต้น (baseline) และแผนการรักษาของผู้ป่วยซึ่งได้รับการคัดกรองและมีคุณสมบัติตามเกณฑ์การคัดเข้า แต่ไม่ได้รับการสุ่มกับผู้ป่วยที่ได้รับการสุ่ม ข้อมูลต่อไปนี้จะสร้างความเข้าใจอย่างลึกซึ้งเกี่ยวกับอคติใดๆ ที่อาจเกิดขึ้นในการรับสมัครผู้เข้าร่วมการศึกษา ตัวอย่างของข้อมูลที่จะเก็บ เมื่อมีให้ ประกอบด้วย

- อายุ (คัดผู้ที่มีอายุ ≥ 90 ปีออก)
- เพศ
- เชื้อชาติ/ชาติพันธุ์
- LVEF
- ผลของการทดสอบภาวะหัวใจขาดเลือด (ความรุนแรงของภาวะหัวใจขาดเลือดและตำแหน่ง ถ้ามี)
- ประวัติทางการแพทย์พื้นฐานจากรายงานการทดสอบภาวะหัวใจขาดเลือด (ถ้ามี)
- การมีอยู่หรือไม่มีอยู่ของการตีบตันที่บริเวณ LM $\geq 50\%$ ในการตรวจ CCTA หรือการตรวจสวนหัวใจก่อนหน้านี้
- มีประวัติ ACS ในระยะเวลา 2 เดือนก่อนหน้านี้
- มีประวัติการทำ PCI ในระยะเวลา 12 เดือนก่อนหน้านี้

- มีประวัติของโรคหลอดเลือดสมองในระยะเวลา 6 เดือนก่อนหน้านี้ หรือมีเลือดออกในโพรงกะโหลกศีรษะ ณ ช่วงเวลาใดก็ตาม
- โรคไตระยะสุดท้ายหรือมีค่า eGFR 15-29 มล./นาที
- มีประวัติของภาวะหัวใจล้มเหลวตามเกณฑ์ของ NYHA III/IV หรือเข้ารับการรักษานในโรงพยาบาล 6 เดือนก่อนหน้านี้
- มีกำหนดการผ่าตัดที่ไม่ใช่การผ่าตัดหัวใจในอีก 12 เดือนข้างหน้า
- ความรุนแรงของอาการปวดเค้นหัวใจ
- การใช้ยาด้านอาการปวดเค้นหัวใจในปัจจุบัน
- ความเต็มใจในการรับประทานยา
- แผนการรักษา (เช่น การตรวจสวนหัวใจ วิธีการเปิดหลอดเลือดที่อุดตัน ถ้ามี)
- การรักษาที่ได้รับ (เช่น การตรวจสวนหัวใจ วิธีการเปิดหลอดเลือดที่อุดตัน ถ้ามี)
- เหตุผลที่ไม่เข้าร่วมในการศึกษา

จะมีการบันทึกข้อมูลสุขภาพแบบปกปิดข้อมูลระบุตัวผู้ป่วยเท่านั้น จะมีการขอยกเว้นการมอบความยินยอมในส่วนที่สามารถทำได้ จะไม่มีการติดตามผลในผู้ป่วยที่ได้รับการสำรวจคัดกรองเหล่านี้

8. การประเมินการศึกษา

8.1 การตรวจระดับครีเอตินีนและการตั้งครรรค์

ในการเข้าพบแพทย์เพื่อคัดกรอง ต้องทำการเก็บตัวอย่างเลือดเพื่อตรวจหาซีรัมครีเอตินีนหากผู้ป่วยไม่ได้รับการตรวจในช่วง 90 วันก่อนหน้านั้น นอกจากนี้ จำเป็นต้องทำการทดสอบการตั้งครรรค์ หากผู้เข้าร่วมการศึกษายู่ในวัยก่อนหมดประจำเดือน

8.2 การตรวจเลือดมาตรฐาน

โดยทั่วไปแล้วแพทย์ผู้ทำการรักษาจะดำเนินการตรวจต่อไปนี้ในกลุ่มผู้ป่วยที่ทราบแน่ชัดว่าเป็นโรคหลอดเลือดหัวใจ โดยถือเป็นส่วนหนึ่งของแนวทางปฏิบัติมาตรฐาน: การตรวจความสมบูรณ์ของเม็ดเลือด อิเล็กโทรไลต์ ครีเอตินีน กลูโคส ทรานส์อะมิเนสเอนไซม์ของตับ การตรวจไขมันในเลือด และ HbA1c หากมีผลตรวจ HbA1c สำหรับผู้ที่ไม่เป็นโรคเบาหวาน ผลนี้จะถูกบันทึกไว้ หากไม่ยังมีผลการตรวจเหล่านี้ภายในช่วงเวลาที่จะระบุไว้ก่อนที่ผู้ป่วยจะเข้ารับการสุ่ม (โปรดดู MOO) ควรดำเนินการตรวจเลือดตามรายการต่อไปนี้: การตรวจความสมบูรณ์ของเม็ดเลือด การตรวจไขมันในเลือด และ HbA1c (เฉพาะผู้ที่เป็โรคเบาหวาน) ควรตรวจเอนไซม์ทรานส์อะมิเนสจากตับก็ต่อเมื่อไม่มีผลตรวจนี้ก่อนเริ่มการรักษาด้วยยากลุ่มสแตติน ทางคณะผู้วิจัยจะพยายามติดต่อประสานงานกับแพทย์ผู้ทำการรักษาผู้ป่วยว่าจะมีการตรวจเลือดทั่วไปเมื่อใด เพื่อจะได้กำหนดการนัดตรวจติดตามผลในการศึกษาให้ใกล้เคียงกับการตรวจติดตามผลตามปกติของผู้ป่วย ในการเข้าพบแพทย์เพื่อติดตามผล ณ เดือนที่ 6 ถ้าไม่มีการตรวจไขมันในเลือด (และ HbA1c ในการตรวจร่างกายประจำปีสำหรับผู้ป่วยเบาหวาน) ภายในช่วงเวลาที่กำหนด ผู้ประสานงานจะทำการตรวจหรืออาจส่งต่อผู้ป่วยไปยังแพทย์ผู้ทำการรักษาเพื่อทำการตรวจ จะมีการตรวจวัดระดับค่าครีเอตินีนในผู้เข้าร่วมการศึกษามีค่า eGFR <60 ในการเข้าพบแพทย์เพื่อติดตามผลเมื่อครบสามเดือน และจะมีการบันทึกผลตรวจร่างกายประจำปี

8.3 การประเมินจุดยุติ

ในการเข้าพบแพทย์ทุกครั้งหลังจากการสุ่ม ผู้ประสานงานของโครงการวิจัยจะสอบถามผู้เข้าร่วมการศึกษาวาเคยมีอาการใดๆ หรือมีรายงานจากบุคลากรทางการแพทย์ที่สอดคล้องกับเหตุการณ์ของจุดยุติปฐมภูมิตั้งแต่การเข้าพบแพทย์ในการศึกษาครั้งล่าสุดหรือไม่ โปรดดูคำแนะนำโดยละเอียดในการรวบรวมเอกสารต้นฉบับที่ MOO

8.4 คลังเก็บตัวอย่างทางชีวภาพสำหรับตัวบ่งชี้ทางชีวภาพในเลือดและจีโนมิกส์

ผู้เข้าร่วมการศึกษาที่ได้รับการสุ่มจะได้รับเชิญให้เข้าร่วมในโครงการเก็บตัวอย่างทางชีวภาพเพื่อใช้ในการศึกษาในอนาคต นอกจากระเบียบข้อบังคับในท้องถิ่นไม่อนุญาต หลังจากมอบความยินยอมแล้ว จะมีการขออนุญาตจากผู้เข้าร่วมการศึกษาเพื่อเก็บตัวอย่างเลือดไว้ในโครงการเก็บตัวอย่างทางชีวภาพเพื่อใช้ในการศึกษาในอนาคต สองโครงการ โครงการหนึ่งเพื่อไว้สำหรับการศึกษาดำรงชีวะทางชีวภาพและอีกโครงการหนึ่งไว้สำหรับการวิเคราะห์ทางพันธุกรรม ผู้เข้าร่วมการศึกษาซึ่งปฏิเสธการเข้าร่วมโครงการใดโครงการหนึ่งหรือทั้งสองโครงการจะยังคงมีสิทธิ์เข้าร่วมการศึกษาหลัก คลังเก็บตัวอย่างทางชีวภาพจะใช้เป็นแหล่งเก็บตัวอย่างสำหรับการศึกษาวเคราะห์ในอนาคต ถึงแม้ว่ายังไม่มีการเสนอโครงการวิจัยที่เฉพาะเจาะจงไว้ในโครงการวิจัยนี้ เราคาดว่าจะมีโอกาสสูงที่จะมีการศึกษาย่อยตามมา ตลอดจนการแบ่งปันทรัพยากรร่วมกับผู้วิจัยท่านอื่นๆ ทั้งนี้ จะมีการขอความยินยอมแยกต่างหากจากผู้เข้าร่วมการศึกษาเพื่อขออนุญาตใช้ตัวอย่างเลือดในคลังเก็บตัวอย่างทางชีวภาพสำหรับการศึกษาดำรงชีวะทางชีวภาพและการศึกษาทางพันธุกรรม (DNA) หากศูนย์วิจัยไม่สามารถเตรียมตัวอย่างเลือดได้ ศูนย์วิจัยเหล่านั้นยังคงสามารถเข้าร่วมโครงการเก็บตัวอย่างทางชีวภาพเพื่อศึกษาทางพันธุกรรมได้ ซึ่งในกรณีนี้ อาจมีการเก็บตัวอย่างนำลายจากผู้เข้าร่วมโครงการ

จะมีการเก็บตัวอย่างเลือดเพื่อนำไปเก็บไว้ในคลังตัวอย่างทางชีวภาพ ณ วันที่ทำการสุ่ม และจะเก็บตัวอย่างเลือดหลังจากการติดตามผลเป็นเวลา 3 เดือน ในขณะที่ทำการสุ่ม จะมีการเก็บตัวอย่างเลือดครบส่วนในปริมาณสูงสุด 49 มล. ซึ่งจะนำมาผ่านขั้นตอนและเก็บในรูปของซีรัม พลาสมา RNA และ DNA หากได้รับอนุญาต ในการเข้าพบแพทย์เพื่อติดตามที่เวลา 3 เดือน อาจมีการเก็บเลือดมากถึง 49 มล. (หากจำเป็น อาจมีการเก็บตัวอย่างสำหรับการวิเคราะห์ทางพันธุกรรมที่จุดใดๆ ระหว่างการศึกษา)

จะมีการใช้มาตรการปกป้องเอกลักษณ์บุคคลของผู้ให้ตัวอย่างเลือดโดยการปกปิดข้อมูลระบุตัวบุคคลในตัวอย่างทางชีวภาพที่ศูนย์วิจัยที่ทำการรับสมัคร เจ้าหน้าที่ที่จะจัดการตัวอย่าง ณ คลังตัวอย่างทางชีวภาพหรือเจ้าหน้าที่วิจัยใดๆ ที่ขอใช้ตัวอย่างจะไม่มีข้อมูลที่สามารถเชื่อมโยงระหว่างชื่อของผู้เข้าร่วมการศึกษาและหมายเลขรหัส จะมีการรักษาความลับอย่างเข้มงวดและการดูแลลูกโซ่การเก็บรักษาตัวอย่าง (chain of custody) ในการเก็บและรักษาตัวอย่างทางชีวภาพ รายละเอียดโดยสมบูรณ์ของโครงการเก็บตัวอย่างทางชีวภาพระบุอยู่ใน MOU

8.5 วินัยในการรับประทานยา

ในการประเมินวินัยในการรับประทานยา จะมีการทำแบบสำรวจวินัยในการรับประทานยา 4 ข้อซึ่งปรับปรุงโดย Morisky (4-item modified Morisky adherence survey) (การตอบสนอง Likert scale ต่อคำถาม 4 ข้อ)⁵⁷⁻⁶⁰ ในขณะที่เข้าพบแพทย์เพื่อทำการสุ่ม การเข้าพบแพทย์เมื่อ 6 เดือน และการเข้าพบแพทย์ครั้งสุดท้ายทั้งหมด

8.6 การประเมินการดำเนินชีวิต

เพื่อประเมินความพร้อมของผู้เข้าร่วมการศึกษาแต่ละรายในการเปลี่ยนพฤติกรรมที่เกี่ยวข้องกับสุขภาพ ผู้ประสานงานของโครงการวิจัยจะใช้แบบสอบถามที่พัฒนาขึ้นโดยโครงการประเมินและการให้คำปรึกษาด้านการออกกำลังกายและโภชนาการโดยยึดผู้ป่วยเป็นศูนย์กลาง (PACE) คำตอบที่ได้จากการสำรวจสั้นๆ นี้จะถูกนำไปใช้ในการปรับเปลี่ยนวิธีการให้คำปรึกษาเกี่ยวกับการเปลี่ยนแปลงรูปแบบการดำเนินชีวิตให้เหมาะสมกับผู้ป่วยแต่ละราย ผู้ป่วยจะทำแบบประเมินเหล่านี้ในการพบแพทย์เพื่อทำการสุ่ม การเข้าพบแพทย์ที่ 3 เดือน 12 เดือน การเข้าพบแพทย์ประจำปี และการเข้าพบแพทย์ครั้งสุดท้าย

8.7 การประเมินคุณภาพชีวิต

กลุ่มเครื่องมือที่ได้รับการรับรองแล้วจะถูกนำมาใช้ในการหาปริมาณขอบเขตทั้งหมดของผลลัพธ์ด้านคุณภาพชีวิตที่รายงานโดยผู้ป่วยในการศึกษา ISCHEMIA คุณภาพชีวิตที่เกี่ยวข้องกับอาการปวดแสบหัวใจจะประเมินด้วยแบบสอบถามอาการปวดแสบหัวใจซีแอตเติล (SAQ); อาการหายใจลำบากจะประเมินด้วยสเกลการหายใจลำบากของ Rose (Rose Dyspnea scale); การทำงานของร่างกายจะประเมินด้วยดัชนีสถานะภาพการทำงานของ Duke (DASI) ซึ่งเป็นแบบจำเพาะต่อโรค และสเกลย่อยของข้อจำกัดทางกาย SAQ ซึ่งจำเพาะต่ออาการปวดแสบหัวใจ; การให้คะแนนสุขภาพโดยทั่วไปของ Rand; สุขภาวะทางจิตและอาการสำหรับคัดกรองภาวะซึมเศร้าโดยแบบวัดความเครียด (PSS) และแบบสอบถามสุขภาพผู้ป่วย-8 (PHQ-8); การวัดการมองโลกในแง่ดีเกี่ยวกับอนาคตจากการทดสอบมุมมองด้านบวก-ฉบับปรับปรุง (LOT-R); EQ-5D ในฐานะที่เป็นการวัดสถานะสุขภาพทั่วไปโดยรวม; และหัวข้อทางด้านประชากรศาสตร์ (เช่น สถานภาพสมรส การศึกษา รายได้ที่ได้รับ) เราจะใช้ข้อมูลเหล่านี้ในการวิเคราะห์สถานะทางสุขภาพของผู้เข้าร่วมการศึกษาในทั้งสองกลุ่มในช่วงระยะเวลาหนึ่ง เพื่อที่จะหาทั้งขนาดและ วิธีทางของการฟื้นคืนของสถานะสุขภาพในฐานะที่เป็นการทำงานของกลุ่มการจัดการที่ได้รับการสุ่ม

8.8 การประเมินทางเศรษฐศาสตร์

ข้อมูลการใช้ทรัพยากรรวมถึง การเข้ารับรักษาตัวในโรงพยาบาล การมาที่แผนกฉุกเฉิน และการทดสอบและการดำเนินการที่เกี่ยวกับหัวใจที่ถูกเลือกจะถูกเก็บรวบรวมโดยผู้ประสานงานของศูนย์วิจัยในฐานะที่เป็นตัววัดการใช้ทรัพยากรทางการแพทย์ โดยจะเก็บรวบรวมข้อมูลในการเข้าพบแพทย์หรือการติดต่อในการศึกษา ISCHEMIA แต่ละครั้ง และจะถูกป้อนลงในฐานข้อมูล EDC ของการศึกษาหลัก ข้อมูลเหล่านี้ ร่วมกับข้อมูลการเรียกเก็บเงิน (โดยทีมเศรษฐกิจ EQOLCC จะเก็บข้อมูลในผู้เข้าร่วมการศึกษาในสหรัฐอเมริกาเท่านั้น และจะป้อนลงในฐานข้อมูลที่แยกต่างหากจากฐานข้อมูล EDC ของการศึกษาหลัก) จะถูกนำมาใช้ในการประมาณและเปรียบเทียบค่าใช้จ่ายในการรักษาพยาบาลของกลยุทธ์การรักษาทั้งสองกลุ่มจากมุมมองของระบบสุขภาพของสหรัฐอเมริกา ข้อมูลเหล่านี้จะยังถูกนำไปใช้ร่วมกับข้อมูลจุดยุติทางคลินิกและคุณภาพชีวิตเพื่อคำนวณค่าใช้จ่ายที่เพิ่มขึ้นสุทธิและอายุคาดเฉลี่ยที่ปรับโดยคุณภาพชีวิตที่สัมพันธ์กับกลยุทธ์การรักษาแบบรูกล้าและผลลัพธ์ของอัตราส่วนความคุ้มค่าที่เพิ่มขึ้นภายในการศึกษา รายละเอียดอยู่ใน MOO

9. ตารางการประเมิน

ภาพรวมของการเข้าพบแพทย์

ผู้เข้าร่วมการศึกษาทั้งหมดจะได้รับการคัดกรองคุณสมบัติการเข้าร่วมการศึกษา การมอบความยินยอมและการสม ผู้เข้าร่วมการศึกษาก็จะได้รับการตรวจ CCTA ตามเกณฑ์ในหัวข้อ 5.5 และ MOO

การติดตามผลในผู้เข้าร่วมการศึกษาที่ได้รับการสมจะดำเนินการ ณ 1.5, 3, 6, และ 12 เดือนหลังจากการสม ระหว่างปีแรกและทุกๆ 6 เดือนหลังจากนั้น โดยการเข้าพบแพทย์ที่คลินิก การติดตามผลทางโทรศัพท์ และการตรวจอื่นๆ ซึ่งได้อธิบายไว้ด้านล่างนี้ (โปรดดู [ตารางที่ 2](#) สำหรับตารางการประเมินโดยสมบูรณ์) ตารางการประเมิน ([ตารางที่ 2](#)) ได้ระบุวิธีการที่นิยมใช้ในการติดต่อเพื่อเข้าพบแพทย์แต่ละครั้ง การติดต่อเพื่อการเข้าพบแพทย์ที่หกเดือนอาจใช้การโทรศัพท์หรืออีเมล ขึ้นอยู่กับความคงที่ของอาการของผู้ป่วย การควบคุมปัจจัยเสี่ยง และระยะทางระหว่างบ้านของผู้เข้าร่วมการศึกษากับคลินิก ("ภูมิศาสตร์") ([โปรดดู ตารางที่ 2](#)) ในกรณีที่ไม่สามารถมาเข้าพบแพทย์ที่คลินิกตามกำหนดการได้ ควรใช้วิธีติดต่อในรูปแบบอื่นๆ เพื่อให้สามารถติดตามผล ผู้เข้าร่วมการศึกษาได้ เช่น การโทรศัพท์ อีเมล การติดต่อกับแพทย์ประจำตัว บุคลากรทางการแพทย์อื่นๆ ที่เกี่ยวข้อง หรือสมาชิกในครอบครัว หรือการทบทวนบันทึกสุขภาพอิเล็กทรอนิกส์ หรือบันทึกสาธารณะ หลังจากปีแรก ผู้เข้าร่วมการศึกษาก็จะได้รับการติดตามผลทุกๆ 6 เดือนจนกระทั่งสิ้นสุดการศึกษา ซึ่ง ณ ช่วงเวลาดังกล่าว ศูนย์วิจัยจะได้รับแจ้งให้ดำเนินการนัดตรวจผู้ป่วยครั้งสุดท้าย

หากได้รับทุนวิจัยเพิ่มเติม อาจมีการดำเนินการติดตามผลทางโทรศัพท์หรืออีเมลทุกๆ 6 เดือน หรือการยืนยันข้อมูลเกี่ยวกับการมีชีวิตอยู่ต่อไปหลังการเข้าพบแพทย์ที่คลินิกทั้งหมดเสร็จสิ้นลงแล้ว นอกจากระเบียบข้อบังคับในท้องถิ่นจะไม่อนุญาต ในการติดต่อเพื่อติดตามผลในระยะยาวเหล่านี้ จะมีการเก็บข้อมูลเกี่ยวกับสุขภาพและยาที่ใช้ในปัจจุบัน และการเข้ารักษาตัวในโรงพยาบาลเป็นครั้งคราว

หากได้รับทุนวิจัยเพิ่มเติม อาจมีการติดตามผลทางโทรศัพท์ การพบตัวต่อตัว และ/หรืออีเมลสำหรับผู้เข้าร่วมการศึกษาที่ได้รับการลงทะเบียนแล้วและถูกคัดออกจากการสมในตอนท้ายเนื่องจากการตรวจ CCTA พบว่าเป็นโรคหลอดเลือดหัวใจตีบชนิดไม่มีการอุดตัน (no obstructive CAD) หรือ ชนิด LM CAD ในการติดตามนี้ อาจมีการเข้าพบแพทย์มากถึง 5 ครั้งภายใน 18 เดือนแรก และการเข้าพบแพทย์มากถึง 2 ครั้งต่อปีหลังจากนั้น จนกระทั่งสิ้นสุดโครงการ ผู้เข้าร่วมการศึกษาทุกราย รวมถึงผู้ที่ถูกคัดออกเนื่องจากผลตรวจ CCTA หรือผลการทดสอบภาวะหัวใจขาดเลือด จะได้รับการร้องขอให้มอบความยินยอมอนุญาตให้มีการติดต่อในอนาคตเพื่อวัตถุประสงค์เพื่อการวิจัย

การถอนตัวออกจากการศึกษา: การติดตามผลอย่างครบถ้วนและถูกต้องมีความสำคัญอย่างยิ่งสำหรับระยะเวลาการศึกษา อย่างไรก็ตาม ผู้เข้าร่วมการศึกษาก็อาจปฏิเสธการรักษาในกลยุทธ์การรักษาที่ตนเองได้รับทุกเมื่อ ซึ่งจะไม่ถือว่าเป็นการถอนตัวออกจากการศึกษา ผู้เข้าร่วมการศึกษาก็จะได้รับการติดตามผลต่อไปตามตารางการประเมิน หากเมื่อใดก็ตามที่อาสาสมัครปฏิเสธที่จะเข้าพบแพทย์ตามกำหนดการในการศึกษา ทางโครงการวิจัยจะพยายามทุกวิถีทางที่จะติดต่อกับอาสาสมัครทั้งทางโทรศัพท์ การติดต่อเป็นลายลักษณ์อักษร อีเมล การติดต่อกับคนใกล้ชิดเช่น สมาชิกในครอบครัว เพื่อนฝูง หรือบุคลากรทางการแพทย์ที่เกี่ยวข้อง หรือการทบทวนบันทึกข้อมูลเพื่อตัดสินว่ามีเหตุการณ์ของผลลัพธ์เกิดขึ้นแล้วหรือไม่ ยกเว้นว่าอาสาสมัครจะปฏิเสธการติดตามเหล่านี้โดยเฉพาะเจาะจง ฐานข้อมูลระดับชาติซึ่งได้บันทึกการเสียชีวิตจะถูกนำมาใช้ในการยืนยันการมีชีวิตอยู่ ยกเว้นระเบียบข้อบังคับในท้องถิ่นไม่อนุญาต จะมีการจัดทำเอกสารเกี่ยวกับเหตุผล (และระดับ) ของการถอนตัวของอาสาสมัครทุกรายที่ถูกถอนออกจากการศึกษา หรืออาสาสมัครที่มีข้อจำกัดในการติดตามผล อาสาสมัครต้องระบุเป็นลายลักษณ์อักษรว่าการติดตามผลใดบ้างที่เขา (เธอ) จะอนุญาตให้กระทำได้ในขณะที่พูดคุยเกี่ยวกับการถอนตัว (ถ้ามี)

คุณภาพชีวิต (QOL) และภาพรวมทางเศรษฐกิจ

การเก็บข้อมูลด้านเศรษฐกิจและ QOL รวมถึงการติดตามผลด้วยแบบสอบถาม Full QOL ซึ่งจะทำซ้ำที่ 3, 12, 24 และ 36 เดือน จากวันที่ทำการสุ่มและการเข้าพบแพทย์ครั้งสุดท้ายในการศึกษา ISCHEMIA โดยจะมีเจ้าหน้าที่สัมภาษณ์ทางโทรศัพท์ซึ่งผ่านการฝึกอบรมมาแล้วจากศูนย์ประสานงาน EQOL (EQOLCC) สำหรับผู้เข้าร่วมการศึกษาที่ลงทะเบียนในอเมริกาเหนือและโดยผู้ประสานงานของศูนย์วิจัยในศูนย์วิจัยนอกอเมริกาเหนือ แบบสอบถาม QOL ที่ให้ผู้อื่นทำแทนซึ่งได้มาจากญาติ ผู้ดูแล หรือเวชระเบียนจะถูกนำมาใช้ในกรณีที่ผู้เข้าร่วมการศึกษาเสียชีวิตระหว่างการติดตามผล ป่วยเกินกว่าที่จะตอบแบบสอบถาม หรือไร้ความสามารถหรือไม่สามารถเข้าร่วมได้ สุดท้าย ผู้ประสานงานของศูนย์วิจัยจะเก็บรวบรวมชุดคำถามสั้นๆ เกี่ยวกับอาการปวดแสบหัวใจและอาการหายใจลำบาก และ QOL (คำถามสั้นๆ/อาการ/QOL) และป้อนลงในฐานข้อมูล EDC ของการศึกษาในทุกๆ ครั้งที่มีการเข้าพบแพทย์ตลอดระยะเวลา 36 เดือน และ จากนั้นทุก 6 เดือน จนกระทั่งการเข้าพบแพทย์ครั้งสุดท้ายของการศึกษา ISCHEMIA สำหรับการศึกษาแยกย่อย ISCHEMIA-CKD ต้องการเพียงแบบสอบถามคร่าวๆ/อาการ/QOL จะไม่มีการเก็บแบบสอบถาม QOL ฉบับสมบูรณ์ อาการทั้งหมดและข้อมูล QOL จะเป็นข้อมูลที่ถูกระบุการและวิเคราะห์โดยทีมคุณภาพชีวิต EQOLCC การประเมินการเข้ารักษาตัวในโรงพยาบาลซึ่งถือเป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาหลัก จะมีการเก็บข้อมูลเกี่ยวกับผู้เข้าร่วมการศึกษา ISCHEMIA ที่ได้รับการสุ่มทุกรายในระหว่างการติดตามผลแต่ละครั้งไปตลอดการศึกษาลงในฐานข้อมูล EDC เพื่อวัดการใช้ทรัพยากร

นอกจากนี้ ในฐานที่เป็นส่วนหนึ่งของข้อมูลทางเศรษฐกิจในการศึกษา ISCHEMIA จะเก็บใบเสร็จรับเงินค่ารักษาพยาบาลของผู้เข้าร่วมการศึกษาที่ลงทะเบียนที่ศูนย์วิจัยในสหรัฐอเมริกาเท่านั้นตลอดการศึกษาโดยทีมเศรษฐกิจ EQOLCC จากการประเมินการเข้ารักษาตัวในโรงพยาบาลนี้ ข้อมูลใบเสร็จรับเงินค่ารักษาพยาบาลจะได้รับ คัดแยก ทำข้อมูลและ วิเคราะห์โดย EQOLCC (ไม่ใช้กับการศึกษาแยกย่อย ISCHEMIA-CKD)

การเก็บข้อมูลทางเศรษฐกิจและ QOL อาจเก็บภายในกลุ่มย่อยใดๆ หรือทั้งหมด ถ้าจำเป็น โดยขึ้นกับค่ากำลังที่ได้และความจำเป็นในการปฏิบัติ

ตารางที่ 2 ตารางการประเมินและขั้นตอนของการศึกษา (โปรดดู คู่มือการปฏิบัติงานสำหรับช่วงเวลาการเข้าพบแพทย์)

	การเข้าพบแพทย์เพื่อทำการคัดกรอง	การเข้าพบแพทย์เพื่อทำ CCTA	การเข้าพบแพทย์เพื่อทำการสแกน (การเข้าพบแพทย์เมื่อเริ่มเดิน)	การตรวจสวนหัวใจและ PCI หรือ CABG	การติดตามผล								
					1.5 เดือน ^A การเข้าพบแพทย์ครั้งที่ 1	3 เดือน A การเข้าพบแพทย์ครั้งที่ 2	6 เดือน ^B การเข้าพบแพทย์ครั้งที่ 3	12 เดือน ^A การเข้าพบแพทย์ครั้งที่ 4	18 เดือน ^B การเข้าพบแพทย์ครั้งที่ 5	24 เดือน การเข้าพบแพทย์ครั้งที่ 6	30 เดือน ^B การเข้าพบแพทย์ครั้งที่ 7	36 เดือน ^C การเข้าพบแพทย์ครั้งที่ 8	ความถี่หลังจาก 36 เดือน
การคัดกรองคุณสมบัติเข้าร่วมการศึกษา	X												
การมอบความยินยอม (รวมถึงความยินยอมให้เก็บตัวอย่างทางชีวภาพเพื่อใช้ในการศึกษาในอนาคต ถ้ามี)	X												
การตรวจระดับครีเอตินีนและการตั้งครรภ์ ^D	X												
ประวัติทางการแพทย์/สถานะทางการแพทย์	X		X		X	X	X	X	X	X	X	X	ทุก 6 เดือน
ยารักษาโรคหัวใจและหลอดเลือด	X		X		X	X	X	X	X	X	X	X	ทุก 6 เดือน
ส่งการทดสอบ Stress Test ไปยังห้องปฏิบัติการหลัก ^E	X												
คลาตามาตรฐาน NYHA* และ CCS**	X		X		X	X	X	X	X	X	X	X	ทุก 6 เดือน
ออกเพื่อเดินขึ้นชื่อในเวชระเบียน			X					X		X		X	ทุก 12 เดือน
การตรวจหลอดเลือดหัวใจด้วยเครื่องเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ (CCTA)		X ^F											
การประเมินความปลอดภัย ^G		X		X									
สัญญาณชีพ น้ำหนัก ส่วนสูง ^H			X		X	X	X	X	X	X	X	X	ทุก 12 เดือน
ผลทางห้องปฏิบัติการมาตรฐาน ^I			X ^J			X	X	X	X	X	X	X	ทุก 12 เดือน
การเจาะตัวอย่างเลือดเพื่อเก็บไว้ในคลังตัวอย่างทางชีวภาพ			X			X ^K							
ตัวบ่งชี้ทางชีวภาพของหัวใจ ^L				X									
การตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจ (ECG) ^M			X	X ^N				X		X			เมื่อสิ้นสุดการศึกษา
การประเมินการดำเนินชีวิต (PACE)***			X			X		X		X		X	ทุก 12 เดือน
การให้คำปรึกษาการปรับเปลี่ยนการดำเนินชีวิต (PACE)***			X		X	X	X	X	X	X	X	X	ทุก 6 เดือน
การสำรวจวินัยในการรับประทานยาของ Morisky ฉบับปรับปรุง			X				X	X	X	X	X	X	ทุก 6 เดือน
การประเมินคุณภาพชีวิต (QOL) อย่างสมบูรณ์ ^O			X			X		X		X		X	เมื่อสิ้นสุดการศึกษา
อาการโดยสรุป/การประเมิน QOL ^P			X		X	X	X	X	X	X	X	X	ทุก 6 เดือน
เริ่มการรักษาด้วยยาอย่างเต็มที่ (OMT)			X										
การประเมินและการให้ยารักษาอย่างเต็มที่ ^Q					X	X	X	X	X	X	X	X	ทุก 6 เดือน
การตรวจสวนหัวใจตามกำหนดการสำหรับผู้เข้าร่วมการศึกษากลุ่ม INV ^R			X										
การประเมินการเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาล					X	X	X	X	X	X	X	X	ทุก 6 เดือน
การประเมินจุดยุติ				X	X	X	X	X	X	X	X	X	ทุก 6 เดือน

การกำหนดวันเข้าพบแพทย์เพื่อติดตามผลจะยึดตามเวลาตั้งแต่วันที่ทำการสุ่ม (baseline)

*NYHA- New York Heart Association (สมาคมหัวใจแห่งนิวยอร์ก) **CCS- Canadian Cardiovascular Society (สมาคมหัวใจและหลอดเลือดแห่งแคนาดา)

*****PACE**- Patient-centered Assessment and Counseling for Exercise and nutrition (PACE) (การประเมินและการให้คำปรึกษาด้านการออกกำลังกายและโภชนาการโดยยึดผู้ป่วยเป็นศูนย์กลาง)

- A การเข้าพบแพทย์เมื่อ 1.5, 3, and 12 เดือนควรมาที่คลินิก ขึ้นกับความทรงตัวของอาการของผู้เข้าร่วมการศึกษา การควบคุมปัจจัยเสี่ยง และ สภาพทางภูมิศาสตร์
- B การเข้าพบแพทย์เมื่อ 6, 18 และ 30 เดือน อาจทำผ่านการโทรศัพท์ อีเมล หรือที่คลินิก ขึ้นกับความทรงตัวของอาการของผู้เข้าร่วมการศึกษา การควบคุมปัจจัยเสี่ยง และสภาพทางภูมิศาสตร์
- C หลังจากการเข้าพบแพทย์ในเดือนที่ 36 การเข้าพบแพทย์เพื่อติดตามผลควรเป็นการเข้าพบแพทย์ที่คลินิกอย่างน้อยทุกๆ 12 เดือน อาจเปลี่ยนจากการเข้าพบแพทย์ที่คลินิกเป็นการติดตามผลทางอีเมลหรือโทรศัพท์ ขึ้นอยู่กับความทรงตัวของอาการของผู้ป่วย การควบคุมปัจจัยเสี่ยง และความสะดวกในการเดินทาง
- D การตรวจระดับครีเอตินีน หากไม่ได้ทำไว้ภายใน 90 วัน และการตรวจการตั้งครรภ์ หากอยู่ในวัยก่อนหมดประจำเดือน
- E ส่งภาพถ่ายการทดสอบภาวะหัวใจขาดเลือด (ทันทีหลังจากลงทะเบียนและก่อนการสุ่ม) ในงานทางเทคนิค และ การแปลผลจากศูนย์วิจัย/รายงานของท้องถิ่นจากการทดสอบภาวะหัวใจขาดเลือดที่มีคุณภาพไปยังห้องปฏิบัติการหลัก
- F จะไม่ทำ CCTA หากอัตราการกรองของไตโดยประมาณ < 60 มล./นาที (ยกเว้นที่สั่งโดยแพทย์ผู้ทำการรักษา) และไม่ทำในผู้เข้าร่วมการศึกษาที่ได้รับการยกร่าง (โปรตีนในปัสสาวะ 4.1 และ 5.5 และ MOO); ภาพถ่าย CCTA แบบปกติและแผนงานทางเทคนิคจะถูกส่งไปยังห้องปฏิบัติการหลัก CCTA เพื่อการแปลผล
- G การประเมินความปลอดภัย (ดูหัวข้อ 13.4)
- H จำเป็นต้องวัดส่วนสูงเมื่อทำการสุ่ม ต้องทำการประเมินเมื่อเข้าพบแพทย์ที่คลินิก
- I ค่าทางห้องปฏิบัติการที่ต้องการประกอบด้วย: ไชมัน (ควรจะอดอาหาร) ในการเข้าพบแพทย์ที่ 3 เดือน จากนั้นให้ตรวจทุกครึ่งปีเท่านั้น และ HbA1c (ในการเข้าพบแพทย์ครั้งที่ 4, 6, 8 และ ทุกปีหลังจากนั้นสำหรับผู้เข้าร่วมโครงการที่เป็นเบาหวาน จะขอผลทางห้องปฏิบัติการเหล่านี้จากแพทย์ของผู้เข้าร่วมการศึกษา หากไม่มีค่าเหล่านี้ ควรดำเนินการตรวจโดยแพทย์ผู้ทำการรักษาของผู้เข้าร่วมการศึกษาหรือเจ้าหน้าที่ของโครงการวิจัย จะมีการตรวจวัดระดับค่าครีเอตินีนในผู้เข้าร่วมการศึกษาที่มีค่า eGFR <60 ในการเข้าพบแพทย์เพื่อติดตามผลเมื่อครบสามเดือน และจะมีการบันทึกผลตรวจร่างกายประจำปี
- J ค่าทางห้องปฏิบัติการที่ต้องตรวจเพิ่มเติมในขณะที่ทำการสุ่มรวมถึงการตรวจความสมบูรณ์ของเม็ดเลือดจะขอจากแพทย์ของผู้เข้าร่วมการศึกษา เนื่องจากคาดว่าจะได้มีการตรวจเลือดเป็นประจำอยู่แล้วใน 6 เดือนที่ผ่านมา
- K อาจต้องการ
- L สำหรับผู้เข้าร่วมการศึกษาที่เข้ารับรักษาด้วย PCI: โทโรโพนิน และ CK-MB ก่อนการรักษาและที่ 8-16 ± 2 ชั่วโมงหลังทำ PCI หรือเมื่อออกจากโรงพยาบาล แล้วแต่เวลาใดจะมาถึงก่อน สำหรับผู้เข้าร่วมการศึกษาที่ทำ CABG: โทโรโพนิน และ CK-MB ก่อนการรักษาและที่ 18 ± 6 ชั่วโมง หลังทำ CABG การตรวจด้วยวิธีทางชีวภาพทุกวิธี ควรมีการบันทึกใน eCRF ควรตรวจด้วยวิธีทางชีวภาพทั้งก่อนและหลังการทำ PCI และ CABG ทุกครั้ง เมื่อสามารถทำได้
- M ส่งไปที่ห้องปฏิบัติการหลัก ECG; จำเป็นต้องตรวจ ECG ในผู้ที่เข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาลจากโรคหัวใจและเข้ารับการรักษาเปิดหลอดเลือดที่อุดตันทุกราย; ไม่บังคับการทำ ECG ในปี 1 (ปีที่ศูนย์วิจัย) และเมื่อสิ้นสุดการศึกษา
- N ทำ ECG หลังการรักษา (60±30 นาที หลังทำ PCI, 3 วัน หลังทำ CABG)
- O แบบสอบถามการปวดแสบหัวใจซีแอตเติล/ดัชนีการทำงานของร่างกายโดยดัชนีสถานภาพการทำงานของ Duke/การให้คะแนนสุขภาพโดยทั่วไปของ Rand/แบบวัดความเครียด/แบบสอบถามสุขภาพผู้ป่วย/การทดสอบมุมมองด้านบวก – ฉบับปรับปรุง /EQ-5D/ลักษณะทางด้านประชากรศาสตร์ ไม่จำเป็นสำหรับการศึกษาแยกย่อย ISCHEMIA CKD
- P แบบสอบถามการปวดแสบหัวใจซีแอตเติล/สเกลการหายใจลำบากของ Rose/EQ-5D ที่เลือก
- Q ในการเข้าพบแพทย์เพื่อติดตามผลทุกครั้ง คณะผู้วิจัยจะร่วมมือกับแพทย์ผู้ทำการรักษาเพื่อประเมินประสิทธิภาพของการรักษาด้วยยาและปรับเปลี่ยนยาตามความจำเป็นตามแนวทางปฏิบัติและขั้นตอนการศึกษา
- R การตรวจสวนหัวใจและการเปิดหลอดเลือดที่อุดตันตามที่วางแผนไว้ในกลุ่ม INV โปรดดู MOO สำหรับช่วงเวลาในการตรวจสวนหัวใจและการเปิดหลอดเลือดที่อุดตันหลังการสุ่ม การตรวจสวนหัวใจและการเปิดหลอดเลือดที่อุดตันอย่างเต็มที่ควรดำเนินการภายใน 30 วัน หลังจากการสุ่มเข้าสู่กลุ่มที่ใช้กลยุทธ์การรักษาแบบรกล้ำ ในกลุ่มที่ใช้กลยุทธ์การรักษาแบบประคับประคอง การตรวจสวนหัวใจและการเปิดหลอดเลือดที่อุดตันอย่างเต็มที่ที่ถูกสวนไว้สำหรับผู้เข้าร่วมการศึกษาที่มีอาการปวดแสบหัวใจที่ต่อการรักษาหรือเกิดภาวะหัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน

การเข้าพบแพทย์เพื่อทำการคัดกรอง

- ผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจขาดเลือดระดับปานกลางเป็นอย่างน้อย (โปรดดูโครงร่างการวิจัย [ภาคผนวก A](#)) จะได้รับการประเมินในฐานะที่อาจเป็นผู้เข้าร่วมการศึกษา
- ประวัติทางการแพทย์ทั่วไปและประวัติโรคหัวใจจะได้รับการทบทวนเพื่อพิจารณาคุณสมบัติตามเกณฑ์การคัดเข้า/การคัดออกใน [หัวข้อ 4.3](#)
- จะต้องมีการยืนยันความเต็มใจทั้งของผู้ที่อาจเป็นผู้เข้าร่วมการศึกษาและแพทย์ประจำตัวในการเข้าร่วมการศึกษาลดทั้งโครงการ
- ผู้ที่อาจเป็นผู้เข้าร่วมการศึกษาที่ถูกคัดกรองแล้วทั้งหมดจะถูกบันทึกในแบบบันทึกการคัดกรอง
- ผู้ที่อาจเป็นผู้เข้าร่วมการศึกษาที่เข้าเกณฑ์การคัดเข้าและคัดออกของภาวะหัวใจขาดเลือดทางคลินิกและของศูนย์วิจัยและสนใจจะเข้าร่วมการศึกษจะต้องมอบความยินยอมในการเข้าร่วมการศึกษา
- ผู้เข้าร่วมการศึกษาที่ความยินยอมแล้วจะได้รับหมายเลขประจำตัวของการศึกษาโดยผ่านระบบ IVRS/IXRS ผู้เข้าร่วมการศึกษาเหล่านี้จะถือว่าได้ “ลงทะเบียน” แล้ว (ยังไม่ได้รับการสุ่ม)
- การตรวจระดับครีเอตินิน หากไม่ได้ตรวจใน 90 วันก่อนหน้า
- การทดสอบการตั้งครรภ์ หากอยู่ในวัยก่อนหมดประจำเดือน
- สำหรับผู้เข้าร่วมการศึกษาที่ลงทะเบียนแล้ว การทดสอบภาวะหัวใจขาดเลือดจะถูกส่งไปยังห้องปฏิบัติการหลักที่เหมาะสมทางอิเล็กทรอนิกส์ (โปรดดู [หัวข้อ 5.4](#))

การเข้าพบแพทย์เพื่อทำ CCTA

- สำหรับผู้เข้าร่วมการศึกษาที่มี $eGFR \geq 60$ มล./นาที และผู้เข้าร่วมการศึกษางานรายที่มีค่า $eGFR$ ต่ำกว่านั้น จะได้รับการตรวจ CCTA แบบปกติ (มีข้อยกเว้น โปรดดูหัวข้อ 4.1 และ 5.5 และ MOO)
- ภาพถ่าย CCTA แบบปกติจะถูกส่งไปยังห้องปฏิบัติการหลัก CCTA เพื่อทำการแปลผล
- สำหรับผู้เข้าร่วมการศึกษาที่มี $eGFR < 60$ มล./นาที ไม่ต้องทำ CCTA ก่อนการสุ่ม (มีข้อยกเว้น, โปรดดูหัวข้อ 4.1 และ 5.5 และ MOO)
- การประเมินความปลอดภัย (เช่น ภาวะแทรกซ้อนจากการทำ CCTA)
- ผู้เข้าร่วมการศึกษาที่ถูกคัดออกเนื่องจากเป็น CAD ชนิดไม่อุดตัน (no obstructive CAD) จากการทำ CCTA จะได้รับการพิจารณาให้เข้าร่วมการศึกษาแยกย่อย CIAO-ISCHEMIA ที่ศูนย์วิจัยที่เข้าร่วม (โปรดดู [ภาคผนวก B](#))

การเข้าพบแพทย์เพื่อรับการสุ่ม (การเข้าพบแพทย์ที่ Baseline) (ภายใน 15 วันหลังจากที่ผู้ป่วยมอบความยินยอม)

- ยืนยันภาวะหัวใจขาดเลือดและคุณสมบัติในการเข้ารับการตรวจ CCTA
- จะมีการจัดทำประวัติทางการแพทย์รวมถึงยาเกี่ยวกับหัวใจและหลอดเลือดที่ได้รับ
- คลาสตาม NYHA และ CCS (โปรดดู MOO)
- จะมีการเก็บข้อมูลอาการโดยสรุป/การประเมิน QOL (ก่อนทำการสุ่มจริง)
- จะมีการเก็บข้อมูลการประเมิน QOL แบบสมบูรณ (ก่อนทำการสุ่มจริง)(ไม่ต้องทำในการศึกษาแยกย่อย ISCHEMIA-CKD)
- การสำรวจวินัยในการรับประทานยาของ Morisky ฉบับปรับปรุง (โปรดดู MOO)
- จะมีการวัดสัญญาณชีพ ส่วนสูงและน้ำหนัก
- จะมีการทำ ECG แบบ 12 ขั้ว และส่งข้อมูลไปยังห้องปฏิบัติการหลัก ECG; ผลการทำ ECG ขณะออกกำลังกาย และอาการ และผลตรวจการไหลเวียนเลือดจะถูกส่งไปยังห้องปฏิบัติการหลัก ECG
- จะมีการบันทึกผลตรวจทางห้องปฏิบัติการพื้นฐานที่ตรวจภายใน 6 เดือนก่อนการเข้าพบแพทย์ โดยรวมถึงผลตรวจ HbA1c สำหรับผู้เข้าร่วมการศึกษาที่เป็นเบาหวาน หากไม่มีผลการตรวจเหล่านี้ จะมีการเก็บตัวอย่างเลือดเพื่อนำไปตรวจทางห้องปฏิบัติการในการเข้าพบแพทย์ครั้งนี้ (โปรดดู MOO)
- การเก็บตัวอย่างเลือดที่ Baseline เพื่อเก็บไว้ในคลังตัวอย่างทางชีวภาพเพื่อการศึกษาตัวบ่งชี้ทางชีวภาพ/พันธุกรรม
- ผู้เข้าร่วมการศึกษาที่มีคุณสมบัติเหมาะสมจะได้รับการสุ่มเข้าสู่กลุ่มที่ใช้กลยุทธ์การรักษาแบบ INV หรือ CON โดยผ่านระบบ IVRS/IXRS (ผู้เข้าร่วมการศึกษาเหล่านี้จะถือว่าได้รับการสุ่มแล้ว)
- ผู้เข้าร่วมการศึกษาที่ได้รับการสุ่มเข้าสู่กลุ่มที่ใช้กลยุทธ์การรักษาแบบ INV ควรได้รับการตรวจสอบหัวใจร่วมกับการเปิดหลอดเลือดที่อุดตันอย่างเต็มที่ภายในระยะเวลา 30 วันนับจากการสุ่ม
- จะมีการทำ PACE ในผู้เข้าร่วมการศึกษาทุกราย
- เริ่ม OMT ในผู้เข้าร่วมการศึกษาที่ได้รับการสุ่มแล้วทั้งหมดตามคำแนะนำที่ระบุในแนวทางปฏิบัติ และขั้นตอนของการศึกษา

การตรวจสอบหัวใจและการเปิดหลอดเลือดที่อุดตันอย่างเต็มที่สำหรับผู้เข้าร่วมการศึกษาที่ได้รับการสุ่มเข้าสู่กลุ่มที่ใช้กลยุทธ์การรักษาแบบ INV (ตามที่กำหนดไว้ในโครงการวิจัย); ยังใช้กับขั้นตอนการเปิดหลอดเลือดที่อุดตันทั้งหมดสำหรับผู้เข้าร่วมการศึกษาในกลยุทธ์การรักษาทั้งสองกลุ่ม

- สำหรับการตรวจสอบหัวใจร่วมกับการเปิดหลอดเลือดที่อุดตันอย่างเต็มที่ตามที่กำหนดไว้ในโครงการวิจัย (ผู้เข้าร่วมการศึกษาในกลุ่มที่ใช้กลยุทธ์แบบ INV) จะต้องทำให้แล้วเสร็จภายใน 30 วันหลังจากการสุ่ม

- การเปิดหลอดเลือดที่อุดตันจะดำเนินการตามหลักการรักษาเพื่อเปิดหลอดเลือดอย่างเต็มที่ (ORT) (ดู MOO)
- สำหรับผู้เข้าร่วมการศึกษาที่เข้ารับการรักษาด้วย PCI
 - จะมีการตรวจ ECG แบบ 12 ขั้วหลังการทำ PCI ที่เวลา 60 ± 30 นาที และเมื่อจำเป็นหากมีอาการเจ็บหน้าอก
 - การเก็บตัวอย่างเลือดสำหรับทั้งตรวจ CK-MB และโทรโพนิน ก่อนการทำ PCI และที่เวลา $8-16 \pm 2$ ชั่วโมงหลังจากทำ PCI หรือเมื่อออกจากโรงพยาบาล ขึ้นกับว่าเหตุการณ์ใดเกิดขึ้นก่อน เมื่อเป็นไปได้
 - ควรบันทึกผลการตรวจตัวบ่งชี้ทางชีวภาพก่อนและหลังการดำเนินการรักษาทั้งหมดลงใน eCRF
- สำหรับผู้เข้าร่วมการศึกษาที่เข้ารับการรักษาด้วย CABG
 - จะมีการตรวจ ECG แบบ 12 ขั้วในวันที่ 3 หลังการทำ CABG หรือเมื่อออกจากโรงพยาบาล ขึ้นกับว่าเหตุการณ์ใดเกิดขึ้นก่อน และเมื่อจำเป็นหากมีอาการเจ็บหน้าอก
 - ควรบันทึกผลการตรวจตัวบ่งชี้ทางชีวภาพก่อนและหลังการผ่าตัดทั้งหมดลงใน eCRF

การเข้าพบแพทย์ที่ 1.5 เดือน (6 สัปดาห์) (การเข้าพบแพทย์ครั้งที่ 1)

- การประเมินสถานะทางการแพทย์
- คลาสตาม NYHA และ CCS (โปรดดู MOO)
- จะวัดสัญญาณชีพและน้ำหนัก
- จะมีการให้คำปรึกษาเกี่ยวกับการปรับเปลี่ยนรูปแบบการดำเนินชีวิตตาม PACE
- จะมีการเก็บข้อมูลอาการโดยสรุป/การประเมิน QOL
- จะมีการเก็บข้อมูลการประเมินการเข้ารับรักษาตัวในโรงพยาบาล
- จะมีการประเมินจุดยุติ
- คณะผู้วิจัยจะร่วมมือกับแพทย์ผู้ทำการรักษาเพื่อประเมินประสิทธิผลของการรักษาด้วยยาและปรับเปลี่ยนยาตามความจำเป็นตามแนวทางปฏิบัติและขั้นตอนการศึกษา

การเข้าพบแพทย์ที่ 3 เดือน (การเข้าพบแพทย์ครั้งที่ 2)

- การประเมินสถานะทางการแพทย์
- คลาสตาม NYHA และ CCS (โปรดดู MOO)
- จะวัดสัญญาณชีพและน้ำหนัก
- จะมีการประเมินรูปแบบการดำเนินชีวิตให้คำปรึกษาตาม PACE
- จะมีการเก็บข้อมูลอาการโดยสรุป/การประเมิน QOL

- จะมีการเก็บข้อมูลการประเมิน QOL แบบสมบูรณ (ไม่ต้องทำในการศึกษาแยกย่อย ISCHEMIA-CKD)
- จะมีการเก็บข้อมูลการประเมินการเข้ารับรักษาตัวในโรงพยาบาล
- อาจทำการเก็บตัวอย่างเลือดไว้ในคลังตัวอย่างทางชีวภาพ หากได้รับทุนวิจัยเพิ่มเติม
- จะมีการประเมินจุดยุติ
- ได้รับผลตรวจไขมันในเลือดจากแพทย์ผู้ทำการรักษาของผู้เข้าร่วมการศึกษา (ควรอดอาหาร) หากไม่มีผลตรวจเหล่านี้ ควรขอผลตรวจจากแพทย์ผู้ทำการรักษาของผู้เข้าร่วมการศึกษาหรือดำเนินการตรวจโดยเจ้าหน้าที่ของโครงการวิจัย ค่าครีเอตินินของผู้เข้าร่วมการศึกษาที่มี eGFR <60 จะถูกบันทึก
- คณะผู้วิจัยจะร่วมมือกับแพทย์ผู้ทำการรักษาเพื่อประเมินประสิทธิผลของการรักษาด้วยยาและปรับเปลี่ยนยาตามความจำเป็นตามแนวทางปฏิบัติและขั้นตอนการศึกษา

การเข้าพบแพทย์ที่ 6/18/30 เดือน (การเข้าพบแพทย์ครั้งที่ 3, 5, 7 ตามลำดับ)

- การประเมินสภาวะทางการแพทย์
- คลาสตาม NYHA และ CCS (โปรดดู MOO)
- จะมีการวัดสัญญาณชีพและน้ำหนัก (เฉพาะการเข้าพบแพทย์ที่คลินิก)
- การสำรวจวินัยในการรับประทานยาของ Morisky ฉบับปรับปรุง (โปรดดู MOO)
- จะมีการให้คำปรึกษาเกี่ยวกับการปรับเปลี่ยนรูปแบบการดำเนินชีวิตตาม PACE
- จะมีการเก็บข้อมูลอาการโดยสรุป/การประเมิน QOL
- จะมีการเก็บข้อมูลการประเมินการเข้ารับรักษาตัวในโรงพยาบาล
- จะมีการประเมินจุดยุติ
- ได้รับผลตรวจไขมันในเลือดจากแพทย์ผู้ทำการรักษาของผู้เข้าร่วมการศึกษา (ควรอดอาหาร) หากไม่มีผลตรวจเหล่านี้ ควรขอผลตรวจจากแพทย์ผู้ทำการรักษาของผู้เข้าร่วมการศึกษาหรือดำเนินการตรวจโดยเจ้าหน้าที่ของโครงการวิจัย
- คณะผู้วิจัยจะร่วมมือกับแพทย์ผู้ทำการรักษาเพื่อประเมินประสิทธิผลของการรักษาด้วยยาและปรับเปลี่ยนยาตามความจำเป็นตามแนวทางปฏิบัติและขั้นตอนการศึกษา

การเข้าพบแพทย์ที่ 12/24/36 เดือน (การเข้าพบแพทย์ครั้งที่ 4, 6, 8 ตามลำดับ)

- การประเมินสภาวะทางการแพทย์
- คลาสตาม NYHA และ CCS (โปรดดู MOO)

- จะวัดสัญญาณชีพและน้ำหนัก
- จะมีการตรวจ ECG แบบ 12 ขั้ว และส่งไปยังห้องปฏิบัติการหลักเฉพาะในการเข้าพบแพทย์ที่ 24 เดือน อาจทำการตรวจ ECG แบบไม่บังคับที่ศูนย์วิจัย ณ 12 เดือน
- การสำรวจวินัยในการรับประทานยาของ Morisky ฉบับปรับปรุง (โปรดดู MOO)
- จะมีการประเมินรูปแบบการดำเนินชีวิตให้คำปรึกษาตาม PACE
- จะมีการเก็บข้อมูลอาการโดยสรุป/การประเมิน QOL
- จะมีการเก็บข้อมูลการประเมิน QOL แบบสมบูรณ์ (จนกระทั่ง 36 เดือน) (ไม่ต้องทำในการศึกษาแยกย่อย ISCHEMIA-CKD)
- จะมีการเก็บข้อมูลการประเมินการเข้ารับรักษาตัวในโรงพยาบาล
- จะมีการประเมินจุดยุติ
- ขอผลตรวจไขมันในเลือดจากแพทย์ผู้ทำการรักษาของผู้เข้าร่วมโครงการ (ควรอดอาหาร) และผลตรวจ HbA1c สำหรับผู้เข้าร่วมโครงการที่เป็นเบาหวาน หากไม่มีผลตรวจเหล่านี้ ควรขอผลตรวจจากแพทย์ผู้ทำการรักษาของผู้เข้าร่วมการศึกษาหรือดำเนินการตรวจโดยเจ้าหน้าที่ของโครงการวิจัย ค่าครีเอตินีนของผู้เข้าร่วมการศึกษาที่มี eGFR <60 จะถูกบันทึก
- คณะผู้วิจัยจะร่วมมือกับแพทย์ผู้ทำการรักษาเพื่อประเมินประสิทธิผลของการรักษาด้วยยาและปรับเปลี่ยนยาตามความจำเป็นตามแนวทางปฏิบัติและขั้นตอนการศึกษา

การเข้าพบแพทย์เพื่อติดตามผลต่อเนื่อง (ทุก 6 เดือนหลังจากการเข้าพบแพทย์ที่ 36 เดือนไปจนสิ้นสุดการศึกษา)

- การประเมินสถานะทางการแพทย์
- คลาสตาม NYHA และ CCS (โปรดดู MOO)
- สัญญาณชีพและน้ำหนัก (เฉพาะการเข้าพบแพทย์ที่คลินิกทุก 12 เดือน)
- การสำรวจวินัยในการรับประทานยาของ Morisky ฉบับปรับปรุง
- การประเมินรูปแบบการดำเนินชีวิตตาม PACE (เฉพาะการเข้าพบแพทย์ทุก 12 เดือน)
- การให้คำปรึกษาเกี่ยวกับการปรับเปลี่ยนรูปแบบการดำเนินชีวิตตาม PACE
- จะมีการเก็บข้อมูลอาการโดยสรุป/การประเมิน QOL
- จะมีการเก็บข้อมูลการประเมินการเข้ารับรักษาตัวในโรงพยาบาล
- จะมีการประเมินจุดยุติ

- ได้รับผลตรวจไขมันในเลือดจากแพทย์ผู้ทำการรักษาของผู้เข้าร่วมการศึกษา (ควรอดอาหาร) หากไม่มีผลตรวจเหล่านี้ ควรขอผลตรวจจากแพทย์ผู้ทำการรักษาของผู้เข้าร่วมการศึกษาหรือดำเนินการตรวจโดยเจ้าหน้าที่ของโครงการวิจัย
- คณะผู้วิจัยจะร่วมมือกับแพทย์ผู้ทำการรักษาเพื่อประเมินประสิทธิผลของการรักษาด้วยยาและปรับเปลี่ยนยาตามความจำเป็นตามแนวทางปฏิบัติและขั้นตอนการศึกษา

การพบแพทย์เมื่อสิ้นสุดการศึกษา (นอกเหนือจากการประเมินทั้งหมดของการเข้าพบแพทย์ตามกำหนดการปกติ)

- จะมีการตรวจ ECG แบบ 12 ชั่วและส่งไปยังห้องปฏิบัติการหลัก
- จะมีการเก็บข้อมูลการประเมิน QOL แบบสมบูรณ์ (ไม่ต้องทำในการศึกษาแยกย่อย ISCHEMIA-CKD)
- ขอผลตรวจไขมันในเลือดจากแพทย์ผู้ทำการรักษาของผู้เข้าร่วมโครงการ (ควรอดอาหาร) และผลตรวจ HbA1c สำหรับผู้เข้าร่วมโครงการที่เป็นเบาหวาน หากไม่ได้รับผลตรวจเหล่านี้จากแพทย์ผู้ทำการรักษาของผู้เข้าร่วมการศึกษา ให้ขอผลตรวจเหล่านี้จากแพทย์ผู้ทำการรักษา หรือดำเนินการตรวจโดยเจ้าหน้าที่ของโครงการวิจัย

10. การวินิจฉัยเหตุการณ์ทางคลินิก

คณะกรรมการวินิจฉัยเหตุการณ์ทางคลินิกอิสระ (CEC) จะตรวจสอบและวินิจฉัยเหตุการณ์ที่เป็นจุดยุติ ปฐมภูมิทั้งหมดและเหตุการณ์ที่เป็นจุดยุติทุติยภูมิที่เลือกไว้ตามคำจำกัดความของการศึกษาโดยไม่ทราบว่าเป็นอาสาสมัครอยู่ในกลุ่มใด จุดยุติที่จะได้รับการวินิจฉัยได้แก่ การเสียชีวิต (รวมถึงสาเหตุ) กล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด ภาวะหัวใจหยุดเต้นที่ได้รับการช่วยให้ฟื้นคืนชีพ การเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาลเพื่อการรักษาอาการปวดเค้นหน้าอกแบบไม่คงที่ การเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาลเพื่อการรักษาภาวะหัวใจล้มเหลว และโรคหลอดเลือดสมอง เนื่องจากการศึกษานี้เป็นแบบไม่ปกปิด เพื่อกำจัดอคติในการสอบถามเหตุการณ์ จะมีการใช้กลยุทธ์หลายอย่างเพื่อระบุ ("กระตุ้น") จุดยุติที่สงสัยทั้งหมดในผู้เข้าร่วมการศึกษาทุกคน ร่วมกับเครื่องมือในการเก็บข้อมูลที่จัดเตรียมขึ้นอย่างรอบคอบ ซึ่งมุ่งเน้นที่เหตุการณ์ที่เป็นจุดยุติสำคัญ การคัดเลือกข้อมูลของห้องตรวจ ECG หลัก ผู้วิจัยที่ดำเนินการที่ศูนย์วิจัย และการให้การความรู้แก่ผู้วิจัยและผู้ประสานงานเกี่ยวกับขั้นตอนการทำงานของ CEC และการดำเนินการเมื่อแพทย์พบเหตุการณ์ระหว่างการตรวจสอบเอกสารต้นฉบับที่เกี่ยวข้องจุดยุติที่ได้รับการระบุแล้ว จะมีการดำเนินการเพื่อปกปิดไม่ให้มีข้อมูลใดที่ทำให้ผู้ตรวจสอบสามารถระบุตัวตนของผู้ป่วยหรือสามารถเปิดเผยกลยุทธ์การรักษาที่ผู้ป่วยสมมติ สมาชิกของ CEC จะไม่สามารถเข้าถึงการกำหนดกลยุทธ์การรักษาเพื่อป้องกันการเกิดอคติซึ่งเป็นประเด็นที่สำคัญในการดำเนินการในการวิจัยทางคลินิกแบบไม่ปกปิดนี้

11. ข้อพิจารณาด้านสถิติและแผนการวิเคราะห์

11.1 การกำหนดขนาดตัวอย่างและอำนาจทางสถิติ (Statistical Power)

11.1.1 ข้อพิจารณาและข้อสันนิษฐาน

ขนาดตัวอย่างผู้ป่วยที่ได้รับการสุ่มประมาณ 8,000 ถูกเลือกนำมาใช้เพื่อให้มีอำนาจทางสถิติในระดับสูงสำหรับการทดสอบสมมติฐานหลักเกี่ยวกับความเหนือกว่า ภายใต้ข้อสันนิษฐานที่เป็นเหตุเป็นผลเกี่ยวกับจุดยุติปฐมภูมิรวม ระดับความแตกต่างของอัตราการเกิดเหตุการณ์สำหรับกลยุทธ์การรักษาแบบ INV เทียบกับ CON และแบบแผนของการเพิ่มและการลดจำนวน เมื่อพิจารณาจากการกระจายของโรคหลอดเลือดหัวใจที่คาดไว้ในประชากรกลุ่มนี้ (มีผลตรวจยืนยันจากห้องปฏิบัติการกลางว่าอาการขาดเลือดระดับปานกลางเป็นอย่างน้อย และได้รับการยืนยันจากการทำ CCTA ว่ามี CAD แบบอุดตัน) และจากข้อมูลที่ไม่ได้รับการตีพิมพ์จากการศึกษา COURAGE และทะเบียนข้อมูลภาพถ่ายการตรวจสมรรถภาพของหัวใจขณะออกกำลังกายเชิงสังเกตจำนวนมาก เปอร์เซ็นต์ของผู้ป่วยที่เกิดจุดยุติปฐมภูมิรวมภายใน 4 ปีหลังจากการสุ่มให้อยู่ในกลุ่ม CON คาดว่าจะอยู่ที่ประมาณ 20% (ในช่วง 15%-25%) นอกจากอัตราการเกิดเหตุการณ์ในกลุ่ม CON อีกหนึ่งปัจจัยเสริมที่มีผลต่อขนาดตัวอย่างคือ ระดับของประโยชน์ที่คาดว่าจะได้จากกลยุทธ์การรักษาแบบ INV การกำหนดนี้อาศัยปัจจัยที่หลากหลายได้แก่ (i) ค่าประมาณของขนาดผลลัพธ์จากการวิจัยที่เกี่ยวข้อง (ii) การเพิ่มขึ้นที่คาดไว้ของขนาดผลลัพธ์เนื่องจากการใช้ CCTA เพื่อกำจัด CAD แบบไม่อุดตัน (iii) ความเป็นไปได้ที่ผู้ป่วยกลุ่ม CON จะได้รับการตรวจสวนหัวใจซึ่งถือเป็นการละเมิดโครงสร้างการวิจัย และ (iv) การประเมินของผู้วิจัยเกี่ยวกับขนาดของผลลัพธ์ต่ำสุดที่จะถือว่ามีผลกระทบหรือมีเกี่ยวข้องกับทางคลินิก หลังจากการพิจารณาอย่างรอบคอบเกี่ยวกับปัจจัยเหล่านี้และปัจจัยอื่นๆ ขนาดตัวอย่างจะได้รับการคำนวณเพื่อให้มีอำนาจสูงพอที่จะตรวจพบการลดลงสัมพัทธ์ 15% (เช่น จาก 20% เป็น 17% ที่ 4 ปี) อัตราการเกิดจุดยุติปฐมภูมิรวมภายใน 4 ปีในผู้ป่วยที่ได้รับการสุ่มเข้าสู่กลุ่มที่ใช้กลยุทธ์ INV เทียบกับกลุ่ม CON (ดูเชิงอรรถของตาราง 3 สำหรับข้อสันนิษฐานอื่นๆ) โปรดทราบว่าอัตราการเกิดเหตุการณ์และความแตกต่างของผลลัพธ์ในการศึกษา ISCHEMIA อาจแตกต่างเล็กน้อยจากข้อสันนิษฐานเหล่านี้ การคำนวณขนาดตัวอย่างที่จำเป็นจะต้องใช้ยังต้องคำนึงถึงการนำค่าตัวแปรอื่นๆ ที่สามารถนำมาใช้รวมกันได้อีกด้วย ขนาดตัวอย่างสุดท้ายที่ถูกเลือกนำมาใช้เพื่อให้มีอำนาจการทดสอบที่เพียงพอ แม้ว่าข้อสันนิษฐานในปัจจุบันของเราจะได้รับการพิสูจน์ว่าเป็นการมองในแง่ดี การสูญเสียอำนาจการทดสอบเนื่องจากการไม่ปฏิบัติตามโครงการวิจัยจะสะท้อนให้เห็นในการวิเคราะห์ขนาดตัวอย่างโดยการคำนวณอำนาจการทดสอบที่คาดว่าจะมีผลการรักษามีผลที่แตกต่างกันไม่มาก (20% เทียบกับ 17%) ในทางอุดมคติแล้ว หากมีการปฏิบัติตามโครงการวิจัยอย่างสมบูรณ์แบบ อาจได้ผลการรักษาที่มากกว่านี้ ถึงแม้ว่าวัตถุประสงค์ของการศึกษาจะระบุว่าเป็นการทดสอบสมมติฐาน (เช่น กลยุทธ์การรักษาแบบ INV ดีกว่า) วัตถุประสงค์ที่สำคัญอีกอย่างหนึ่งก็คือ เพื่อประมาณระดับความแตกต่างของผลลัพธ์ (ให้อยู่ในระดับที่ยอมรับได้ของความแม่นยำทางสถิติ) โดยไม่คำนึงว่ากลยุทธ์การรักษาแบบใดได้รับการพิสูจน์ว่าเป็นวิธีที่ดีกว่า (ถ้ามี) ดังนั้นการศึกษานี้ได้รับการออกแบบให้มีอำนาจในการประมาณตัวแปรได้แม่นยำ (เช่น ลดความกว้างของช่วงเชื่อมั่น) และมีอำนาจทดสอบสมมติฐาน

11.1.2 สรุปอำนาจในการทดสอบและความแม่นยำ

ตามที่แสดงไว้ในตาราง 3 และ 4 ด้านล่าง ขนาดตัวอย่างของผู้ป่วยประมาณ 8,000 คนที่ได้รับการสุ่มตามที่วางแผนไว้จะให้ผลในการประมาณ hazard ratio ที่แตกต่างไปจากค่าที่แท้จริงของ hazard ratio ไม่เกิน 1.11 เท่า ที่มีความเป็นไปได้ 95% และจะให้อำนาจการทดสอบ $\geq 90\%$ เพื่อใช้ในการเปรียบเทียบจุดยุติปฐมภูมิรวมระหว่างกลุ่มที่ได้รับการสุ่มสองกลุ่ม โดยคาดว่าจะมีอัตราสะสมของจุดยุติปฐมภูมิรวมที่ 4 ปีในผู้ป่วยที่ได้รับการสุ่มให้อยู่ในกลุ่มที่ใช้กลยุทธ์การรักษาแบบ CON คือ 20% และมีค่าน้อยกว่าที่ 15%

(เช่น ลดจาก 20% เป็น 17%) ในผู้ป่วยที่ได้รับการสุ่มให้อยู่ในกลุ่มที่ใช้กลยุทธ์การรักษาแบบ INV อำนาจการทดสอบจะเท่ากับ $\geq 80\%$ ถ้าอัตราการเกิดจุดยุติปฐมภูมิรวมที่ 4 ปีลดลง 13% แทนที่จะลดลง 15% ถ้ายังคงคาดว่าอัตราการเกิดจุดยุติปฐมภูมิรวมที่ 4 ปีของกลยุทธ์การรักษาแบบ CON คือ 20% ดังนั้นเราจะมีอำนาจการทดสอบที่เพียงพอโดยมีการคาดคะเนขนาดของผลอย่างระมัดระวัง สุดท้ายนี้ อำนาจการทดสอบจะเท่ากับ $\geq 80\%$ ถ้าอัตราการเกิดจุดยุติปฐมภูมิรวมที่ 4 ปีเท่ากับ 15% แทนที่จะเป็น 20% ในกลุ่มที่ใช้กลยุทธ์การรักษาแบบ CON และมีค่าลดลงเหลือ 15% ในกลุ่มที่ได้รับกลยุทธ์การรักษาแบบ INV ดังนั้นเราจะมีอำนาจการทดสอบที่เพียงพอแม้ว่าจะมีการประมาณอุบัติการณ์ของจุดยุติปฐมภูมิอย่างรอบคอบ อำนาจและความเที่ยงภายใต้ข้อสันนิษฐานอื่นๆ ได้รับการสรุปไว้ใน [ตาราง 3](#) และ [ตาราง 4](#) ด้านล่างนี้

ตาราง 3 อำนาจการทดสอบที่ประมาณไว้จากอัตราสะสมของการเกิดเหตุการณ์ในช่วง 4 ปีที่คาดไว้ในกลุ่ม CON และการลดลงของความเสียหายสะสม 4 ปีในกลุ่ม INV (Δ)

อัตราสะสมการเกิดเหตุการณ์ในช่วง 4 ปีที่คาดไว้ในกลุ่ม CON	อำนาจการทดสอบที่ประมาณไว้		
	$\Delta = 0.13$	$\Delta = 0.15$	$\Delta = 0.17$
% เหตุการณ์			
10%	48%	60%	72%
15%	67%	80%	89%
20%	82%	92%	97%
25%	92%	97%	99%
30%	97%	99%	$\geq 99\%$

หมายเหตุ: Δ แสดงถึงการลดลงสัมพัทธ์ของอัตราการเกิดเหตุการณ์ในช่วง 4 ปีระหว่างกลุ่ม INV กับกลุ่ม CON **ข้อสันนิษฐาน:** การทดสอบ log-rank แบบสองด้านที่มีค่า $\alpha = 0.05$; ผู้ป่วย 4000 คนต่อกลุ่ม; ค่าเฉลี่ยการติดตามผล 3.7 ปี; การติดตามผลไม่ได้ 0.85% ต่อปี; ระยะเวลาการมีชีวิตรอดหลังจากการกระจายแบบเอ็กซ์โพเนนเชียล

ตาราง 4 ช่วงของค่าความแม่นยำ (ขอบเขตความผิดพลาด) ที่ประมาณไว้จากอัตราสะสมของการเกิดเหตุการณ์ในช่วง 4 ปีที่คาดไว้ในกลุ่ม CON และการลดลงของความเสี่ยงสะสม 4 ปีในกลุ่ม INV (Δ)

อัตราสะสมการเกิดเหตุการณ์ในช่วง 4 ปีที่คาดไว้ในกลุ่ม CON	ขอบเขตความผิดพลาด (MOE)		
	$\Delta = 0.13$	$\Delta = 0.15$	$\Delta = 0.17$
% เหตุการณ์			
10%	1.16	1.16	1.16
15%	1.13	1.13	1.13
20%	1.11	1.11	1.11
25%	1.10	1.10	1.10
30%	1.09	1.09	1.09

หมายเหตุ: MOE เป็น anti-log ของค่าครึ่งหนึ่งของ 95% ของช่วงเชื่อมั่นที่คาดไว้ใน log-hazard ratio

ข้อสันนิษฐาน: ตามแบบจำลอง Cox ที่มีตัวแปรตัวเดียว ร่วมกับตัวบ่งชี้ผลการรักษาไบนารี และช่วงเชื่อมั่น 95% แบบ Wald ดูตาราง 3 สำหรับข้อสันนิษฐานเพิ่มเติม

11.2 แผนการวิเคราะห์ทางสถิติ

การเปรียบเทียบการรักษาหลักทุกอย่างระหว่างกลุ่มที่ได้รับการสุ่มจะยึดตามหลัก "intent-to-treat" ผู้ป่วยจะได้รับการวิเคราะห์ (และนำค่าจุดยุติมาใช้) ตามกลยุทธ์ที่สุ่มได้ โดยไม่คำนึงถึงการตรวจหรือการรักษาแบบรกล้ำที่ได้รับในภายหลัง จะทำการเปรียบเทียบทางสถิติโดยใช้การทดสอบนัยสำคัญแบบสองด้าน แผนการวิเคราะห์ทางสถิติจะได้รับการสรุปก่อนสิ้นสุดการศึกษาวิจัยและการวิเคราะห์ข้อมูล

11.2.1 การวิเคราะห์จุดยุติปฐมภูมิ

การเปรียบเทียบทางสถิติของกลุ่มที่ได้รับการสุ่มสองกลุ่มเกี่ยวกับจุดยุติปฐมภูมิตั้งแต่การสุ่มจะวิเคราะห์ตามหลัก "time-to-event" ดังนั้นจึงขึ้นอยู่กับเวลาดังแต่การสุ่มจนถึงเวลาที่เกิดเหตุการณ์ใดๆ ที่เป็นส่วนหนึ่งของจุดยุติปฐมภูมิครั้งแรก (การตายจาก CV หรือ MI ที่ไม่ถึงแก่ชีวิต) Cox proportional hazards จะเป็นเครื่องมือวิเคราะห์หลักในการประเมินความแตกต่างของผลลัพธ์ระหว่างกลุ่มที่ได้รับการสุ่มทั้งสองกลุ่ม เพื่อรักษาอำนาจการทดสอบแม้ว่าจะมีความแตกต่างของผู้ป่วย การเปรียบเทียบโดยรวมอาจจะได้รับการปรับไปใช้ค่าที่เลือกของตัวแปรร่วมที่จุดเริ่มต้น (baseline covariates) ซึ่งมีบทบาทสำคัญในการพยากรณ์โรค ที่ได้รับการกำหนดอย่างรอบคอบและได้ระบุไว้ล่วงหน้าในแผนการวิเคราะห์ทางสถิติ ระดับนัยสำคัญทางสถิติที่ใช้ในการประเมินจุดยุติปฐมภูมิคือ $\alpha=0.05$ นอกเหนือจาก Cox regression ความเป็นไปได้ที่จะไม่เกิดเหตุการณ์ใดๆ จะได้รับการประมาณเป็นเวลาที่ติดตามในแต่ละกลุ่มการรักษาโดยใช้วิธี Kaplan-Meier และนำเสนอในรูปช่วงความเชื่อมั่น 95% ถ้าข้อมูลให้หลักฐานที่แสดงถึงความแตกต่างโดยรวมของผลลัพธ์ระหว่างกลุ่มที่ใช้กลยุทธ์ในการรักษาที่แตกต่างกัน เราจะทำการวิเคราะห์เพิ่มเติมว่าผลการรักษาเหมือนกันในผู้ป่วยทุกคนหรือไม่ หรือผลการรักษาแตกต่างไปตามคุณลักษณะจำเพาะของผู้ป่วย ซึ่งจะได้รับการระบุไว้ล่วงหน้าในแผนวิเคราะห์ทางสถิติ

11.2.2 การวิเคราะห์จุดยุติทุติยภูมิ

จุดยุติทุติยภูมิที่จะทำการประเมินประกอบด้วย (1) คุณภาพชีวิตที่วัดโดยมาตรวัดความถี่ของอาการปวดแสบหัวใจและมาตรวัดคุณภาพชีวิต SAQ (2) ผลรวมของการเสียชีวิตเนื่องจากโรคหัวใจและหลอดเลือด การเกิดกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดที่ไม่ถึงแก่ชีวิต หรือโรคหลอดเลือดสมอง (3) ผลรวมของการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือด การเกิด MI ที่ไม่ถึงแก่ชีวิต ภาวะหัวใจหยุดเต้นที่ได้รับการช่วยให้ฟื้นคืนชีพ หรือการเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาลเพื่อการรักษาอาการปวดแสบหัวใจชนิดไม่คงที่หรือเพื่อรักษาอาการหัวใจล้มเหลว (4) การตายจากทุกสาเหตุ (5) การเสียชีวิตเนื่องจาก CV (6) MI (7) ภาวะหัวใจหยุดเต้นที่ได้รับการช่วยให้ฟื้นคืนชีพ (8) การเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาลเพื่อการรักษาอาการปวดแสบหัวใจชนิดไม่คงที่ (9) การเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาลเพื่อการรักษาอาการหัวใจล้มเหลว (10) โรคหลอดเลือดสมอง (11) การเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือด โรคหลอดเลือดสมองที่ไม่ถึงแก่ชีวิต โรคหลอดเลือดสมอง ภาวะหัวใจหยุดเต้นที่ได้รับการช่วยให้ฟื้นคืนชีพ หรือการเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาลเพื่อการรักษาอาการปวดแสบหัวใจชนิดไม่คงที่หรือเพื่อรักษาอาการหัวใจล้มเหลว และ (12) การใช้ทรัพยากรด้านสุขภาพ ค่าใช้จ่าย และความคุ้มค่า แผนสำหรับการวิเคราะห์คุณภาพชีวิตและจุดยุติทางเศรษฐศาสตร์ได้รับการกล่าวถึงข้างล่างนี้ใน [หัวข้อ 11.2.4](#) และ [11.2.5](#) การวิเคราะห์จุดยุติทุติยภูมิอื่นๆ จะเหมือนกับการวิเคราะห์จุดยุติปฐมภูมิ ที่ใช้เวลานับตั้งแต่การสุ่มจนถึงเวลาที่เกิดจุดยุติทุติยภูมิที่จำเพาะเจาะจงเป็นตัวแปรของการตอบสนอง

ค่าจำกัดความที่ใช้ในการปฏิบัติการซึ่งไม่กำกวมของแต่ละจุดยุติการศึกษาจะถูกจัดบันทึกไว้ในคู่มือคณะกรรมการวินิจฉัยเหตุการณ์ทางคลินิกและแผนการวิเคราะห์ทางสถิติก่อนจะทำการวิเคราะห์ผลแบบไม่ปกปิดข้อมูล สำหรับ MI เราจะระบุค่าจำกัดหลัก (ปรับปรุงจากค่าจำกัดความโดยทั่วไปของ MI⁶¹) เพื่อใช้ในการวิเคราะห์หลักของจุดยุติปฐมภูมิและทุติยภูมิ ค่าจำกัดความอื่นๆ (เพื่อใช้ในการวิเคราะห์ทุติยภูมิ) จะรวมถึงค่าจำกัดโดยทั่วไปของ MI และเกณฑ์ในการจำแนกภาวะขาดเลือดแบบกว้างๆ เครื่องมือเก็บข้อมูลและกระบวนการวินิจฉัยจะอนุญาตให้มีการสร้างค่าจำกัดความสำรองสำหรับจุดยุติ MI

11.2.3 แผนฉุกเฉินในกรณีที่จุดยุติปฐมภูมิไม่เพียงพอ

อัตราการเกิดเหตุการณ์ที่ 4 ปีที่คาดหวังไว้คือ 20% สำหรับจุดยุติปฐมภูมิรวมในผู้ป่วยกลุ่ม CON ได้มาจากข้อมูลหลายอย่าง รวมถึงการศึกษาย่อยขั้นแรก (nuclear substudy) ของการศึกษา COURAGE และทะเบียนข้อมูลภาพถ่ายการตรวจสมรรถภาพของหัวใจขณะออกกำลังกายเชิงสังเกตจำนวนมาก ถึงแม้ว่าเราจะเชื่อว่าอัตราที่คาดหวังไว้เป็นค่าที่ถูกประมาณการอย่างรอบคอบและสมเหตุสมผล อีกทั้งมีความแม่นยำในระดับที่ยอมรับได้ของอัตราการเกิดเหตุการณ์ที่เป็นจุดยุติปฐมภูมิซึ่งจะเกิดขึ้นจริง แต่ค่าดังกล่าวจะยังไม่เป็นที่แน่ชัดจนกว่าจะมีการเปิดรับผู้ป่วยได้มากพอและมีการติดตามผลมากขึ้น เพื่อให้แน่ใจว่าการวิเคราะห์ปฐมภูมิมีอำนาจทดสอบที่เพียงพอและมีประโยชน์ มีการวางแผนเพื่อดำเนินการต่อไปข้างหน้าเพื่อให้สามารถยืดระยะเวลาการติดตามผลและ/หรือเปลี่ยนจุดยุติปฐมภูมิขึ้นอยู่กับข้อมูลเหตุการณ์ที่รวบรวมได้ก่อนที่จะมีการตรวจสอบผลการศึกษาวินิจฉัยแบบไม่ปกปิดครั้งแรก ณ เวลาที่กำหนดไว้ระหว่างการศึกษาวินิจฉัยจะมีการวิเคราะห์เพื่อประมาณอัตราการเกิดเหตุการณ์ที่เป็นจุดยุติปฐมภูมิทั้งหมดและคาดคะเนจำนวนสุดท้ายของเหตุการณ์ที่น่าจะพบ ถ้าค่าประมาณของอำนาจการทดสอบแบบไม่มีเงื่อนไข (เช่น ขึ้นกับข้อมูลอัตราการเกิดเหตุการณ์ทั้งหมด ไม่ใช่แบ่งตามกลุ่มการรักษา) มีค่าน้อยกว่า 90% ของค่าที่ตั้งเป้าไว้ตั้งแต่ต้น อาจพิจารณาดำเนินการตามตัวเลือกต่อไปนี้

1. ขยายระยะเวลาติดตามผลเพื่อให้มีจำนวนเหตุการณ์มากขึ้น
2. เปลี่ยนจุดยุติปฐมภูมิเป็นเหตุการณ์ที่เกิดขึ้นบ่อย

- จุดยุติปฐมภูมิในปัจจุบันอาจกลายเป็นจุดยุติทุติยภูมิ
- จุดยุติปฐมภูมิใหม่ที่ได้รับการเสนอจะเป็นการเสียชีวิตจาก CV การเกิด MI ภาวะหัวใจหยุดเต้นที่ได้รับการช่วยให้ฟื้นคืนชีพ หรือการเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาลเพื่อการรักษาอาการปวดเค้นหัวใจชนิดไม่คงที่หรือเพื่อรักษาอาการหัวใจล้มเหลว

3. ปฏิบัติตามคำแนะนำของคณะที่ปรึกษาอิสระ

คณะที่ปรึกษาอิสระที่แยกออกจาก DSMB จะทำการประชุมเพื่อทบทวนการประมาณค่าอำนาจการทดสอบแบบไม่มีเงื่อนไข และให้คำแนะนำแก่ผู้อำนวยการ NHLBI สมาชิกของคณะกรรมการนี้จะไม่สามารถเข้าถึงข้อมูลแบบไม่ปกปิดที่จำแนกตามกลุ่มการรักษาหรือข้อมูลอื่นๆ ที่อาจทำให้เกิดความลำเอียงในการให้คำแนะนำ^{62, 63} รายละเอียดเพิ่มเติมจะถูกสรุปโดยความร่วมมือกับ DSMB และบันทึกไว้ในแผนการวิเคราะห์ทางสถิติก่อนที่จะทำการวิเคราะห์ระหว่างการศึกษาวิจัยแบบไม่ปกปิดครั้งแรก

11.2.4 การวิเคราะห์คุณภาพชีวิต (QOL)

การเปรียบเทียบ QOL ทุกชนิดจะยึดตามหลักการวิเคราะห์แบบ intention-to-treat แต่ละ QOL ที่วัดในการศึกษานี้ จะมีการวิเคราะห์ข้อมูลในหลายช่วงเวลา อันดับแรก เราจะทำการวิเคราะห์เชิงพรรณนาและเชิงเปรียบเทียบแบบง่ายๆ ตามหลัก intention-to-treat การประมาณอำนาจทางสถิติสำหรับส่วนนี้ของการวิเคราะห์โดยอาศัยข้อมูลที่เก็บรวบรวมจากการศึกษา COURAGE แสดงให้เห็นว่า เราควรมีอำนาจการทดสอบมากกว่า 99% ที่จะตรวจพบความแตกต่าง 1/4 SD ในการวัด QOL หลัก 3 ชนิด อันดับที่สอง เราจะตรวจสอบการเปลี่ยนแปลงตามช่วงเวลาจากค่าตั้งต้น และระบุตัวชี้วัดหลักของการเปลี่ยนแปลงเหล่านั้นโดยใช้การวิเคราะห์การถดถอย (regression analysis) เนื่องจากยังไม่มีฉันทามติเกี่ยวกับวิธีที่ดีที่สุดในการจัดการกับปัญหาการเปรียบเทียบหลายตัวแปร ซึ่งเกิดจากการทดสอบมาตรวัดแต่ละชนิดแยกออกจากกัน เราเสนอสองแนวทางแก้ไขคือ วิธีที่หนึ่ง เราจะกำหนดไว้ล่วงหน้าว่าเราเลือกใช้มาตรวัดความถี่การเกิดอาการปวดเค้นหัวใจและ QOL จาก SAQ เป็นการวัดสิ่งที่สนใจหลักซึ่งจำเพาะกับ CAD และกำหนดให้การเปรียบเทียบอื่นๆ เป็นสิ่งสนใจรอง (เชิงพรรณนา) วิธีที่สอง เราจะให้วิธี mixed model เพื่อที่จะใช้ข้อมูล QOL ที่มีทั้งหมด ที่แต่ละจุดประเมินของการศึกษา เพื่อสร้างแบบจำลองเพื่อสร้างรูปแบบที่เกิดจากเวลา (ผลลัพธ์คงที่) การใช้แบบจำลองแบบ fitted เราจะสามารถประมาณความแตกต่างโดยรวมของค่า QOL ที่วัดได้ พร้อมกับทดสอบสมมติฐานรวมว่าไม่มีความแตกต่างเมื่อเวลาผ่านไป เรายังสามารถประมาณความแตกต่างระหว่างพื้นที่ใต้กราฟของ QOL จากการรักษาทั้งสองแบบ (และทดสอบสมมติฐานว่าไม่มีความแตกต่างของค่าเฉลี่ย) นอกจากนี้เราสามารถประมาณความแตกต่างของ QOL ที่จุดสิ้นสุดของการศึกษาหรือที่จุดต่างๆ ระหว่างดำเนินการศึกษา สุดท้ายนี้ เพื่อตอบคำถามเกี่ยวกับความเป็นไปได้ถึงความแตกต่างระหว่างประเทศในเรื่องของ QOL ถึงแม้ว่าเราจะใช้เครื่องมือที่ได้รับการพิสูจน์ทางวัฒนธรรมอย่างลึกซึ้ง เราจะตรวจสอบปฏิสัมพันธ์ระหว่างผลลัพธ์ QOL ที่สำคัญ วิธีการรักษา และภูมิภาค

11.2.5 การวิเคราะห์เศรษฐศาสตร์สุขภาพ

การวิเคราะห์เศรษฐศาสตร์สุขภาพสำหรับการศึกษา ISCHEMIA จะประกอบด้วยสองส่วนใหญ่ๆ คือ การเปรียบเทียบค่าใช้จ่ายหรือต้นทุนเชิงประจักษ์ของการรักษาตามกลุ่มที่แบ่งไว้ (intention-to-treat) และการวิเคราะห์ต้นทุนประสิทธิผล (cost-effectiveness) การเปรียบเทียบทางสถิติปฐมภูมิระหว่างกลุ่มการรักษาทั้งสองกลุ่มในส่วนของการศึกษาที่เกิดขึ้นระหว่างการศึกษาวินิจฉัยจะยึดตามกลุ่มการรักษาที่แบ่งไว้ตั้งแต่ต้น ผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษาที่อยู่นอกประเทศสหรัฐอเมริกาจะไม่รวมอยู่ในการวิเคราะห์ต้นทุน

ปฏุมภูมิที่แบ่งตามการรักษาที่กำหนดไว้เมื่อเริ่มต้น ชัดจำกัดความเชื่อมั่นที่ใกล้เคียงกับความแตกต่างของต้นทุนที่พบจะถูกสร้างขึ้นโดยอาศัยวิธี bootstrap

การวิเคราะห์ต้นทุนประสิทธิผลจะประมาณต้นทุนที่เพิ่มขึ้นที่ต้องใช้เพื่อเพิ่มปีที่มีชีวิตอยู่หนึ่งปีในกลุ่มที่ใช้กลยุทธ์การรักษาแบบ INV เทียบกับกลุ่มที่ใช้กลยุทธ์การรักษาแบบ CON ในการวิเคราะห์ทฤษฎีภูมิเราจะคิดรวมถึงผลประโยชน์ที่ได้รับจากการใช้ (utility) เข้ามาเพื่อประมาณต้นทุนที่เพิ่มขึ้นต่อปีสุขภาพ (quality adjusted life year) ที่เพิ่มขึ้นของกลยุทธ์การรักษาแบบ INV เทียบกับกลยุทธ์การรักษาแบบ CON การวิเคราะห์เหล่านี้จะทำในแง่มุมทางสังคม และจะใช้ช่วงชีวิตเพื่อที่จะได้เปรียบเทียบอัตราส่วนของต้นทุนประสิทธิผลและต้นทุนอรรถประโยชน์ (cost-utility ratio) เทียบกับมาตรฐานทางสังคม นอกจากนี้ เรายังจะคำนวณอัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผล/ต้นทุนอรรถประโยชน์ภายในการศึกษาวิจัย ถึงแม้ว่าอัตราส่วนเหล่านี้จะมีคุณค่าที่จำกัดเนื่องจากการที่ไม่สามารถวัดประโยชน์ระยะยาวและค่าใช้จ่าย รวมถึงการขาดมาตรฐานที่นำมาเปรียบเทียบ ต้นทุนจะได้รับการปรับตามเงินเฟ้อ และทั้งต้นทุนและอายุคาดเฉลี่ย (life expectancy) จะลดลงจากค่าปัจจุบันที่อัตรา 3% ต่อปี วาดกราฟที่ต้นทุนประสิทธิผลที่ยอมรับได้เพื่อบ่งบอกความน่าจะเป็นที่การแทรกแซงเป็นสิ่งที่คุ้มค่าสำหรับค่า threshold ที่เต็มใจจะจ่าย จะมีการวิเคราะห์ความไวอย่างละเอียด

11.2.6 การวิเคราะห์ระหว่างการวิจัย

ด้วยเหตุผลทางจริยธรรม จะมีการวิเคราะห์จุดยุติทางคลินิกและเหตุการณ์เกี่ยวกับความปลอดภัยที่สำคัญในช่วงระยะเวลาที่สม่าเสมอในระหว่างที่มีการดำเนินการศึกษาวิจัย คณะกรรมการตรวจสอบข้อมูลและความปลอดภัย (DSMB) อิสระ ซึ่งแต่งตั้งโดย NHLBI จะทำการติดตามความปลอดภัยของผู้ป่วยและตรวจสอบการดำเนินงานของการศึกษาวิจัย ([ดู 13.1](#)) วัตถุประสงค์หลักของการวิเคราะห์ระหว่างการวิจัยเหล่านี้คือเพื่อให้แน่ใจในความปลอดภัยของผู้ป่วยที่เข้าร่วมในการศึกษาวิจัย และประเมินข้อมูลจุดยุติที่เก็บสะสมเพื่อทดสอบความแตกต่างระหว่างสองวิธีในผู้ป่วยที่ได้รับการสุ่มว่ากลยุทธ์การรักษาแบบใดดีกว่ากัน นอกจากนี้ การติดตามระหว่างการวิจัยจะเกี่ยวข้องกับการตรวจสอบการรับผู้ป่วยเข้า การปฏิบัติตามโครงการวิจัย สถานะของการเก็บข้อมูล การประเมินว่าอัตราการเกิดเหตุการณ์ของกลุ่มควบคุมสอดคล้องกับอัตราที่ตั้งสมมติฐานไว้ในการคำนวณขนาดตัวอย่าง และปัจจัยอื่นๆ ที่อาจมีผลสะท้อนต่อความก้าวหน้าโดยรวมและความเป็นอันหนึ่งอันเดียวกันของการศึกษา เพราะการวิเคราะห์ระหว่างการวิจัยอาจเกิดขึ้นเมื่อกำลังมีการดำเนินการวินิจฉัยเหตุการณ์ การวิเคราะห์ระหว่างการวิจัยจะขึ้นกับเหตุการณ์ที่ต้องได้รับการวินิจฉัยเป็นหลัก และรองลงมาจากขึ้นกับเหตุการณ์อื่นๆ ที่เกิดขึ้นที่ดีที่สุดทุกเหตุการณ์ ตัวอย่างเช่น ถ้ามีการวินิจฉัยโดย CEC ให้ใช้การวินิจฉัยนั้น หรือ eCRF/ผู้วิจัยเป็นผู้ให้คำนิยามถ้าเหตุการณ์นั้นยังไม่ได้ได้รับการวินิจฉัยโดย CEC ผลของการวิเคราะห์ระหว่างการวิจัยและรายงานสถานะจะได้รับการตรวจสอบอย่างระมัดระวังและเป็นความลับโดย DSMB รายละเอียดของแผนการติดตามระหว่างการวิจัยจะได้รับการบันทึกไว้ในแผนการวิเคราะห์ของ DSMB ที่แยกออกมาต่างหาก

การเปรียบเทียบระหว่างการวิจัยของวิธีการจัดการจะมุ่งเน้นที่การเสียชีวิตจากทุกสาเหตุและจุดยุติปฏุมภูมิรวม (การเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือดและ MI) แบบจำลอง Cox-proportional hazard ที่ใช้วิธีการรักษาเป็นตัวแปรร่วมจะเป็นสิ่งที่นำมาใช้ในการวิเคราะห์ ค่าประมาณของ hazard ratios และช่วงเชื่อมั่น 95% เปรียบเทียบระหว่างกลยุทธ์การรักษาแบบ INV และแบบ CON จะเป็นค่าที่ใช้ในการรายงานเพื่อจัดการกับการทดสอบนัยสำคัญซ้ำ (repeated significance testing) ในข้อมูลที่สะสมไว้ จะใช้วิธีการแบ่งกลุ่มเป็นลำดับของ Lan และ DeMets⁶⁴ เป็นแนวทางในการแปรผลการวิเคราะห์ระหว่างการวิจัยเหล่านี้ ขอบเขตการติดตามของจุดยุติแต่ละจุดจะขึ้นกับ spending function แบบ O'Brien-Fleming ที่สองข้างสมดุลกันและมีนัยสำคัญโดยรวมสองด้านของค่า $\alpha = 0.05$ แนวทาง O'Brien-Fleming ต้องการค่าสำคัญ

ที่มีค่าสูงตั้งแต่ตอนต้นของการศึกษา แต่เมื่อการวิจัยทดลองผ่านไปสักระยะค่าวิกฤตอาจไม่ต้องมีค่าสูง เช่นในตอนต้น (เช่น ลดลง)⁶⁵ขอบเขตการติดตามที่เสนอไว้เหล่านี้มีไว้เพื่อเป็นแนวทางในการแปลผลการวิเคราะห์ระหว่างการวิจัย และไม่ใช่เป็นกฎสำหรับการยุติการวิจัยก่อนเวลาที่กำหนด

ตัวแปรสำคัญเพิ่มเติมของการติดตามผลระหว่างการวิจัยจะเป็นความถี่ของการตรวจสอบหัวใจตั้งแต่แรกในผู้ป่วยที่ได้รับการสุ่มเข้ากลุ่มที่ใช้กลยุทธ์การรักษาแบบ CON การตรวจสอบหัวใจจะแบ่งออกได้เป็น (1) การตรวจสอบหัวใจได้รับอนุญาตโดยโครงร่างการวิจัยหรือไม่ (เช่น เพื่ออาการที่ไม่ตอบสนองต่อยาที่มีหลักฐานยืนยันอย่างชัดเจน) และ (2) การตรวจสอบหัวใจเกิดหลังจุดยุติปฏิกิริยาที่ไม่ถึงแก่วิถีหรือไม่ (เช่น MI) รูปแบบของการตรวจสอบหัวใจตั้งแต่แรกที่เกิดขึ้นบ่อยในผู้ป่วยกลุ่ม CON โดยที่ไม่มีจุดยุติเกิดขึ้นก่อนหน้านี้ อาจบ่งชี้ว่าการศึกษานี้จะพบปัญหาในการได้อำนาจทดสอบทางสถิติที่สูง นอกจากนี้ ถ้าเกิดเหตุการณ์นี้ขึ้นเนื่องจากการละเมิดโครงร่างการวิจัยที่เกิดขึ้นบ่อย อาจทำให้การแปลผลสิ่งที่พบจากการไม่ให้การรักษาท่าได้ยาก เพื่อแก้ปัญหาเหล่านี้ อัตราของการตรวจสอบหัวใจตั้งแต่แรกในผู้ป่วยกลุ่ม CON จะถูกวิเคราะห์และรายงาน โดยจะมุ่งเน้นที่การประมาณความเป็นไปได้ที่ผู้ป่วยกลุ่ม CON จะได้รับการตรวจสอบหัวใจภายในช่วงเวลาที่กำหนดและก่อนที่จะเกิดเหตุการณ์ที่เป็นจุดยุติ เพื่อให้ได้ค่าความเป็นไปได้ที่การกระจายตัวของ “เวลาตั้งแต่การสุ่มจนถึงการตรวจสอบหัวใจ” ของผู้ป่วยกลุ่ม CON จะได้รับการประมาณโดยใช้วิธีที่ใช้ค่าอุบัติการณ์สะสมในการหาความเสี่ยงแข่งขัน⁶⁶ สำหรับการวิเคราะห์อย่างหลังนี้ การติดตามผลของผู้ป่วยจะได้รับการตรวจสอบในวันสุดท้ายที่ติดต่อหรือยุติการศึกษาหลังจากที่ผู้ป่วยเกิดจุดยุติปฏิกิริยาครั้งแรก ขึ้นกับว่าสิ่งใดเกิดก่อน

การตัดสินใจเกี่ยวกับการดำเนินการศึกษาต่อไปไม่เพียงแต่จะเกี่ยวข้องกับขนาดของความแตกต่างที่พบได้ระหว่างกลยุทธ์การรักษาที่สุ่มได้และระดับนัยสำคัญทางสถิติ แต่ยังเกี่ยวข้องกับการพิจารณาอย่างรอบคอบเกี่ยวกับปัจจัยที่สำคัญอื่นๆ รวมถึงความจำเป็นในการประมาณค่าตัวแปรอย่างแม่นยำ การความก้าวหน้าโดยรวมและความเป็นอันหนึ่งอันเดียวกันของการศึกษาวิจัย (รวมถึงความถี่ของการตรวจสอบหัวใจในกลุ่ม CON ที่ได้อธิบายไว้ด้านบน) และข้อมูลที่ได้รับจากการศึกษาอื่นๆ ณ เวลาที่ DSMB ทำการพิจารณา ถ้าถึงขอบเขตที่จะทำการหยุดตั้งแต่ช่วงแรกของการศึกษาวิจัย ผลนี้ควรจะลดลงเนื่องจากการเปิดหลอดเลือดที่อุดตันอาจให้ผลที่เป็นอันตรายในช่วงต้น แต่ให้ประโยชน์ในระยะยาว ถึงแม้ว่าเราจะตั้งสมมติฐานว่า ผลลัพธ์ที่ได้จะดีขึ้นจากกลยุทธ์การรักษาแบบ INV แต่เป็นสิ่งที่ต้องย้ำว่าผลการรักษาที่เล็กน้อยสำหรับจุดยุติปฏิกิริยาไม่จำเป็นจะต้องเป็นผลด้านลบของการศึกษาจริงๆ แล้วหลักฐานบ่งชี้ว่าการไม่มีประโยชน์ที่เด่นชัดของกลยุทธ์การรักษาแบบรุกกล้าจะเป็นสิ่งที่สำคัญอย่างยิ่งสำหรับแนวทางปฏิบัติและเวชปฏิบัติในอนาคต อย่างไรก็ตามขนาดตัวอย่างขนาดใหญ่เป็นสิ่งที่จำเป็นอย่างยิ่งเพื่อให้ได้มาซึ่งหลักฐานดังกล่าว ถ้าการศึกษาถูกระงับก่อนที่จะได้ขนาดตัวอย่างที่ตั้งไว้ทั้งหมด การขาดความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติอาจเกิดร่วมกับช่วงเชื่อมั่นที่กว้างและอาจไม่สามารถมีบทสรุปที่ชัดเจน DSMB จะนามุมมองนี้ไปรวมเข้ากับสิ่งที่ต้องพิจารณาอื่นๆ เมื่อต้องให้คำแนะนำเกี่ยวกับการดำเนินการศึกษาวิจัยต่อไป

12. การจัดการข้อมูลและการเก็บบันทึกข้อมูล

12.1 ระบบจัดเก็บข้อมูลแบบอิเล็กทรอนิกส์ (EDC)

จะมีการเก็บชุดข้อมูลการศึกษาที่สมบูรณ์ในผู้ป่วยที่เข้าร่วมในระยะสมของการศึกษา ระบบจัดเก็บข้อมูลหลักของการศึกษา ISCHEMIA จะเป็นระบบจัดเก็บข้อมูลแบบอิเล็กทรอนิกส์ (EDC) ที่อยู่บนเว็บ บันทึกอิเล็กทรอนิกส์ที่ได้รับการตรวจสอบแล้ว แบบร่องทุกซ์พร้อมลายมือชื่ออิเล็กทรอนิกส์ (ERES) (21 CFR ส่วนที่ 11) ข้อมูลทั้งหลายที่เก็บรวบรวมในแต่ละช่วงเวลาของการศึกษาวิจัย ยกเว้นข้อมูลด้านเศรษฐศาสตร์และคุณภาพชีวิตจะถูกป้อนเข้าสู่ระบบ EDC

12.2 การจัดการข้อมูลและคุณภาพของข้อมูล

ค่าใดที่ออกนอกช่วงและหายไปหรือไม่สอดคล้องกับตัวแปรหลักจะได้รับการติดสัญลักษณ์และดำเนินการที่ศูนย์วิจัยในทันทีขณะที่กำลังป้อนข้อมูลเข้า เมื่อมีการตั้งคำถามสำหรับตัวแปรใดๆ จะมีการติดสัญลักษณ์ในช่องในฐานข้อมูลเพื่อให้ระบบสามารถติดตามคำถามและสร้างรายงานเกี่ยวกับคำถามที่โดดเด่น ยังสามารถสร้างคำถามได้จากการตรวจสอบโดยผู้ใช้ในรูปแบบฟอร์มข้อมูล คำถามเหล่านี้จะถูกป้อนเข้าสู่ฐานข้อมูลและได้รับการติดตามในลักษณะเช่นเดียวกับคำถามที่สร้างโดยคอมพิวเตอร์ ข้อมูลทั้งหมดจะได้รับการส่งต่อจากฐานข้อมูล EDC ไปที่ SAS ที่ช่วงระยะเวลาที่สม่ำเสมอเพื่อทำการสรุปทางสถิติ เขียนคำบรรยายข้อมูล และวิเคราะห์ข้อมูล การตรวจเช็คข้อมูลเพิ่มเติมจะทำใน SAS และข้อมูลที่ไม่ตรงกันจะถูกติดสัญลักษณ์และได้รับการแก้ไขอย่างเหมาะสมผ่านทางระบบสอบถามข้อมูล ศูนย์ประสานงานด้านสถิติและข้อมูล (SDCC) จะทำการตรวจสอบควบคุมคุณภาพของฐานข้อมูลภายใน และตรวจสอบข้อมูลตลอดระยะเวลาการวิจัย

12.3 การเก็บรักษาความลับและความปลอดภัยของข้อมูล

การเข้าถึงข้อมูลในคอมพิวเตอร์จะต้องมีรหัสผ่าน และระบบตรวจสอบส่วนกลางจะบันทึกและรายงานการเข้าถึงข้อมูลทุกครั้ง เครือข่ายคอมพิวเตอร์ DCRI ได้รับการปกป้องโดยไฟร์วอลล์ CRF แบบอิเล็กทรอนิกส์ (eCRF) จะถูกระบุด้วยหมายเลขการศึกษาเท่านั้นเพื่อให้แน่ใจว่าไม่สามารถระบุตัวตนของผู้ป่วยได้ จะไม่มีการใช้ข้อมูลที่ระบุตัวตนของผู้ป่วยในการนำเสนอข้อมูล บันทึกข้อมูลในการศึกษาที่อาจจะระบุตัวตนของผู้ป่วยจะถูกปกปิดเป็นความลับตามที่กำหนดไว้ในกฎหมาย บันทึกข้อมูลในการศึกษาจะไม่มีการระบุตัวตนของผู้ป่วยด้วยชื่อ หมายเลขประจำตัวเฉพาะบุคคล (เช่น หมายเลขบัตรประชาชน หมายเลขประกันสังคม) ที่อยู่ หมายเลขโทรศัพท์ หรือตัวบ่งชี้อื่นๆ ที่สามารถระบุตัวตนได้ ยกเว้นในส่วนที่กฎหมายกำหนดไว้ ข้อมูลเหล่านี้จะเก็บไว้ในศูนย์วิจัยแต่ละแห่ง และจะไม่เปิดเผยให้ศูนย์ประสานงาน ยกเว้นเมื่อจำเป็นสำหรับการติดตามผลอาการทางคลินิก คุณภาพชีวิต และเศรษฐศาสตร์ของผู้ป่วยที่ส่วนกลาง ผู้ป่วยจะได้รับการแจ้งให้ทราบว่า แพทย์ผู้ทำการรักษาและคณะผู้วิจัยของเขา/เธอจะรายงานผลของการตรวจที่เกี่ยวข้องกับการศึกษาไปที่ศูนย์ประสานงานและ NIH ผู้ป่วยจะได้รับการแจ้งให้ทราบว่า ข้อมูลของพวกเขาอาจได้รับการตรวจสอบเพื่อให้แน่ใจว่าทุกอย่างเป็นไปตามข้อบังคับของท้องถิ่น ภูมิภาค รัฐ และรัฐบาลกลาง ผู้ตรวจสอบอาจจะประกอบด้วย ผู้ตรวจสอบของ CCC/SDCC, IRB/EC, NIH, ผู้ควบคุมดูแลอื่นๆ ของรัฐบาลหรือตัวแทนของกลุ่มบุคคลเหล่านี้ตามที่กฎหมายในท้องถิ่นกำหนดไว้

การทดสอบภาวะหัวใจขาดเลือดจะถูกปกปิดข้อมูลระบุตัวตนในระหว่างการอัปโหลด ยกเว้นวันที่ของการศึกษาที่หัวใจขาด DICOM โดยตัวแทนผู้รับผิดชอบในการส่งผลการทดสอบภาวะหัวใจขาดเลือดและเก็บรักษาผลการทดสอบสำหรับการศึกษาวินิจฉัย

12.4 การฝึกอบรม

เจ้าหน้าที่ของศูนย์วิจัยและห้องปฏิบัติการกลางทุกคนที่ได้รับอนุญาตให้ป้อนข้อมูลของการศึกษา ISCHEMIA จะได้รับการฝึกอบรมการใช้งานระบบ EDC บันทึกข้อมูลการฝึกอบรมจะถูกเก็บรักษาไว้ที่ฝ่ายสนับสนุนที่ SDCC

12.5 การเก็บรักษานันทิกข้อมูล

ผู้วิจัยประจำศูนย์วิจัยจะต้องเก็บบันทึกการศึกษาเป็นระยะเวลาสาม (3) ปี หลังจากวันที่การให้สิทธิ์หมดอายุ หรือตามระยะเวลาที่กำหนดโดยข้อบังคับท้องถิ่น ขึ้นกับว่าเวลาใดยาวกว่า

12.6 การจัดการข้อมูลเศรษฐศาสตร์และคุณภาพชีวิต (EQOL)

การศึกษาเกี่ยวกับเศรษฐศาสตร์และคุณภาพชีวิตจะถูกผนวกเข้ากับการศึกษาวิจัยทางคลินิกทั้งหมด ซึ่งการศึกษานี้จะรวมอยู่ในแบบฟอร์มแสดงความยินยอมของการศึกษาวิจัยหลัก ผู้สัมภาษณ์จะไม่ได้รับการเปิดเผยข้อมูลเกี่ยวกับกลุ่มการศึกษา การจัดการ การควบคุม และการวิเคราะห์ข้อมูล EQOL จะดำเนินการโดย EQOLCC ถึงแม้ว่าเครือข่ายคอมพิวเตอร์ของ EQOL จะไม่อยู่ในสถานะแวดล้อมที่ได้รับการควบคุม เช่นเดียวกับฐานข้อมูลทางคลินิก แต่ EQOL จะปฏิบัติตามขั้นตอนการรักษาความปลอดภัยของเครือข่ายแบบเดียวกัน รวมทั้ง การปกป้องด้วยรหัสผ่าน การตั้งให้การเข้าสู่ระบบมีการหมดเวลา และการจำกัดการเข้าถึง บันทึกข้อมูลของผู้ป่วยจะได้รับการเก็บเป็นความลับในฐานข้อมูลเซิร์ฟเวอร์ SQL ที่ปลอดภัยและแยกต่างหาก และจะไม่มีเปิดเผยชื่อของผู้ป่วยไม่ว่ากรณีใดๆ ถึงแม้ว่าผู้สัมภาษณ์จะทราบตัวตนของผู้ป่วยเพื่อที่จะเก็บข้อมูล EQOL ข้อมูลที่เปิดเผยนี้จะถูกล็อคด้วยการจำกัดการเข้าถึง และไม่มีข้อมูลใดๆ ในฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์และแฟ้มการวิเคราะห์ข้อมูลใดๆ ที่มีข้อมูลที่สามารถระบุตัวผู้ป่วยได้โดยตรง ฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์จะให้รหัสในการระบุตัวผู้ป่วยในการศึกษา นอกจากนี้ข้อมูลระบุตัวตนของผู้ป่วยจะไม่ถูกเชื่อมโยงกับฐานข้อมูลทางคลินิก ข้อมูลนี้จะไม่ถูกส่งต่อไปยังผู้สนับสนุนการศึกษาหรือบุคคลที่สาม ผู้สัมภาษณ์จะต้องได้รับเอกสารแสดงความยินยอมที่ได้รับการอนุมัติจาก IRB ของมหาวิทยาลัย Duke จากผู้ป่วยทางโทรศัพท์ก่อนที่จะเริ่มทำการทำแบบสอบถาม ข้อมูล EQOL ทั้งหมดจะถูกวิเคราะห์ในรูปแบบข้อมูลรวมซึ่งจะมีเพียงรหัสประจำตัวผู้ป่วย (ไม่มีการใช้ข้อมูลระบุตัวตนของผู้ป่วยโดยตรง) และจะไม่มีการนำข้อมูลของแต่ละบุคคลและรหัสประจำตัวผู้ป่วยไปนำเสนอในรูปแบบปากเปล่าหรือลายลักษณ์อักษร ชื่อหรือข้อมูลอื่นๆ ที่สามารถใช้ระบุตัวตนได้จะไม่ปรากฏอยู่ในข้อมูลหรือรายงานเกี่ยวกับการศึกษา

13. แผนติดตามความปลอดภัย

13.1 คณะกรรมการตรวจสอบข้อมูลและความปลอดภัย

คณะกรรมการตรวจสอบข้อมูลและความปลอดภัย (DSMB) จะได้รับการแต่งตั้งโดย NHLBI เพื่อติดตามความปลอดภัยของผู้ป่วยและเพื่อตรวจสอบการดำเนินงานของการศึกษาวิจัย NHLBI จะจัดทำคู่มือ DSMB ซึ่งได้วางแนวทางการดำเนินงานสำหรับคณะกรรมการและขั้นตอนการประเมินผลระหว่างการศึกษาวิจัย ซึ่งได้รับความเห็นชอบจาก DSMB SDCC จะจัดทำรายงานเป็นประจำตามแผนที่ได้วางไว้ในคู่มือและเมื่อมีการร้องขอโดยประธาน DSMB และจะรวมการวิเคราะห์ผลระหว่างการศึกษาวิจัยเกี่ยวกับจุดยุติปฐมภูมิและทุติยภูมิ เหตุการณ์เกี่ยวกับความปลอดภัยเพิ่มเติม และข้อมูลอื่นๆ ที่ร้องขอโดยคณะกรรมการ หลังการประชุมแต่ละครั้ง DSMB จะให้คำแนะนำแก่ทาง NHLBI และหัวหน้าโครงการวิจัยเกี่ยวกับการดำเนินการศึกษาต่อไป หลังจากได้รับอนุญาตจากผู้อำนวยการ NHLBI ทาง CCC จะส่งบทสรุปรายงานและคำแนะนำจาก DSMB ไปยังผู้วิจัยเพื่อใช้ในการยื่นต่อ IRB หรือคณะกรรมการจริยธรรมระดับท้องถิ่น ภูมิภาค และประเทศตามความเหมาะสม รายงานของ DSMB จะเป็นกลไกหลักในการรายงานความปลอดภัยไปยัง NIH และ IRB

13.2 ความเสี่ยงและประโยชน์

ขั้นตอนและการตรวจทั้งหมดที่ดำเนินการในการศึกษานี้เป็นสิ่งที่ทำเป็นประจำในทางเวชปฏิบัติและมีข้อมูลความปลอดภัยที่ชัดเจน นอกจากนี้ ขั้นตอนทั้งหมดที่ดำเนินการในการศึกษานี้ยกเว้น CCTA เป็นขั้นตอนทั่วไปที่ดำเนินการกับผู้ป่วยกลุ่มนี้ที่เข้ารวมการศึกษา เช่น ผู้ป่วย SIHD ที่มีภาวะหัวใจขาดเลือดระดับปานกลางเป็นอย่างน้อย ขั้นตอนการตรวจเพียงอย่างเดียวที่ทำเพื่อจุดประสงค์ของการศึกษาคือ CCTA ถึงแม้ว่าการตรวจ CCTA ถูกนำมาใช้ในการประเมินการมีอยู่และความรุนแรงของโรคหลอดเลือดหัวใจมากขึ้นเรื่อยๆ แต่ก็ยังไม่ถือว่าเป็นมาตรฐานการดูแลรักษาเมื่อนำมาใช้ทดสอบในการศึกษาวิจัย ทั้งนี้ จะพยายามลดความเสี่ยงของการตรวจสวนหัวใจและการเปิดหลอดเลือดที่อุดตันให้เหลือน้อยที่สุดโดยการเลือกแพทย์ผู้ทำหัตถการที่มีประสบการณ์และมีคุณสมบัติครบถ้วนตามเกณฑ์การศึกษา ความเสี่ยงเหล่านี้เป็นสิ่งที่ยอมรับได้เนื่องจากความเป็นไปได้ที่จะได้รับประโยชน์ (การลดลงในระยะยาวของเหตุการณ์ซึ่งเป็นผลมาจากการเปิดหลอดเลือดที่อุดตันตามที่ได้อธิบายไว้ในส่วนข้อมูลพื้นฐาน)

ความเสี่ยง

ความเสี่ยงจากการตรวจ CCTA ความเสี่ยงหลักคือการสัมผัสรังสีที่เพิ่มขึ้นจากการตรวจ CCTA โดยเฉลี่ยแล้วขนาดโดยประมาณของรังสีที่ได้รับทั้งหมดจากการศึกษานี้ (การสแกน CCTA หนึ่งครั้ง) จะอยู่ในช่วง 4-8 mSv เมื่อนำมาเปรียบเทียบกับขนาดโดยประมาณของรังสีที่ได้รับจากกระบวนการทางการแพทย์อื่นๆ ได้แก่ การเอกซเรย์ปอด (0.05 mSv) การตรวจสวนหัวใจแบบรุกราน (5-7 mSv) การทำ PCI (10-16 mSv) การถ่ายภาพรังสีเพื่อทดสอบสมรรถภาพของหัวใจขณะออกกำลังกาย (nuclear stress test) (12-30 mSv) ใน 1 ปี บุคคลที่อาศัยอยู่ที่ระดับน้ำทะเลจะสัมผัสกับรังสีในธรรมชาติประมาณ 3 mSv ดังนั้นขนาดรังสีที่คาดว่าจะได้รับจากการตรวจ CCTA จะอยู่ที่ประมาณ 1-3 เท่าของค่านี้

ความเสี่ยงอื่นที่เป็นที่ทราบกันของการตรวจ CCTA คือ การแพ้สารทึบรังสี ผู้ป่วยที่มีประวัติการแพ้สารทึบรังสีจะได้รับยาป้องกันล่วงหน้า และผู้ป่วยที่เคยเกิดปฏิกิริยาการแพ้ที่รุนแรง (anaphylaxis) ต่อสารทึบรังสี จะไม่สามารถเข้าร่วมการศึกษานี้ได้ ดังที่ระบุไว้ข้างต้น ผู้ป่วยที่มีค่า eGFR <60 มล./นาที จะไม่สามารถเข้ารับการตรวจ CCTA เพื่อลดความเสี่ยงของกระบวนการนี้ในการศึกษาวิจัย ยกเว้นที่ระบุไว้ในหัวข้อที่ 4.1, 5.5 และ MOO ยาปิดกั้นเบต้า (beta blockers) ที่ใช้เป็นประจำระหว่างการทำ CCTA อาจทำให้หัวใจเต้นช้าผิดปกติ (bradycardia) ความดันโลหิตต่ำ หรือหมดลมหมดเกร็ง และไนโตรกลีเซอรินสามารถทำให้ความ

ดันโลหิตต่ำลงและอาจทำให้เกิดอาการปวดศีรษะ ผู้ป่วยจะได้รับการติดตามผลข้างเคียงเหล่านี้ตลอดการตรวจและได้รับการรักษาหากจำเป็น

เป็นที่ทราบกันว่า CCTA ซึ่งเป็นวิธีการถ่ายภาพ 3 มิติไม่ได้สามารถหาตำแหน่งได้อย่างสมบูรณ์แบบแต่อาจมีความแม่นยำในการระบุตำแหน่งของจุดที่ตีบในส่วนที่จำเพาะเจาะจงของหลอดเลือดแดงมากกว่าการเอกซเรย์หลอดเลือดแบบลวกๆที่ให้ภาพ 2 มิติ (2-dimensional invasive angiography) ดังนั้น CCTA จะต้องการการแปลผลน้อยมากเนื่องจากไม่พบการตีบของหลอดเลือดหลักด้านซ้าย (left main stenosis) ที่มีนัยสำคัญ ในขณะที่การเอกซเรย์หลอดเลือดแบบลวกๆแสดงให้เห็นการตีบของหลอดเลือดหลักด้านซ้าย $\geq 50\%$

ผู้หญิงทุกคนที่อยู่ในวัยก่อนหมดประจำเดือนต้องมีผลการทดสอบการตั้งครรภ์เป็นลบก่อนที่จะได้รับการตรวจ CCTA หรือเข้าร่วมในกลุ่มใดกลุ่มหนึ่งในการศึกษา

ความเสี่ยงของ Cath/PCI/CABG หักการแต่ละอย่างนี้เป็นหักการทั่วไปในเวชปฏิบัติสำหรับผู้ป่วยที่มีคุณสมบัติครบสำหรับการศึกษานี้ ความเสี่ยงหลักของหักการเหล่านี้ได้แก่ การเสียชีวิต การเกิดกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด และโรคหลอดเลือดสมอง ความเสี่ยงอื่นๆ ของการตรวจสวนหัวใจและ PCI ได้แก่ การแพ้สารทึบรังสีอย่างรุนแรง เช่น เกิดปฏิกิริยาแพ้แบบรุนแรง (anaphylaxis) การทำ CABG ฉุกเฉิน การตกเลือด มีความจำเป็นที่ต้องให้เลือด ภาวะความเสื่อมของไตเฉียบพลันเนื่องจากสารทึบรังสี (contrast-induced nephropathy) และภาวะแทรกซ้อนในตำแหน่งที่เปิดเข้าสู่หลอดเลือด ได้แก่ การเกิดเส้นเลือดโป่งพองเทียม (pseudoaneurysm) การเกิด AV fistula การมีเลือดออกในช่องท้องด้านหลัง (retroperitoneal bleed) หรือการติดเชื้ ความเสี่ยงอื่นๆ ของ CABG ได้แก่ การถูกส่งตัวกลับมาที่ห้องผ่าตัดเนื่องจากมีเลือดออก มีความจำเป็นที่ต้องให้เลือด การติดเชื้ การใส่ท่อช่วยหายใจเป็นระยะเวลานาน ภาวะเมดิแอสติไนต์อักเสบ (mediastinitis) และภาวะหัวใจห้องบนสั่นพริ้ว (atrial fibrillation) แนวโน้มของความเสี่ยงจากกระบวนการเหล่านี้แปรผันไปตามประวัติความเสี่ยงของผู้ป่วยแต่ละราย

มาตรการลดความเสี่ยง

ขั้นตอนต่างๆ ในการศึกษาได้รับการออกแบบขึ้นเพื่อจัดการและลดความเสี่ยงให้เหลือน้อยที่สุดโดยการคัดเลือกผู้ป่วยที่จะเข้าร่วมการศึกษานี้รอบรอบๆ ผู้ป่วยจะได้รับการติดตามอย่างใกล้ชิดตลอดการศึกษาวินิจฉัยตามเวลาที่กำหนดไว้เพื่อตรวจเช็คสุขภาพ นอกจากนี้ DSMB อิสระจะติดตามความปลอดภัยของผู้ป่วยตลอดทั้งการศึกษา ([ดูหัวข้อที่ 13.1](#))

ประโยชน์

มีความเป็นไปได้ที่การศึกษา ISCHEMIA จะให้ข้อมูลที่เป็นหลักฐานเชิงประจักษ์ที่จะมาสนับสนุนวิธีการรักษาผู้ป่วย SIHD

ผู้ที่เข้าร่วมการศึกษานี้อาจได้ประโยชน์จากการได้รับยาและค่าปรึกษาในการปรับเปลี่ยนรูปแบบการดำเนินชีวิตซึ่งได้รับการพิสูจน์แล้วว่าสามารถช่วยให้อาการของผู้ป่วยดีขึ้น รวมไปถึงการได้รับการติดตามสถานะทางสุขภาพโดยทีมงานเพิ่มเติม ผู้ป่วยอาจได้รับยาบางชนิดและการใส่ขดลวดถ่างขยายหลอดเลือดโดยไม่เสียค่าใช้จ่าย ถ้าเป็นขั้นตอนการรักษาในการวิจัย ทางผู้วิจัยหวังว่าความรู้ที่ได้จากการศึกษานี้จะเป็นประโยชน์ต่อผู้ป่วยอื่นๆ ที่เป็นโรคเดียวกันนี้ในอนาคต

13.3 วัตถุประสงค์และเหตุผลของการติดตามความปลอดภัย

วัตถุประสงค์หลักด้านความปลอดภัยของการศึกษา ISCHEMIA คือ การจัดจำแนกความเสี่ยงของกลยุทธ์การรักษาที่ได้รับการสุ่มทั้งสองวิธี และเพื่อติดตามความเสี่ยงที่ไม่อาจคาดเดาในผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษายาและขั้นตอนทั้งหมดที่ใช้/ดำเนินการในการศึกษานี้เป็นยาและขั้นตอนที่ใช้/ดำเนินการโดยทั่วไปสำหรับผู้ป่วยที่มีข้อบ่งชี้ทางคลินิก ซึ่งถือเป็นส่วนหนึ่งของมาตรฐานในการรักษาและมีข้อมูลความปลอดภัยที่ชัดเจน เนื่องจากไม่มีการทดสอบเครื่องมือ ยา ชุดตรวจวินิจฉัย หรือวิธีการรักษาที่อยู่ในขั้นศึกษาริ้วยในการศึกษาริ้วยเปรียบเทียบประสิทธิผลนี้ การรายงานจึงอยู่ภายใต้การควบคุมของ Common Rule (45 CFR ส่วนที่ 46 ส่วนย่อย A) และแนวทางปฏิบัติของ ICH รวมถึงระเบียบข้อบังคับในท้องถิ่นและ IRB

13.4 การรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์โดยผู้วิจัย

ข้อมูลที่ใช้ในการติดตามความปลอดภัยของผู้ป่วยจะได้รับการบันทึกไว้ในฐานข้อมูล EDC โดยถือเป็นส่วนหนึ่งของข้อมูลการศึกษาที่จำเป็น ไม่มีข้อกำหนดเฉพาะเจาะจงสำหรับการรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ในการศึกษานี้ ผู้วิจัยประจำศูนย์วิจัยควรปฏิบัติตามหลักเวชปฏิบัติปกติของสถาบันสำหรับการรายงานเหตุการณ์ที่ร้ายแรงที่ไม่คาดคิดซึ่งเกี่ยวข้องกับยาและเครื่องมือที่ใช้ในการรักษามาตรฐานต่อหน่วยงานที่กำกับดูแล

13.5 เหตุการณ์ที่ต้องติดตาม

การติดตามความปลอดภัยในการศึกษา ISCHEMIA จะเกี่ยวข้องกับการประมาณอัตราการเกิดเหตุการณ์สำหรับเหตุการณ์ทางคลินิกต่อไปนี้

1. ภาวะแทรกซ้อนที่เกิดจากการตรวจระบบหัวใจหลอดเลือด (เช่น การตรวจหลอดเลือดหัวใจด้วยเครื่องเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ การตรวจสวนหัวใจ) และขั้นตอนที่ใช้ในการรักษา (เช่น PCI, CABG)
2. เหตุการณ์ที่เกิดขึ้นในช่วงเวลาระหว่างการแสดงความยินยอมเข้าร่วมการศึกษาและการสุ่ม
3. จุดยุติการศึกษา

1. ภาวะแทรกซ้อนที่เกิดจากการตรวจระบบหัวใจหลอดเลือดและขั้นตอนที่ใช้ในการรักษา
ยา การตรวจวินิจฉัย และขั้นตอนการรักษาทั้งหมดที่ใช้ในการศึกษานี้ได้ผ่านการประเมินอย่างละเอียด มีข้อมูลความปลอดภัยที่ทราบความเสี่ยงและประโยชน์ชัดเจน และเป็นสิ่งที่ทำเป็นประจำในทางเวชปฏิบัติ เหตุการณ์ที่ระบุไว้ด้านล่างนี้ที่เกิดขึ้นภายใน 72 ชั่วโมงหลังขั้นตอนดังกล่าวจะถือว่าเป็นภาวะแทรกซ้อนจากขั้นตอนต่างๆ ในการศึกษา นอกจากการเสียชีวิตและ MI แล้ว เหตุการณ์ที่เกี่ยวข้องกับความปลอดภัยที่เกี่ยวข้องกับการทดสอบและขั้นตอนบางอย่างจะถูกบันทึกไว้ใน EDC ได้แก่

การตรวจหลอดเลือดหัวใจด้วยเครื่องเอกซเรย์คอมพิวเตอร์:

1. การแพ้สารทึบรังสีที่รุนแรง เช่น เกิดปฏิกิริยาแพ้แบบรุนแรง (anaphylaxis)
2. ระบบการไหลเวียนโลหิตไม่คงที่ (hemodynamic instability) รวมถึง ภาวะหัวใจเต้นช้าผิดปกติหรือความดันโลหิตต่ำ เนื่องจากการให้ยาปิดกั้นเบต้าหรือไนเตรดในการตรวจ CCTA
3. ภาวะหลอดลมหดตัวเฉียบพลันเนื่องจากยาปิดกั้นเบต้าที่ให้แก่ผู้ป่วยก่อนเข้ารับการตรวจ CCTA
4. ภาวะความเสื่อมของไตเฉียบพลันเนื่องจากสารทึบรังสี/การฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม
5. การสัมผัสกับรังสี

นอกจากนี้ อุบัติการณ์ของการตีบของ LM ที่สำคัญ ($\geq 50\%$) ที่พบในการตรวจสวนหัวใจที่ไม่ได้รายงานในการตรวจหลอดเลือดหัวใจด้วยเครื่องเอกซเรย์คอมพิวเตอร์จะได้รับการติดตามและรายงานไปยัง DSMB สิ่งผิดปกติที่พบโดยบังเอิญจากการตรวจ CCTA จะถูกรายงานไปที่ศูนย์วิจัยตามรายการที่ระบุไว้ใน MOO ผู้ป่วยอาจถูกคัดออกจากการศึกษาเนื่องจากสิ่งผิดปกติที่พบโดยบังเอิญบางอย่าง (เช่น การโป่งพองขนาดใหญ่ของเส้นเลือดเอออร์ตา หรือเนื้องอก)

การตรวจสวนหัวใจและ PCI

1. การแพ้สารทึบรังสีที่รุนแรง เช่น เกิดปฏิกิริยาแพ้แบบรุนแรง (anaphylaxis)
2. โรคหลอดเลือดสมองที่เกิดระหว่างขั้นตอนการรักษา
3. การทำ CABG ฉุกเฉิน
4. ภาวะความเสื่อมของไตเฉียบพลันเนื่องจากสารทึบรังสี/การฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม
5. ผลข้างเคียงที่จุดที่เปิดเส้นเลือด ได้แก่ การเกิดหลอดเลือดโป่งพองเทียม (pseudoaneurysm) การเกิด AV fistula การมีเลือดออกในช่องท้องด้านหลัง (retroperitoneal bleed) หรือการติดเชื้อ

CABG:

1. การถูกส่งตัวกลับมาที่ห้องผ่าตัดเนื่องจากมีเลือดออก
2. การใส่ท่อช่วยหายใจเป็นระยะเวลานาน
3. ภาวะเมดิแอสติไนต์อักเสบ (mediastinitis)
4. โรคหัวใจห้องบนสั่นพริ้ว (atrial fibrillation)

2. เหตุการณ์ที่เกิดขึ้นในช่วงเวลาระหว่างการแสดงความยินยอมเข้าร่วมการศึกษาและการสุ่ม
โดยทั่วไปแล้ว ในขณะที่ทำรับสมัครผู้ป่วยเข้าร่วมการศึกษา จะไม่ทราบว่าผู้ป่วยมีคุณสมบัติครบถ้วนสำหรับเข้ารับการสุ่มหรือไม่จนกว่าจะได้รับการยืนยันหลังจากการตรวจคัดกรองเพิ่มเติม (เช่น การทดสอบการตั้งครรภ์ และการตรวจ CCTA แบบปกปิดผล) ดังนั้น เวลาอาจผ่านไปหลายวันก่อนที่ผู้ป่วยจะได้รับ การสุ่ม ความถี่ของเหตุการณ์ทางคลินิก (เช่น การเสียชีวิต หรือ MI) ที่เกิดขึ้นในช่วงเวลานี้ ก่อนที่จะทำการสุ่มจะได้รับการติดตามและรายงานให้ทาง DSMB ทราบ

3. เหตุการณ์ที่เป็นจุดยุติการศึกษาริวิจัย

จุดยุติของการศึกษาริวิจัยที่เลือกไว้ (เช่น การเสียชีวิตจากทุกสาเหตุ) จะได้รับการติดตามในช่วงระยะเวลาที่สม่ำเสมอระหว่างการศึกษาริวิจัยเพื่อรักษาความปลอดภัยของผู้ป่วย อัตราการเกิดเหตุการณ์ในแต่ละกลุ่ม จะได้รับการตรวจสอบอย่างเป็นความลับโดย DSMB การวิเคราะห์เหล่านี้จะเป็นตัวบ่งบอกให้ DSMB ให้คำแนะนำที่จะหยุดหรือดำเนินการการศึกษาต่อ หรือเปลี่ยนแปลงโครงสร้างการวิจัย ([ดูหัวข้อที่ 11.2.6](#))

14. ข้อควรพิจารณาด้านจริยธรรม

14.1 การปฏิบัติตามกฎข้อบังคับและจริยธรรม

การออกแบบ การดำเนินการศึกษา และการรายงานการศึกษาริวิจัยทางคลินิกนี้เป็นไปตามหลักการปฏิบัติการวิจัยทางคลินิกที่ดีของ International Conference on Harmonization (ICH) ตลอดจนระเบียบข้อบังคับในท้องถิ่นที่เกี่ยวข้อง (รวมถึงกฎระเบียบของสหภาพยุโรป 2001/20/EC ข้อบังคับของรัฐบาลกลางของประเทศสหรัฐอเมริกาบทที่ 45 และกระทรวงสุขภาพ แรงงาน และสวัสดิการของประเทศญี่ปุ่น) และอยู่ภายใต้หลักทางจริยธรรมที่วางไว้โดยปฏิญญาเฮลซิงกิ

14.2 ขั้นตอนการแสดงความยินยอม

ผู้วิจัยจะต้องแน่ใจว่าผู้ป่วยได้รับข้อมูลอย่างครบถ้วนและมีความเข้าใจเป็นอย่างดีเกี่ยวกับจุดประสงค์ ความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้น และปัญหาสำคัญอื่นๆ เกี่ยวกับการศึกษาทางคลินิกที่ผู้ป่วยเต็มใจเข้าร่วม ผู้วิจัยจะต้องได้รับแบบฟอร์มแสดงความยินยอมเป็นลายลักษณ์อักษรจากผู้ป่วยทุกคน หรือตัวแทนโดยชอบด้วยกฎหมายในกรณีที่ผู้ป่วยไม่สามารถให้ความยินยอมได้ ก่อนที่จะเข้าร่วมการศึกษาริวิจัยทางคลินิก รวมถึงการให้ความยินยอมสำหรับการตรวจ CCTA สิทธิ ความปลอดภัย และสวัสดิภาพของผู้ป่วยในการศึกษาถือเป็นสิ่งที่สำคัญที่สุด และต้องมาก่อนสิ่งที่น่าสนใจทางวิทยาศาสตร์และสังคม ผู้หญิงที่อยู่ในวัยเจริญพันธุ์จะได้รับการแจ้งให้ทราบว่า การเข้าร่วมการศึกษานี้อาจมีความเสี่ยงที่ไม่ทราบต่อทารกในครรภ์ ถ้าเกิดการตั้งครรภ์ระหว่างการศึกษาก็จะได้รับรังสี (เช่น จากการตรวจ CCTA และการตรวจสวนหัวใจ และการเปิดหลอดเลือดที่อุดตัน หากถ้าได้รับการสุมเข้ากลุ่มที่ใช้กลยุทธ์การรักษาแบบ INV) และผู้ป่วยจะต้องยินยอมใช้วิธีการคุมกำเนิดซึ่งกำหนดไว้ในระหว่างที่เข้าร่วมการศึกษา จึงจะเข้าร่วมการศึกษานี้ได้ ถ้ามีข้อสงสัยใดๆ ว่าผู้ป่วยที่สนใจเข้าร่วมจะไม่ปฏิบัติตามขั้นตอนการศึกษา และ/หรือการติดตามผลอย่างเคร่งครัด ไม่ควรรับผู้ป่วยนั้นเข้าร่วมการศึกษา

14.3 ความรับผิดชอบของผู้วิจัยและ IRB/IEC/REB

โครงการวิจัยและแบบฟอร์มแสดงความยินยอมที่เสนอ (แบบฟอร์มแสดงความยินยอมหลักและแบบแสดงความยินยอมให้ตรวจพันธุกรรม) จะได้รับการตรวจสอบและอนุมัติจากคณะกรรมการพิจารณาการวิจัยประจำสถาบัน/คณะกรรมการจริยธรรมอิสระ/คณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัย (IRB/IEC/REB) ที่ศูนย์วิจัยแต่ละแห่งตามแต่ความเหมาะสม ศูนย์วิจัยจะต้องได้รับหนังสือคำสั่งที่ลงนามและวันที่ซึ่งแสดงว่าโครงการวิจัยและแบบฟอร์มแสดงความยินยอมได้รับการอนุมัติจาก IRB/IEC/REB ก่อนที่จะเริ่มการดำเนินการที่ศูนย์วิจัยนั้น หากข้อบังคับท้องถิ่นระบุไว้ อาจจะต้องมีเอกสารแจ้งว่าได้รับการยกเว้นให้ไม่ต้องมีแบบแสดงความยินยอมต่อ IRB/IEC/REB อีกฉบับสำหรับการสำรวจการคัดกรอง ก่อนที่จะเริ่มการศึกษา ผู้วิจัยหลักของศูนย์วิจัยจะต้องลงลายมือชื่อในหน้าที่ระบุไว้ให้ลงลายมือชื่อเพื่อยืนยันว่า เขา/เธอตกลงที่จะดำเนินการศึกษาตามเอกสารเหล่านี้และตามคำชี้แนะและกระบวนการทุกอย่างที่ระบุในโครงการวิจัยนี้ และอนุญาตให้บุคคลหรือกลุ่มต่อไปนี้ ได้แก่ ผู้ดูแล ผู้ตรวจสอบ ตัวแทนของฝ่ายประกันคุณภาพทางคลินิก ตัวแทนที่ได้รับมอบหมายของ CCC, IRB/IEC/REB และหน่วยงานที่กำลังดูแล ให้เข้าถึงข้อมูลที่เกี่ยวข้องและบันทึกทุกอย่างตามที่จำเป็น ผู้วิจัยต้องตกลงว่าจะปฏิบัติตามโครงการวิจัยอย่างเคร่งครัดเพื่อหลีกเลี่ยงการเกิดความคาดเคลื่อนไปจากโครงการวิจัย

14.4 การแก้ไขโครงร่างการวิจัย

การแก้ไขหรือเพิ่มเติมใดๆ ของโครงร่างการวิจัยจะสามารถทำได้ต่อเมื่อมีการจัดทำเอกสารโครงร่างการวิจัยฉบับแก้ไขซึ่งต้องได้รับการอนุมัติจาก CCC หน่วยงานด้านสุขภาพที่เหมาะสม และ IRB/IEC/REB เฉพาะการแก้ไขที่จำเป็นเพื่อความปลอดภัยของผู้ป่วยเท่านั้นที่สามารถนำมาใช้ได้ก่อนการได้รับอนุมัติจาก IRB/IEC/REB เมื่อเกิดการเบี่ยงเบนหรือเปลี่ยนแปลงการศึกษา จะต้องส่งเหตุผลที่ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงโดยเร็วที่สุด รวมทั้งส่งการแก้ไขโครงร่างการวิจัยฉบับแก้ไขที่ (ถ้าเหมาะสม) (a) IRB/IEC/REB เพื่อตรวจสอบและให้อนุมัติหรือให้ความเห็นชอบ (b) ผู้สนับสนุนการวิจัย ซึ่งก็คือ NIH/NHLBI เพื่อให้ความยินยอม และ (c) หน่วยงานกำกับดูแล ถ้ามีการกำหนดไว้ ถึงแม้ว่าจำเป็นต้องได้รับการอนุมัติการแก้ไขโครงร่างการวิจัยอย่างเป็นทางการ แต่ก็คาดว่าผู้วิจัยจะดำเนินการแก้ไขใดๆ ที่จำเป็นโดยทันทีเพื่อความปลอดภัยของผู้ป่วยใดๆ ที่อยู่ในการศึกษานี้ แม้ว่าการกระทำนั้นจะทำให้เกิดการเบี่ยงเบนไปจากโครงร่างการวิจัยในกรณีดังกล่าว ควรแจ้งให้ CCC ทราบถึงการดำเนินการแก้ไขดังกล่าว รวมทั้งต้องแจ้งให้ IRB/IEC/REB ของศูนย์วิจัยทราบด้วย

14.5 การยุติการศึกษาก่อนกำหนด

CCC และ NHLBI มีสิทธิที่จะสั่งยุติการศึกษา ยกเลิกศูนย์วิจัย หรือผู้วิจัยทุกเมื่อ CCC จะติดตามความก้าวหน้าของการศึกษา ถ้ามีหลักฐานสนับสนุนเพียงพอ การศึกษาอาจจะถูกระงับหรือให้ยุติก่อนกำหนดเมื่อมีการสังเกตเห็นถึงความเสี่ยงที่ไม่สมเหตุผลผลในประชากรกลุ่มที่ศึกษา ถ้าการศึกษายุติก่อนกำหนด CCC จะส่งคำแถลงการณ์เป็นลายลักษณ์อักษรให้แก่ผู้วิจัยหลักที่ศูนย์วิจัยเพื่อใช้ในการแจ้ง IRB/IEC/REB ของศูนย์วิจัยและผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษา และ CCC ยังจะต้องแจ้งหน่วยงานกำกับดูแลที่เหมาะสม CCC จะยุติการรับสมัครผู้ป่วยที่ศูนย์วิจัย หรือการเข้าร่วมในการศึกษาของผู้วิจัยและศูนย์วิจัยถ้ามีหลักฐานแสดงให้เห็นถึง ความล้มเหลวของผู้วิจัยในการรักษามาตรฐานทางคลินิกที่เพียงพอหรือการไม่ปฏิบัติตามโครงร่างการวิจัย จดหมายแจ้งเตือนให้ระงับหรือยุติการรับผู้ป่วยเข้าสู่การศึกษา หรือระงับการศึกษาของศูนย์วิจัย/ผู้วิจัยจะถูกส่งไปให้ผู้วิจัยและ IRB/IEC/REB

15. องค์การในการศึกษา

การศึกษา ISCHEMIA ได้รับทุนสนับสนุนจากสถาบันหัวใจ ปอด และเลือดแห่งชาติของสหรัฐอเมริกา (NHLBI) ศูนย์ประสานงานทางคลินิก (CCC) ประสานโครงการวิจัย และรองประธานมีหน้าที่ในการดำเนินการจัดการโดยรวม รวมถึงการจัดการและติดตามศูนย์วิจัยในประเทศที่เข้าร่วม อีกทั้งมีหน้าที่วิเคราะห์และรายงาน ศูนย์ประสานงานด้านสถิติและข้อมูล (SDCC) มีหน้าที่รับผิดชอบในการแบ่งกลุ่มการรักษาของผู้ป่วยที่มีคุณสมบัติ รับและดำเนินการเกี่ยวกับข้อมูลที่เก็บโดยศูนย์วิจัย ห้องปฏิบัติการกลางและศูนย์ประสานงาน โปรแกรมควบคุมคุณภาพ และการวิเคราะห์และรายงานทางสถิติ ศูนย์ประสานงานการบันทึกภาพรังสีของภาวะหัวใจขาดเลือด (ICC) จะจัดการและตรวจสอบห้องปฏิบัติการกลางที่ทำ stress imaging รวมทั้งประสานงานและนำระบบให้ความรู้มาใช้สำหรับศูนย์วิจัย และติดตามการทำ stress imaging ที่ศูนย์วิจัย ศูนย์ประสานงานด้านเศรษฐศาสตร์และคุณภาพชีวิต (EQOLCC) มีหน้าที่รับผิดชอบในการศึกษาด้านคุณภาพชีวิตและเศรษฐศาสตร์ รวมถึงส่วนที่เกี่ยวกับต้นทุนประสิทธิผลของการศึกษานี้ ห้องปฏิบัติการกลางสำหรับการตรวจหลอดเลือดหัวใจด้วยเครื่องเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ (CCTA CL) จะแปลผลภาพถ่าย CCTA ทั้งหมดและให้ความช่วยเหลือทางด้านเทคนิค ห้องปฏิบัติการกลางสำหรับตรวจเอกซเรย์หลอดเลือด (ACL) จะทำการศึกษากายวิภาคของหลอดเลือดหัวใจของผู้ป่วยที่ได้รับการถ่ายภาพหลอดเลือดหัวใจและผลลัพธ์ของกระบวนการสำหรับผู้ที่ได้รับการทำ PCI สมาชิกของ NHLBI จะเข้ามา มีบทบาทในการขึ้นการศึกษา รายละเอียดเกี่ยวกับห้องตรวจกลางและศูนย์ประสานงานสามารถหาได้ใน MOO

รายละเอียดของคณะกรรมการ หน้าที่ของกรรมการ และองค์กรที่เป็นสมาชิกสามารถหาได้ใน MOO คณะกรรมการเหล่านี้ประกอบด้วยคณะกรรมการชั้นนำ คณะกรรมการบริหารและคณะกรรมการกำกับดูแล คณะกรรมการพิจารณาการรักษาด้วยยาอย่างเต็มที่และการเปิดหลอดเลือดที่อุดตันอย่างเต็มที่ คณะกรรมการรับสมัครผู้หญิงและชนกลุ่มน้อย คณะกรรมการคลังเก็บตัวอย่างชีวภาพ สถิติ การศึกษา ประกอบและการตีพิมพ์เผยแพร่งานวิจัย

16. การเข้าถึงและการใช้ข้อมูลร่วมกัน

คณะกรรมการการตีพิมพ์เผยแพร่ผลงานวิจัยจะเป็นผู้ควบคุมการเข้าถึงข้อมูลการศึกษาและตัวอย่างทางชีวภาพ (ร่วมกับคณะกรรมการคลังเก็บตัวอย่างชีวภาพ) ผู้วิจัยจะต้องส่งข้อเสนอเพื่อร้องขอการอนุมัติในการเข้าถึงข้อมูลและตัวอย่างในการศึกษา ISCHEMIA การศึกษา ISCHEMIA จะเข้าร่วมกับศูนย์เก็บตัวอย่างกลางของ NHLBI Central สำหรับข้อมูลการศึกษาและตัวอย่าง

การเข้าถึงข้อมูลทั้งหมดจะต้องปฏิบัติตามแนวทางที่อธิบายไว้ในนโยบายการเข้าถึงข้อมูลที่จำกัดของ NHLBI (www.nhlbi.nih.gov/resources/deca/policy_new.htm) นโยบายการใช้ข้อมูลร่วมกันของ NIH (<http://grants.nih.gov/grants/gwas/index.htm>) และนโยบายการใช้ข้อมูลที่ได้จากการศึกษาที่สนับสนุนโดย NIH หรือดำเนินการโดย Genome-Wide Association Studies (GWAS) ร่วมกัน <http://grants.nih.gov/grants/gwas/index.htm> เกี่ยวกับเอกสาร เนื้อหา การเก็บรักษาและเวลา

17. นโยบายการตีพิมพ์เผยแพร่ผลงานวิจัย: ภาพรวม

รายงานปฐมภูมิและทฤษฎีของสิ่งที่พบในการศึกษาจะได้รับการตีพิมพ์ในวารสารซึ่งได้รับการตรวจสอบจากผู้ทรงคุณวุฒิ ข้อเสนอเพื่อการนำเสนอและตีพิมพ์เผยแพร่ผลงานวิจัยซึ่งมีข้อมูลที่ได้จากผู้ป่วยที่เกี่ยวข้องในการศึกษา ISCHEMIA จะต้องส่งให้คณะกรรมการตีพิมพ์เผยแพร่ผลงานวิจัยเพื่อตรวจสอบ ผู้ตีพิมพ์ผลงานหลักจะต้องเป็นคณะกรรมการด้านการเรียบเรียงรายงานของการศึกษา ไม่อนุญาตให้ศูนย์วิจัยใดนำเสนอหรือตีพิมพ์ข้อมูลที่ได้ระหว่างการดำเนินการศึกษานี้ก่อนที่จะได้รับอนุญาตจากคณะกรรมการตีพิมพ์เผยแพร่ผลงานวิจัย คณะกรรมการตีพิมพ์เผยแพร่ผลงานวิจัยจะเป็นผู้พิจารณาผู้เขียนงานวิจัยที่เกี่ยวข้องกับการศึกษา ISCHEMIA เพื่อตีพิมพ์ โดยจะพิจารณาจากความร่วมมือร่วมในการศึกษาวิจัยและการวิเคราะห์ที่เกี่ยวข้อง นโยบายการตีพิมพ์เผยแพร่ผลงานวิจัยฉบับสมบูรณ์ได้ใน MOO

18. การศึกษาแยกย่อย ISCHEMIA-CKD

การศึกษาแยกย่อย ISCHEMIA-CKD จะรับสมัครผู้ป่วยเพิ่มเติมอีก 1,000 คนที่เป็นโรคไตเรื้อรัง (CKD) ขั้นรุนแรง (คือผู้ที่มีอัตราการกรองของไตโดยประมาณ [eGFR] <30 หรือต้องได้รับการฟอกเลือด) ที่มีภาวะหัวใจขาดเลือดปานกลางถึงรุนแรงที่ได้รับการสุ่มให้อยู่ในกลุ่มที่ได้รับการรักษาแบบรุกล้ำ (INV) เทียบกับการรักษาแบบประคับประคอง (CON) การออกแบบการศึกษาวิจัยเพื่อสุ่มเลือกผู้ป่วยก่อนที่จะได้รับการตรวจสอบหัวใจเป็นสิ่งที่มีประโยชน์ เนื่องจากผู้ป่วยเพียง 50% (เข้าร่วมในกลุ่ม INV) เท่านั้นที่จะได้รับสารทึบรังสี และจะเป็นการศึกษาเกี่ยวกับกลยุทธ์การรักษาที่มีขนาดใหญ่ที่สุดในผู้ป่วย CKD ขั้นรุนแรงที่มี SIHD

การศึกษานี้ถูกออกแบบให้ดำเนินการอย่างต่อเนื่องร่วมกับการศึกษาหลัก แต่ศูนย์วิจัยสามารถเลือกที่จะไม่เข้าร่วมได้

18.1 ข้อมูลพื้นฐาน

ในผู้ป่วยที่เป็น CKD ขั้นรุนแรง โรคหัวใจและหลอดเลือดเป็นสาเหตุอันดับต้นๆ ของการเสียชีวิต^{67, 68} อัตราตายจากโรคหัวใจและหลอดเลือดของผู้ป่วยกลุ่มนี้หลังจากการปรับค่าอายุสูงกว่าประชากรทั่วไปถึง 15-30 เท่า^{69, 70} การเสียชีวิตที่คาดคะเนไว้ในระยะ 4 ปีคือ >50% ในผู้ป่วยที่เป็น CKD ขั้นรุนแรง⁷¹⁻⁷⁵ และแย่กว่าการเสียชีวิตในประชากรทั่วไปที่เป็นมะเร็ง หัวใจล้มเหลว โรคหลอดเลือดสมองหรือ MI⁷⁶ ผู้ป่วยที่เป็น CKD ขั้นรุนแรงมีโอกาสจะเสียชีวิตมากกว่าที่อาการจะพัฒนาไปเป็นโรคไตระยะสุดท้าย (ESRD) ถึง 5-10 เท่า⁷⁷ แม้ว่าจะเป็นเช่นนั้น ~80% การศึกษาวิจัยเกี่ยวกับโรคหลอดเลือดหัวใจ (CAD) ในปัจจุบันจะคัดผู้ป่วยที่เป็น CKD ขั้นรุนแรงออกจากการศึกษา⁷⁸ การรักษาสวนใหญ่มุ่งเน้นไปที่การลดเหตุการณ์เกี่ยวกับหัวใจและหลอดเลือดใน CKD ขั้นรุนแรง ดังนั้นจึงอนุมานจากกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่เป็น CKD ขั้นรุนแรง ผู้ป่วยที่เป็น CKD ขั้นรุนแรงและโรคหัวใจและหลอดเลือดยังได้รับการรักษาที่ไม่เพียงพอโดยยังมีการใช้ยากลุ่ม statin และการเปิดหลอดเลือดที่อุดตันไม่มากนัก อีกทั้งยังไม่มีแนวทางการจัดการที่เหมาะสมในผู้ป่วยเหล่านี้ ผู้ป่วยที่เป็น CKD ขั้นรุนแรงเป็นกลุ่มที่ได้รับการละเลยในการศึกษาวิจัยในปัจจุบันที่เปรียบเทียบการเปิดหลอดเลือดที่อุดตันกับการรักษาด้วยยาในผู้ป่วยที่มี SIHD เช่น การศึกษา Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes (BARI 2D)²⁴ หรือการศึกษา Clinical Outcomes Utilizing Revascularization Revascularization and Aggressive Drug Evaluation (COURAGE)⁷⁹ จึงทำให้เกิดปัญหาการประเมินเกี่ยวกับประสิทธิผลของการเปิดหลอดเลือดที่อุดตันร่วมกับการรักษาด้วยยาเปรียบเทียบกับ การรักษาเบื้องต้นด้วยยาอย่างเดียวในกลุ่มผู้ป่วยเหล่านี้

ผู้ป่วยที่เป็น CKD ขั้นรุนแรงมีความเสี่ยงสูงขึ้นต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนจากขั้นตอนการรักษาแบบรุกล้ำ โดยเฉพาะอย่างยิ่งการที่สารทึบรังสีทำให้เกิดการบาดเจ็บของไตเฉียบพลัน (AKI)^{80, 81} การฟอกเลือด การมีเลือดออกปริมาณมาก และความเสี่ยงในระยะสั้นต่อการเสียชีวิต อย่างไรก็ตาม ยังมีข้อถกเถียงในเอกสารทางการแพทย์เกี่ยวกับอุบัติการณ์ (<1% ถึง >30%) การรักษาที่ได้ผล (การให้น้ำเกลือ การใช้เอ็น-อะซีทิล ซีสเตอีน หรือโซเดียมไบคาร์บอเนต) และการพยากรณ์ภาวะ AKI ที่เกิดจากสารทึบรังสี (<0.5% ถึง >5% ต้องได้รับการฟอกเลือด)⁸²⁻⁸⁵ นอกจากนี้ ถึงแม้ว่า AKI ที่เกิดจากสารทึบรังสีจะมีความเกี่ยวข้องกับการเพิ่มขึ้นของการเสียชีวิตในระยะสั้น ปัจจัยอื่นๆ ที่ปะปนกันในการศึกษาเหล่านี้ทำให้การแปลผลทำได้ยาก นอกจากนี้ ยังไม่ทราบว่าประโยชน์ในระยะยาวจะสามารถชดเชยกับความเสี่ยงในระยะสั้นที่เพิ่มขึ้นนี้ได้หรือไม่ การศึกษาเชิงสังเกตแบบจำกัดในประชากรที่เป็น CKD ชี้ให้เห็นถึงประโยชน์ต่อการรอดชีวิตของการเปิดหลอดเลือดที่อุดตันเมื่อเปรียบเทียบกับ การรักษาด้วยยาอย่างเดียวในระยะยาว⁸⁶⁻⁸⁹ ถึงแม้ว่าความเสี่ยงในระยะสั้นจะเพิ่มขึ้น อย่างไรก็ตาม การรักษาด้วยยาในการศึกษาวิจัยเหล่านี้ยังไม่ได้รับการปรับให้มีประสิทธิภาพอย่างเต็มที่ ทั้งนี้ แทบไม่มีการใช้ขดลวดแบบปลดปล่อยยาอย่างช้าๆ (drug eluting

stent) และไม่น่าแปลกใจที่จะมีปัญหาเรื่องการเลือกตัวอย่างและอคติในการสืบหาข้อมูลในการศึกษาเชิงสังเกต ด้วยเหตุผลดังที่กล่าวมาแล้ว จึงเป็นเหตุให้**ไม่ปักใจเชื่อว่าการดูแลรักษาผู้ป่วยเหล่านี้ซึ่งมีอัตราการเปิดหลอดเลือดที่อุดตันเพียงประมาณ 10-45% จะให้ผลการรักษาที่ดีกว่า**^{86, 88, 90} ผลของการศึกษา ISCHEMIA-CKD จะมีผลกระทบอย่างยิ่งต่อแนวทางปฏิบัติ นโยบายสุขภาพ และเวชปฏิบัติ

18.2 วัตถุประสงค์

วัตถุประสงค์หลักของการศึกษาแยกย่อยในโรคไตเรื้อรัง (CKD) คือ เพื่อตัดสินว่ากลยุทธ์การรักษาแบบ INV สามารถลดอุบัติการณ์ของการเสียชีวิตหรือการเกิดกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดที่ไม่ถึงแก่ชีวิตในผู้ป่วยที่เป็น CKD ขั้นรุนแรงได้ดีกว่ากลยุทธ์การรักษาแบบ CON

วัตถุประสงค์รองคือ เพื่อตัดสินว่ากลยุทธ์การรักษาแบบ INV มีประสิทธิผลมากกว่ากลยุทธ์การรักษาแบบ CON ในแง่ของการควบคุมอาการปวดแสบหัวใจให้ดีขึ้น จากการประเมินด้วย Seattle Angina Questionnaire (SAQ) มาตรฐานวัดความถี่ของอาการปวดแสบหัวใจ และคุณภาพชีวิตที่จำเพาะเจาะจงต่อโรคที่ประเมินโดยมาตรฐานวัดคุณภาพชีวิต SAQ

วัตถุประสงค์รองอื่นๆ รวมถึงการเปรียบเทียบอุบัติการณ์รวมของการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือดกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดที่ไม่ถึงแก่ชีวิต ภาวะหัวใจหยุดเต้นที่ได้รับการช่วยให้ฟื้นคืนชีพ หรือการเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาลเพื่อการรักษาอาการปวดแสบหัวใจชนิดไม่คงที่หรือเพื่อรักษาอาการหัวใจล้มเหลว; ผลรวมของการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือด หรือการเกิดกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดที่ไม่ถึงแก่ชีวิต; ส่วนประกอบแต่ละส่วนของจุดยุดนี้; การเสียชีวิตจากทุกสาเหตุ; โรคหลอดเลือดสมอง; ตลอดจนการเปรียบเทียบการใช้ทรัพยากรด้านสุขภาพ ค่าใช้จ่าย และต้นทุนประสิทธิผลระหว่างกลยุทธ์ที่ได้รับการสุ่มทั้งสอง

18.3 รูปแบบการวิจัย

รูปแบบการวิจัยสำหรับการศึกษาแยกย่อย CKD จะเหมือนกับรูปแบบการวิจัยหลัก ซึ่งผู้ป่วยที่มีค่า eGFR 30-59 ร่วมกับการมีภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดที่รุนแรงปานกลางเป็นอย่างน้อยจากการทดสอบภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด และไม่จำเป็นต้องได้รับการตรวจ CCTA หรือผู้ป่วยที่มีคุณสมบัติเข้าร่วมการศึกษา ISCHEMIA แต่เป็น CKD ขั้นรุนแรงจะได้รับการสุ่มหลังจากผ่านการทดสอบภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดเพื่อเข้าสู่กลุ่มที่ INV หรือ CON ขั้นตอนการศึกษา ([หัวข้อที่ 5](#)) และกลยุทธ์การรักษา ([หัวข้อที่ 6](#)) จะเหมือนกับการศึกษาวิจัยหลัก กลยุทธ์ในการลดปริมาณสารที่บ่งชี้ที่ใช้และลดความเสี่ยงในการเกิด AKI จากสารที่บ่งชี้นี้อยู่ใน MOO การติดตามผลและการประเมินผลการศึกษา ([หัวข้อที่ 9](#)) จะเหมือนกับการศึกษาวิจัยหลัก ความเหมือนและความแตกต่างของขั้นตอนระหว่างการศึกษาวิจัยหลักและการศึกษาวิจัยแยกย่อย CKD ระบุอยู่ใน MOO

18.4 ข้อพิจารณาด้านสถิติและอำนาจการทดสอบ

ตามที่แสดงไว้ในตาราง 5 และ 6 ด้านล่าง สำหรับผู้ป่วยในการศึกษาแยกย่อย CKD ขนาดตัวอย่างที่วางแผนไว้คือ ผู้ป่วยประมาณ 1,000 คนที่ได้รับการสุ่มจะให้ผลในการประมาณ hazard ratio ที่แตกต่างไปจากค่าที่แท้จริงของ hazard ratio ไม่เกิน 1.19 เท่า ที่มีความเป็นไปได้ 95% และจะให้อำนาจการทดสอบ $\geq 80-95\%$ เพื่อใช้ในการเปรียบเทียบจุดยุดที่รวมระหว่างกลุ่มที่ได้รับการสุ่มสองกลุ่ม โดยสมมติว่าอัตราสะสม 4 ปี ของจุดยุดที่รวมในผู้ป่วยที่ได้รับการสุ่มให้อยู่ในกลุ่มที่ใช้กลยุทธ์การรักษาแบบ CON คือ 60% และมีค่าน้อยกว่าที่ 15% ถึง 19% ในผู้ป่วยที่ได้รับการสุ่มให้อยู่ในที่ใช้กลยุทธ์การรักษาแบบ INV อำนาจและความแม่นยำภายใต้ข้อสันนิษฐานอื่นได้รับการสรุปไว้ใน[ตาราง 5](#) และ[ตาราง 6](#) ด้านล่าง

ตาราง 5 อำนาจการทดสอบที่ประมาณได้จากอัตราสะสมของการเกิดเหตุการณ์ที่คาดไว้ในกลุ่ม CON และการลดลงของความเสี่ยงสะสมในกลุ่ม INV (Δ)

อัตราสะสมการเกิดเหตุการณ์ในช่วง 4 ปีที่คาดไว้ในกลุ่ม CON	อำนาจ		
	$\Delta = 0.15$	$\Delta = 0.17$	$\Delta = 0.19$
% เหตุการณ์			
45%	56	67	76
50%	64	75	84
55%	73	83	90
60%	81	90	95
65%	88	95	98
70%	94	98	99

หมายเหตุ: Δ แสดงถึงการลดลงสัมพัทธ์ของอัตราการเกิดเหตุการณ์ในช่วง 4 ปีระหว่างกลุ่ม INV กับกลุ่ม CON

ข้อสันนิษฐาน: การทดสอบ log-rank แบบสองด้านที่มีค่า $\alpha = 0.05$; ผู้ป่วย 500 คนต่อกลุ่ม; ค่าเฉลี่ยการติดตามผล 3.7 ปี; การติดตามผลไม่ได้ 1% ต่อปี; ระยะเวลาการมีชีวิตรอดหลังจากการกระจายแบบเอ็กซ์โพเนนเชียล

ตาราง 6 ช่วงของค่าความแม่นยำ (ขอบเขตความผิดพลาด) ที่ประมาณได้จากอัตราสะสมของการเกิดเหตุการณ์ที่คาดไว้ในกลุ่ม CON และการลดลงของความเสี่ยงสะสมในกลุ่ม INV (Δ)

อัตราสะสมการเกิดเหตุการณ์ในช่วง 4 ปีที่คาดไว้ในกลุ่ม CON	ขอบเขตความผิดพลาด (MOE)		
	$\Delta = 0.15$	$\Delta = 0.17$	$\Delta = 0.19$
% เหตุการณ์			
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

หมายเหตุ: ขอบเขตความผิดพลาดเป็น anti-log ของค่าครึ่งหนึ่งของ 95% ของช่วงเชื่อมั่นที่คาดไว้ใน log-hazard ratio ข้อสันนิษฐาน: ตามแบบจำลอง Cox ที่มีตัวแปรตัวเดียว ร่วมกับตัวบ่งชี้ผลการรักษาไบนารี และช่วงเชื่อมั่น 95% แบบ Wald

รายละเอียดในแง่มุมอื่นๆ ของการพิจารณาด้านสถิติ รวมถึงแผนฉุกเฉินในกรณีที่เกิดจุดยุติปฐมภูมิไม่เพียงพอ การวิเคราะห์ QOL และการวิเคราะห์เศรษฐศาสตร์สุขภาพระบุอยู่ใน [หัวข้อที่ 11.2](#)

18.5 แผนติดตามความปลอดภัย

18.5.1 คณะกรรมการตรวจสอบข้อมูลและความปลอดภัย

ตามที่รายงานใน [หัวข้อที่ 13](#) คณะกรรมการตรวจสอบข้อมูลและความปลอดภัย (DSMB) จะได้รับการแต่งตั้งโดย NHLBI เพื่อติดตามความปลอดภัยของผู้ป่วยและเพื่อตรวจสอบการดำเนินงานของการศึกษาวิจัย DSMB สำหรับการศึกษาวิจัยหลักซึ่งมีการเพิ่มแพทย์ผู้เชี่ยวชาญโรคไตรวมอยู่ในรายชื่อคณะทำงานด้วยจะทำหน้าที่เป็น DSMB สำหรับการศึกษาแยกย่อย CKD NHLBI จะจัดทำคู่มือ DSMB ซึ่งได้วางแนวทางการดำเนินงานสำหรับคณะกรรมการและขั้นตอนการประเมินผลระหว่างการศึกษาวิจัย ซึ่งได้รับความเห็นชอบจาก DSMB หลังการประชุมแต่ละครั้ง DSMB จะให้คำแนะนำแก่ทาง NHLBI และหัวหน้าโครงการวิจัย

เกี่ยวกับการดำเนินการศึกษาต่อไป รายงานของ DSMB จะเป็นกลไกหลักในการรายงานความปลอดภัยไปยัง NIH และ IRB

18.5.2 ความเสี่ยงและประโยชน์

ขั้นตอนและการตรวจทั้งหมดที่ดำเนินการในการศึกษานี้เป็นสิ่งที่ทำเป็นประจำในทางเวชปฏิบัติและมีข้อมูลความปลอดภัยที่ชัดเจน รายละเอียดของความเสี่ยงและประโยชน์อยู่ใน [หัวข้อที่ 13.2](#) ความเสี่ยงและประโยชน์ที่เกี่ยวข้องกับการศึกษาวิจัย CKD ระบุอยู่ด้านล่าง

ความเสี่ยง

ความเสี่ยงของ Cath/PCI/CABG หักการแต่ละอย่างนี้เป็นเหตุการณ์ทั่วไปในเวชปฏิบัติสำหรับผู้ป่วยที่มีคุณสมบัติครบสำหรับการศึกษา CKD ความเสี่ยงหลักของเหตุการณ์เหล่านี้ได้แก่ การเสียชีวิต การเกิดกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด และโรคหลอดเลือดสมอง ความเสี่ยงอื่นๆ ของการตรวจสวนหัวใจและ PCI ได้แก่ การแพ้สารทึบรังสีอย่างรุนแรง เช่น เกิดปฏิกิริยาแพ้แบบรุนแรง (anaphylaxis) การทำ CABG จุกเงิน การตกเลือด มีความจำเป็นต้องให้เลือด การบาดเจ็บของไตเฉียบพลันเนื่องจากสารทึบรังสี (contrast-induced AKI) AKI ที่จำเป็นต้องได้รับการฟอกเลือด และภาวะแทรกซ้อนในตำแหน่งที่เปิดเข้าสู่หลอดเลือด ได้แก่ การเกิดเส้นเลือดโป่งพองเทียม (pseudoaneurysm) การเกิด AV fistula การมีเลือดออกในช่องท้องด้านหลัง (retroperitoneal bleed) หรือการติดเชื้อ ความเสี่ยงอื่นๆ ของ CABG ได้แก่ การถูกส่งตัวกลับมาที่ห้องผ่าตัดเนื่องจากมีเลือดออก มีความจำเป็นต้องให้เลือด การติดเชื้อ การใส่ท่อช่วยหายใจเป็นระยะเวลานาน ภาวะเมดิแอสติไนต์อักเสบ (mediastinitis), AKI, AKI ที่จำเป็นต้องฟอกเลือด และภาวะหัวใจห้องบนสั่นพริ้ว (atrial fibrillation) แนวโน้มของความเสี่ยงจากกระบวนการเหล่านี้แปรผันไปตามประวัติความเสี่ยงของผู้ป่วยแต่ละราย และโดยทั่วไปมีความเสี่ยงในกลุ่มผู้ป่วย CKD จะสูงกว่าผู้ป่วยที่ไม่มี CKD

มาตรการลดความเสี่ยง

ทั้งนี้ จะพยายามลดความเสี่ยงของการตรวจสวนหัวใจและการเปิดหลอดเลือดที่อุดตันให้เหลือน้อยที่สุดโดยการเลือกแพทย์ผู้ทำเหตุการณ์ที่มีประสบการณ์และมีคุณสมบัติครบถ้วนตามเกณฑ์การศึกษา กลยุทธ์ในการลดปริมาณสารทึบรังสีที่ใช้และลดความเสี่ยงในการเกิด AKI จากสารทึบรังสีระบุอยู่ใน MOO ความเสี่ยงเหล่านี้เป็นสิ่งที่ยอมรับได้เนื่องจากความเป็นไปได้ที่จะได้รับประโยชน์ (การลดลงในระยะยาวของเหตุการณ์ซึ่งเป็นผลมาจากการเปิดหลอดเลือดที่อุดตันตามที่ได้อธิบายไว้ในส่วนข้อมูลพื้นฐาน) นอกจากนี้ แพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้านโรคไตจะมีบทบาทในการดูแลผู้ป่วย

ขั้นตอนต่างๆ ในการศึกษาได้รับการออกแบบขึ้นเพื่อจัดการและลดความเสี่ยงให้เหลือน้อยที่สุดโดยการคัดเลือกผู้ป่วยที่จะเข้าร่วมการศึกษานี้รอบรอบๆ ผู้ป่วยจะได้รับการติดตามอย่างใกล้ชิดตลอดการศึกษาวิจัยตามเวลาที่กำหนดไว้เพื่อตรวจเช็คสุขภาพ นอกจากนี้ DSMB อีกระยะจะติดตามความปลอดภัยของผู้ป่วยตลอดทั้งการศึกษา ([ดูหัวข้อที่ 13.1](#))

ประโยชน์

มีความเป็นไปได้ที่การศึกษา ISCHEMIA จะให้ข้อมูลที่เป็นหลักฐานเชิงประจักษ์ที่จะมาสนับสนุนวิธีการรักษาผู้ป่วย CKD และ SIHD ทางผู้วิจัยหวังว่าความรู้ที่ได้จากการศึกษานี้จะเป็นประโยชน์ต่อผู้ป่วยอื่นๆ ที่เป็นโรคเดียวกันนี้ในอนาคต

18.5.3 การรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์โดยผู้วิจัย

ข้อมูลที่ใช้ในการติดตามความปลอดภัยของผู้ป่วยจะได้รับการบันทึกไว้ในฐานข้อมูล EDC โดยถือเป็นส่วนหนึ่งของข้อมูลการศึกษาที่จำเป็น ไม่มีข้อกำหนดเฉพาะเจาะจงสำหรับการรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ในการศึกษานี้ ผู้วิจัยประจำศูนย์วิจัยควรปฏิบัติตามหลักเวชปฏิบัติปกติของสถาบันสำหรับการรายงานเหตุการณ์ที่ร้ายแรงที่ไม่คาดคิดซึ่งเกี่ยวข้องกับยาและเครื่องมือที่ใช้ในการรักษามาตรฐานต่อหน่วยงานที่กำลังดูแล

18.5.4 เหตุการณ์ที่ต้องติดตาม

การติดตามความปลอดภัยสำหรับการศึกษาแยกย่อย CKD จะเหมือนกับการติดตามความปลอดภัยในการศึกษา ISCHEMIA และจะเกี่ยวข้องกับการประมาณอัตราการเกิดเหตุการณ์สำหรับเหตุการณ์ทางคลินิกต่อไปนี้

1. ภาวะแทรกซ้อนที่เกิดจากการตรวจระบบหัวใจหลอดเลือด (เช่น การตรวจหลอดเลือดหัวใจด้วยเครื่องเอกซเรย์คอมพิวเตอร์) และขั้นตอนที่ใช้ในการรักษา (เช่น PCI, CABG)
2. เหตุการณ์ที่เกิดขึ้นในช่วงเวลาระหว่างการแสดงความยินยอมเข้าร่วมการศึกษาและการสุ่ม
3. จุดยุติการศึกษา

รายละเอียดของเหตุการณ์ที่เฝ้าติดตามระบุอยู่ใน [หัวข้อ 13.5](#) เหตุการณ์ที่จะติดตามซึ่งเป็นสิ่งที่สนใจเป็นพิเศษสำหรับการศึกษาแยกย่อย CKD ได้อธิบายไว้ด้านล่าง

ภาวะแทรกซ้อนของกระบวนการที่ใช้ในการรักษาโรกระบบหัวใจหลอดเลือด

ขั้นตอนการรักษาทั้งหมดที่ใช้ในการศึกษานี้ได้ผ่านการประเมินอย่างละเอียด มีข้อมูลความปลอดภัยที่ทราบความเสี่ยงและประโยชน์ชัดเจน และเป็นสิ่งที่ทำเป็นประจำในทางเวชปฏิบัติ เหตุการณ์ที่ระบุไว้ด้านล่างนี้ที่เกิดขึ้นภายใน 72 ชั่วโมงหลังขั้นตอนดังกล่าวจะถือว่าเป็นภาวะแทรกซ้อนจากขั้นตอนต่างๆ ในการศึกษา นอกจากการเสียชีวิตและ MI แล้ว เหตุการณ์ที่เกี่ยวข้องกับความปลอดภัยที่เกี่ยวข้องกับการทดสอบและขั้นตอนบางอย่างจะถูกบันทึกไว้ใน EDC ได้แก่

การตรวจสวนหัวใจและ PCI

1. การแพ้สารทึบรังสีที่รุนแรง เช่น เกิดปฏิกิริยาแพ้แบบรุนแรง (anaphylaxis)
2. โรคหลอดเลือดสมองที่เกิดระหว่างขั้นตอนการรักษา
3. การทำ CABG ฉุกเฉิน
4. AKI
5. AKI ที่จำเป็นต้องได้รับการฟอกเลือด
6. ผลข้างเคียงที่จุดที่เปิดเส้นเลือด ได้แก่ การเกิดหลอดเลือดโป่งพองเทียม (pseudoaneurysm) การเกิด AV fistula การมีเลือดออกในช่องท้องด้านหลัง (retroperitoneal bleed) หรือการติดเชื้อ

CABG:

1. การถูกส่งตัวกลับมาที่ห้องผ่าตัดเนื่องจากมีเลือดออก
2. การใส่ท่อช่วยหายใจเป็นระยะเวลานาน
3. ภาวะเมดิแอสติไนต์อักเสบ (mediastinitis)
4. โรคหัวใจห้องบนสั่นพริ้ว (atrial fibrillation)
5. AKI ที่จำเป็นต้องได้รับการฟอกเลือด

นอกจากนี้ อุบัติการณ์ของการตีบของ LM ที่สำคัญ ($\geq 50\%$) ที่พบในการตรวจสอบหัวใจจะได้รับการติดตาม และรายงานไปยัง DSMB

- 18.6 การวินิจฉัยเหตุการณ์ทางคลินิก ([ดูหัวข้อที่ 10](#))
- 18.7 การจัดการข้อมูลและการเก็บบันทึก ([ดูหัวข้อที่ 12](#))
- 18.8 ข้อพิจารณาด้านจริยธรรม ([ดูหัวข้อที่ 14](#))
- 18.9 องค์การในการศึกษา ([ดูหัวข้อที่ 15](#))
- 18.10 การเข้าถึงและการใช้ข้อมูลร่วมกัน ([ดูหัวข้อที่ 16](#))
- 18.11 นโยบายการตีพิมพ์เผยแพร่ผลงานวิจัย ([ดูหัวข้อที่ 17](#))

19. รายการบรรณานุกรม

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

18. Brown BG, Zhao XQ, Chait A, Fisher LD, Cheung MC, Morse JS, et al. Simvastatin and niacin, antioxidant vitamins, or the combination for the prevention of coronary disease. *The New England journal of medicine*. 2001; **345**(22): 1583-92.
19. Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *The New England journal of medicine*. 2003; **348**(5): 383-93.
20. Haskell WL, Alderman EL, Fair JM, Maron DJ, Mackey SF, Superko HR, et al. Effects of intensive multiple risk factor reduction on coronary atherosclerosis and clinical cardiac events in men and women with coronary artery disease. The Stanford Coronary Risk Intervention Project (SCRIP). *Circulation*. 1994; **89**(3): 975-90.
21. Velazquez EJ, Lee KL, Deja MA, Jain A, Sopko G, Marchenko A, et al. Coronary-artery bypass surgery in patients with left ventricular dysfunction. *The New England journal of medicine*. 2011; **364**(17): 1607-16.
22. Bonow RO, Maurer G, Lee KL, Holly TA, Binkley PF, Desvigne-Nickens P, et al. Myocardial viability and survival in ischemic left ventricular dysfunction. *The New England journal of medicine*. 2011; **364**(17): 1617-25.
23. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, Hartigan PM, Maron DJ, Kostuk WJ, et al. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *The New England journal of medicine*. 2007; **356**(15): 1503-16.
24. Frye RL, August P, Brooks MM, Hardison RM, Kelsey SF, MacGregor JM, et al. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *The New England journal of medicine*. 2009; **360**(24): 2503-15.
25. Lucas FL, Siewers AE, Malenka DJ, Wennberg DE. Diagnostic-therapeutic cascade revisited: coronary angiography, coronary artery bypass graft surgery, and percutaneous coronary intervention in the modern era. *Circulation*. 2008; **118**(25): 2797-802.
26. Topol EJ, Nissen SE. Our preoccupation with coronary luminology. The dissociation between clinical and angiographic findings in ischemic heart disease. *Circulation*. 1995; **92**(8): 2333-42.
27. Holmboe ES, Fiellin DA, Cusanelli E, Remetz M, Krumholz HM. Perceptions of benefit and risk of patients undergoing first-time elective percutaneous coronary revascularization. *J Gen Intern Med*. 2000; **15**(9): 632-7.
28. Lin GA, Dudley RA, Redberg RF. Cardiologists' use of percutaneous coronary interventions for stable coronary artery disease. *Arch Intern Med*. 2007; **167**(15): 1604-9.
29. De Bruyne B, Pijls NH, Kalesan B, Barbato E, Tonino PA, Piroth Z, et al. Fractional flow reserve-guided PCI versus medical therapy in stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2012; **367**(11): 991-1001.
30. Marwick TH, Shaw LJ, Lauer MS, Kesler K, Hachamovitch R, Heller GV, et al. The noninvasive prediction of cardiac mortality in men and women with known or suspected coronary artery disease. Economics of Noninvasive Diagnosis (END) Study Group. *Am J Med*. 1999; **106**(2): 172-8.
31. Virmani R, Burke AP, Farb A, Kolodgie FD. Pathology of the vulnerable plaque. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006; **47**(8 Suppl): C13-8.
32. Shah PK. Mechanisms of plaque vulnerability and rupture. *Journal of the American College of Cardiology*. 2003; **41**(4 Suppl S): 15S-22S.
33. Fuster V, Badimon J, Chesebro JH, Fallon JT. Plaque rupture, thrombosis, and therapeutic implications. *Haemostasis*. 1996; **26 Suppl 4**: 269-84.
34. Shin J, Edelberg JE, Hong MK. Vulnerable atherosclerotic plaque: clinical implications. *Current vascular pharmacology*. 2003; **1**(2): 183-204.

35. Alderman EL, Corley SD, Fisher LD, Chaitman BR, Faxon DP, Foster ED, et al. Five-year angiographic follow-up of factors associated with progression of coronary artery disease in the Coronary Artery Surgery Study (CASS). CASS Participating Investigators and Staff. Journal of the American College of Cardiology. 1993; **22**(4): 1141-54.
36. Shaw LJ, Weintraub WS, Maron DJ, Hartigan PM, Hachamovitch R, Min JK, et al. Baseline stress myocardial perfusion imaging results and outcomes in patients with stable ischemic heart disease randomized to optimal medical therapy with or without percutaneous coronary intervention. Am Heart J. 2012; **164**(2): 243-50.
37. Panza JA, Holly TA, Asch FM, She L, Pellikka PA, Velazquez EJ, et al. Inducible myocardial ischemia and outcomes in patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction. J Am Coll Cardiol. 2013; **61**(18): 1860-70.
38. Aldweib N, Negishi K, Hachamovitch R, Jaber WA, Seicean S, Marwick TH. Impact of repeat myocardial revascularization on outcome in patients with silent ischemia after previous revascularization. J Am Coll Cardiol. 2013; **61**(15): 1616-23.
39. Hachamovitch R, Kang X, Amanullah AM, Abidov A, Hayes SW, Friedman JD, et al. Prognostic implications of myocardial perfusion single-photon emission computed tomography in the elderly. Circulation. 2009; **120**(22): 2197-206.
40. Hachamovitch R, Hayes SW, Friedman JD, Cohen I, Berman DS. Comparison of the short-term survival benefit associated with revascularization compared with medical therapy in patients with no prior coronary artery disease undergoing stress myocardial perfusion single photon emission computed tomography. Circulation. 2003; **107**(23): 2900-7.
41. Hachamovitch R, Rozanski A, Hayes SW, Thomson LE, Germano G, Friedman JD, et al. Predicting therapeutic benefit from myocardial revascularization procedures: are measurements of both resting left ventricular ejection fraction and stress-induced myocardial ischemia necessary? J Nucl Cardiol. 2006; **13**(6): 768-78.
42. Shaw LJ, Berman DS, Maron DJ, Mancini GB, Hayes SW, Hartigan PM, et al. Optimal medical therapy with or without percutaneous coronary intervention to reduce ischemic burden: results from the Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation (COURAGE) trial nuclear substudy. Circulation. 2008; **117**(10): 1283-91.
43. Nallamothu N, Pancholy SB, Lee KR, Heo J, Iskandrian AS. Impact on exercise single-photon emission computed tomographic thallium imaging on patient management and outcome. J Nucl Cardiol. 1995; **2**(4): 334-8.
44. Bateman TM, O'Keefe JH, Jr., Dong VM, Barnhart C, Ligon RW. Coronary angiographic rates after stress single-photon emission computed tomographic scintigraphy. J Nucl Cardiol. 1995; **2**(3): 217-23.
45. Shaw LJ, Hachamovitch R, Berman DS, Marwick TH, Lauer MS, Heller GV, et al. The economic consequences of available diagnostic and prognostic strategies for the evaluation of stable angina patients: an observational assessment of the value of precatheterization ischemia. Economics of Noninvasive Diagnosis (END) Multicenter Study Group. Journal of the American College of Cardiology. 1999; **33**(3): 661-9.
46. Hachamovitch R, Johnson J, Hlatky MA, Branscomb E, Ridner ML, Beanlands RS, et al. Short-term Referral Rates to Catheterization After Noninvasive Cardiac Imaging: Results From the Study of Myocardial Perfusion and Coronary Anatomy Imaging Roles in CAD (SPARC) Trial 90 Day Follow-up. Circulation. 2009; **120**: S486.
47. Berman DS, Kang X, Hayes SW, Friedman JD, Cohen I, Abidov A, et al. Adenosine myocardial perfusion single-photon emission computed tomography in women compared with men. Impact of diabetes mellitus on incremental prognostic value and effect on patient management. Journal of the American College of Cardiology. 2003; **41**(7): 1125-33.

48. Hachamovitch R, Hayes SW, Friedman JD, Cohen I, Berman DS. Stress myocardial perfusion single-photon emission computed tomography is clinically effective and cost effective in risk stratification of patients with a high likelihood of coronary artery disease (CAD) but no known CAD. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004; **43**(2): 200-8.
49. Hachamovitch R, Hayes SW, Friedman JD, Cohen I, Kang X, Germano G, et al. Is there a referral bias against catheterization of patients with reduced left ventricular ejection fraction? Influence of ejection fraction and inducible ischemia on post-single-photon emission computed tomography management of patients without a history of coronary artery disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2003; **42**(7): 1286-94.
50. Shaw LJ, Hachamovitch R, Heller GV, Marwick TH, Travin MI, Iskandrian AE, et al. Noninvasive strategies for the estimation of cardiac risk in stable chest pain patients. The Economics of Noninvasive Diagnosis (END) Study Group. *The American journal of cardiology*. 2000; **86**(1): 1-7.
51. Thomas GS, Miyamoto MI, Morello AP, 3rd, Majmundar H, Thomas JJ, Sampson CH, et al. Technetium 99m sestamibi myocardial perfusion imaging predicts clinical outcome in the community outpatient setting. The Nuclear Utility in the Community (NUC) Study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004; **43**(2): 213-23.
52. LaBounty T, Earls J, Leipsic J, Heilbron B, Mancini G, Lin F, et al. Effect of a standardized quality-improvement protocol on radiation dose in coronary computed tomographic angiography. *The American journal of cardiology*. 2010 (**in press**).
53. Leipsic J, Labounty TM, Heilbron B, Min JK, Mancini GB, Lin FY, et al. Adaptive statistical iterative reconstruction: assessment of image noise and image quality in coronary CT angiography. *AJR Am J Roentgenol*. 2010; **195**(3): 649-54.
54. LaBounty TM, Leipsic J, Min JK, Heilbron B, Mancini GB, Lin FY, et al. Effect of padding duration on radiation dose and image interpretation in prospectively ECG-triggered coronary CT angiography. *AJR Am J Roentgenol*. 2010; **194**(4): 933-7.
55. LaBounty TM, Leipsic J, Mancini GB, Heilbron B, Patel S, Kazerooni EA, et al. Effect of a standardized radiation dose reduction protocol on diagnostic accuracy of coronary computed tomographic angiography. *The American journal of cardiology*. 2010; **106**(2): 287-92.
56. Leipsic J, Labounty TM, Heilbron B, Min JK, Mancini GB, Lin FY, et al. Estimated radiation dose reduction using adaptive statistical iterative reconstruction in coronary CT angiography: the ERASIR study. *AJR Am J Roentgenol*. 2010; **195**(3): 655-60.
57. Trivedi RB, Ayotte BJ, Thorpe CT, Edelman D, Bosworth HB. Is there a nonadherent subtype of hypertensive patient? A latent class analysis approach. *Patient Prefer Adherence*. 2010; **4**: 255-62.
58. Bosworth HB, Olsen MK, Grubber JM, Neary AM, Orr MM, Powers BJ, et al. Two self-management interventions to improve hypertension control: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2009; **151**(10): 687-95.
59. Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care*. 1986; **24**(1): 67-74.
60. Lowry KP, Dudley TK, Oddone EZ, Bosworth HB. Intentional and unintentional nonadherence to antihypertensive medication. *The Annals of pharmacotherapy*. 2005; **39**(7-8): 1198-203.
61. Thygesen K, Alpert JS, White HD, Jaffe AS, Apple FS, Galvani M, et al. Universal definition of myocardial infarction. *Circulation*. 2007; **116**(22): 2634-53.
62. Wittes J. On changing a long-term clinical trial midstream. *Statistics in medicine*. 2002; **21**(19): 2789-95.

63. S. E. When and how can endpoints be changed after initiation of a randomized clinical trial? PLoS Clin Trials. 2007; **2**: e18.
64. Lan KKG DD. Discrete sequential boundaries for clinical trials. Biometrika. 1983; **70**: 659-63.
65. O'Brien PC, Fleming TR. A multiple testing procedure for clinical trials. Biometrics. 1979; **35**(3): 549-56.
66. Kalbfleisch JD PR. The statistical analysis of failure time data. 2002; **2nd Edition**(Hoboken, N.J): J. Wiley.
67. Shlipak MG, Heidenreich PA, Noguchi H, Chertow GM, Browner WS, McClellan MB. Association of renal insufficiency with treatment and outcomes after myocardial infarction in elderly patients. Annals of internal medicine. 2002; **137**(7): 555-62.
68. Tonelli M, Wiebe N, Culleton B, House A, Rabbat C, Fok M, et al. Chronic kidney disease and mortality risk: a systematic review. J Am Soc Nephrol. 2006; **17**(7): 2034-47.
69. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. N Engl J Med. 2004; **351**(13): 1296-305.
70. Hachamovitch R, Berman DS, Kiat H, Cohen I, Cabico JA, Friedman J, et al. Exercise myocardial perfusion SPECT in patients without known coronary artery disease: incremental prognostic value and use in risk stratification. Circulation. 1996; **93**(5): 905-14.
71. Al-Mallah MH, Hachamovitch R, Dorbala S, Di Carli MF. Incremental prognostic value of myocardial perfusion imaging in patients referred to stress single-photon emission computed tomography with renal dysfunction. Circ Cardiovasc Imaging. 2009; **2**(6): 429-36.
72. Karagiannis SE, Feringa HH, Elhendy A, van Domburg R, Chonchol M, Vidakovic R, et al. Prognostic significance of renal function in patients undergoing dobutamine stress echocardiography. Nephrol Dial Transplant. 2008; **23**(2): 601-7.
73. Bergeron S, Hillis GS, Haugen EN, Oh JK, Bailey KR, Pellikka PA. Prognostic value of dobutamine stress echocardiography in patients with chronic kidney disease. Am Heart J. 2007; **153**(3): 385-91.
74. Hakeem A, Bhatti S, Dillie KS, Cook JR, Samad Z, Roth-Cline MD, et al. Predictive value of myocardial perfusion single-photon emission computed tomography and the impact of renal function on cardiac death. Circulation. 2008; **118**(24): 2540-9.
75. Bangalore S, Kamalakkannan G, Aziz E, Khan R, Gopinath D, Weinberg C, et al. Prognostic impact of renal function in patients undergoing stress echocardiography (Abstr). J Am Soc Echocardiogr. 2006; **19**(5): 647.
76. U.S. Renal Data System. USRDS 2011 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States. Bethesda, MD; 2011.
77. US Renal Data System. USRDS 2002 Annual Data Report: Atlas of End-Stage Renal Disease in the United States 2002. Bethesda, MD: National Institute of Health, National Institutes of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases.
78. Charytan D, Kuntz RE. The exclusion of patients with chronic kidney disease from clinical trials in coronary artery disease. Kidney Int. 2006; **70**(11): 2021-30.
79. Sedlis SP, Jurkowitz CT, Hartigan PM, Goldfarb DS, Lorin JD, Dada M, et al. Optimal medical therapy with or without percutaneous coronary intervention for patients with stable coronary artery disease and chronic kidney disease. The American journal of cardiology. 2009; **104**(12): 1647-53.
80. McCullough PA. Contrast-induced acute kidney injury. J Am Coll Cardiol. 2008; **51**(15): 1419-28.
81. Mehran R, Aymong ED, Nikolsky E, Lasic Z, Iakovou I, Fahy M, et al. A simple risk score for prediction of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention:

development and initial validation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004; **44**(7): 1393-9.

82. Josephson SA, Dillon WP, Smith WS. Incidence of contrast nephropathy from cerebral CT angiography and CT perfusion imaging. *Neurology* 2005; **64**(10): 1805-6.

83. Chertow GM, Normand SL, McNeil BJ. "Renalism": inappropriately low rates of coronary angiography in elderly individuals with renal insufficiency. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 2004; **15**(9): 2462-8.

84. James MT, Ghali WA, Knudtson ML, et al. Associations between acute kidney injury and cardiovascular and renal outcomes after coronary angiography. *Circulation* 2011; **123**(4): 409-16.

85. Rudnick MR, Goldfarb S, Wexler L, et al. Nephrotoxicity of ionic and nonionic contrast media in 1196 patients: a randomized trial. The Iohexol Cooperative Study. *Kidney international* 1995; **47**(1): 254-61.

86. Keeley EC, Kadakia R, Soman S, Borzak S, McCullough PA. Analysis of long-term survival after revascularization in patients with chronic kidney disease presenting with acute coronary syndromes. *Am J Cardiol*. 2003; **92**(5): 509-14.

87. Hemmelgarn BR, Southern D, Culleton BF, Mitchell LB, Knudtson ML, Ghali WA. Survival after coronary revascularization among patients with kidney disease. *Circulation*. 2004; **110**(14): 1890-5.

88. Reddan DN, Szczech LA, Tuttle RH, Shaw LK, Jones RH, Schwab SJ, et al. Chronic kidney disease, mortality, and treatment strategies among patients with clinically significant coronary artery disease. *J Am Soc Nephrol*. 2003; **14**(9): 2373-80.

89. Hannan EL, Samadashvili Z, Cozzens K, Walford G, Jacobs AK, Holmes DR, Jr., et al. Comparative outcomes for patients who do and do not undergo percutaneous coronary intervention for stable coronary artery disease in New York. *Circulation*. 2012; **125**(15): 1870-9.

90. Szummer K, Lundman P, Jacobson SH, Schon S, Lindback J, Stenestrand U, et al. Influence of renal function on the effects of early revascularization in non-ST-elevation myocardial infarction: data from the Swedish Web-System for Enhancement and Development of Evidence-Based Care in Heart Disease Evaluated According to Recommended Therapies (SWEDEHEART). *Circulation*. 2009; **120**(10): 851-8.

20. ภาคผนวก A

คุณสมบัติของผู้มีสิทธิได้รับการทดสอบภาวะหัวใจขาดเลือด

เกณฑ์ที่จำเพาะเจาะจงของวิธีทดสอบแต่ละวิธีได้รับการพัฒนาและปรับปรุงโดยใช้ข้อมูลที่บ่งชี้ความเสี่ยงของเหตุการณ์ที่เกี่ยวข้องกับหัวใจและหลอดเลือด และจากการที่ inducible ischemia ตรงกับเป้าหมายของการศึกษาวิจัยนี้ เกณฑ์ได้รับการปรับให้เข้ากันได้กับทุกวิธีทดสอบเพื่อที่จะให้เกิดความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตด้วยโรคหัวใจและหลอดเลือดหรือ MI ที่ไม่แตกต่างกันไม่ว่าจะใช้วิธีการทดสอบสมรรถภาพหัวใจขณะออกกำลังกาย (stress test) ชนิดใดก็ตาม¹

ตาราง: เกณฑ์ของภาวะหัวใจขาดเลือดระดับปานกลางเป็นอย่างน้อยที่วัดโดยการทดสอบสมรรถภาพหัวใจขณะออกกำลังกาย (Stress Test)²

วิธีทดสอบ	เกณฑ์การวินิจฉัย
การสแกนการไหลเวียนเลือดในกล้ามเนื้อหัวใจโดยใช้ SPECT หรือ PET ³	กล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด $\geq 10\%$
Echo ³	$\geq 3/16$ ส่วนร่วมกับมีภาวะ hypokinesis อย่างรุนแรงหรือภาวะ akinesis เมื่อเหนี่ยวนำด้วยการออกกำลังกาย
CMR ³	การไหลเวียนเลือดในกล้ามเนื้อหัวใจ: กล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด $\geq 12\%$ และ/หรือ การเคลื่อนที่ของผนังหัวใจ: $\geq 3/16$ ส่วนร่วมกับมีภาวะ hypokinesis อย่างรุนแรงหรือภาวะ akinesis เมื่อเหนี่ยวนำด้วยการออกกำลังกาย
การทดสอบขณะออกกำลังกายโดยไม่ถ่ายภาพ (ต้องผ่านเกณฑ์ข้อ 1-4)	- ประวัติทางคลินิกของอาการปวดเค้นหัวใจแบบทั่วไปหรืออาการปวดเค้นหัวใจแบบทั่วไประหว่างการทดสอบขณะออกกำลังกาย - การไม่มี depression ของช่วง ST ขณะพัก ≥ 1.0 มม. หรือปัจจัยร่วมอื่นๆ ที่ทำให้ไม่สามารถแปลผล ECG ขณะออกกำลังกายได้ (LBBB การมี LVH ร่วมกับ repolarization เครื่องกระตุ้นไฟฟ้าหัวใจ เป็นต้น) - เมื่อเทียบกับ tracing ที่จุดเริ่มต้น มี depression ของช่วง ST ในแนวระนาบหรือการลดลงของความชัน ≥ 1.5 มม. ใน 2 ลีด หรือ ≥ 2.0 มม. ในลีดใดๆ เพิ่มเติมหลังจากเหนี่ยวนำด้วยการออกกำลังกาย; การเกิด elevation ของช่วง ST ≥ 1 มม. ในบริเวณที่ไม่ขาดเลือด ทั้ง J-point และช่วง ST ที่ 80 มิลลิวินาทีจะต้องเป็นไปตามเกณฑ์ เมื่อค่า HR > 130/นาที อาจจะใช้ค่าของช่วง ST ที่ 60 มิลลิวินาที ถ้าไม่สามารถวัดค่าของช่วงที่ 80 มิลลิวินาที - มีคุณสมบัติตรงกับข้อใดข้อหนึ่งต่อไปนี้ - ค่า workload สูงสุดต้องไม่เกินค่าที่ใช้ในการดำเนินการระยะที่ 2 ของโครงร่างการวิจัย Bruce มาตรฐาน หรือ ≤ 7 METS ถ้าไม่ได้ใช้โครงร่างการวิจัย Bruce หรือ - เข้าเกณฑ์ของช่วง ST ที่ $< 75\%$ ของค่ามากที่สุดของ HR ที่ทำนายได้

SPECT = single photon emission computed tomography, PET = positron emission tomography; Echo = การตรวจหัวใจด้วยคลื่นเสียงความถี่สูง (echocardiography); CMR = การตรวจหัวใจด้วยภาพคลื่นสะท้อนในสนามแม่เหล็ก (cardiac magnetic resonance)

¹ Shaw L, Berman D, Stone G, Picard M, Friedrich M, Kwong R, et al. คำจำกัดความเปรียบเทียบของภาวะหัวใจขาดเลือดระดับปานกลางถึงรุนแรงในการถ่ายภาพรังสีเพื่อทดสอบสมรรถภาพของหัวใจขณะออกกำลังกาย (nuclear stress test) การตรวจหัวใจด้วยคลื่นเสียงความถี่สูง และการถ่ายภาพด้วยคลื่นสะท้อนในสนามแม่เหล็ก JACC Cardiovasc Imaging (กำลังตีพิมพ์)

² อาจต้องผ่านเกณฑ์เพิ่มเติมเพื่อยืนยันโรคหลอดเลือดหัวใจตีตันที่มีการอุดตันของหลอดเลือด (obstructive coronary artery disease) ซึ่งขึ้นอยู่กับค่า eGFR และประเภทของการทดสอบภาวะหัวใจขาดเลือด ดูหัวข้อที่ 5.5

³ สิ่งที่ค้นพบในการศึกษาวิจัยย่อยอาจถูกนำมารวมไว้ในการพิจารณาระดับความรุนแรงของภาวะหัวใจขาดเลือดโดยการถ่ายภาพของห้องปฏิบัติการกลาง (ดู MOO)

หมายเหตุของเกณฑ์การคัดออก: ผู้ป่วยที่แพทย์เจ้าของไข้เห็นว่ามีโอกาสสูงที่จะเกิดการตีบของหลอดเลือดหลักด้านซ้ายที่ไม่ได้รับการป้องกันจะถูกคัดออก (ดูหัวข้อที่ 4.3.1)

21. ภาคผนวก B การศึกษาแยกย่อย CIAO-ISCHEMIA

21.1 ข้อมูลพื้นฐาน

ความสัมพันธ์ระหว่างภาวะหัวใจขาดเลือด อาการ และโรคหลอดเลือดแดงแข็งในผู้ป่วยที่ไม่พบ CAD ชนิดที่มีการอุดตันของหลอดเลือดในการตรวจเอกซเรย์หลอดเลือดหัวใจยังไม่สามารถอธิบายได้ ปัจจุบัน ยังไม่ทราบว่าอาการเจ็บหน้าอกต่อเนื่องบ่งบอกว่ามีภาวะหัวใจขาดเลือดเกิดขึ้นอย่างต่อเนื่องหรือไม่ หรือยังไม่ทราบว่ากลุ่มย่อยของผู้ป่วยซึ่งมีอาการเจ็บหน้าอกต่อเนื่อง มีภาวะหัวใจขาดเลือดจากการตรวจเอกซเรย์หลอดเลือดหัวใจ และมีโรคหลอดเลือดแดงแข็งที่รุนแรงกว่านี้มีปริมาณทับซ้อนกันมากแค่ไหน

อาการปวดเค้นหัวใจและภาวะหัวใจขาดเลือดอาจจะไม่สัมพันธ์กัน ความถี่และระยะเวลาการเกิดอาการปวดเค้นหัวใจเหมือนกันในผู้ป่วยที่มีหรือไม่มีภาวะหัวใจขาดเลือดในการทดสอบด้วยวิธีแบบไม่รุกราน¹ มีการศึกษาวิจัยขนาดเล็กหลายการศึกษาแสดงให้เห็นว่าอาการปวดเค้นหัวใจดีขึ้นไม่สัมพันธ์กับสิ่งที่พบจากการวัดภาวะหัวใจขาดเลือด ถึงแม้ว่าการศึกษาเหล่านี้มีอำนาจในการทดสอบที่ไม่เพียงพอสำหรับการเปรียบเทียบนี้^{2,3} การรักษาผู้ป่วยที่มีอาการและ/หรือภาวะหัวใจขาดเลือดที่ไม่มี CAD ชนิดที่มีการอุดตันของหลอดเลือดเป็นสิ่งที่มีความหลากหลายมากในเวชปฏิบัติ⁴ แนวทางปฏิบัติจะมุ่งเน้นไปที่การจัดการอาการ

21.2 วัตถุประสงค์

การศึกษาวินิจฉัยแยกย่อยนี้จะศึกษาความเกี่ยวข้องระหว่างการเปลี่ยนแปลงความรุนแรงของภาวะหัวใจขาดเลือดในช่วงเวลาหนึ่งปีและการเปลี่ยนแปลงความรุนแรงของอาการปวดเค้นหัวใจในช่วงเวลาหนึ่งปีในผู้ป่วยที่ได้รับการคัดออกจากการศึกษา ISCHEMIA ที่เป็นการศึกษาหลักเนื่องจากไม่มี CAD ชนิดที่มีการอุดตันของหลอดเลือดในการตรวจ CCTA ถ้าการศึกษาพบว่าอาการปวดเค้นหัวใจและภาวะหัวใจขาดเลือดเปลี่ยนแปลงไปในทางเดียวกันตามระยะเวลาที่ผ่านมา อาการในผู้ป่วยเหล่านี้น่าจะมาจากภาวะหัวใจขาดเลือดและไม่น่าจะมาจากการเปลี่ยนแปลงความไวในการรู้สึกถึงความเจ็บปวด หรือการศึกษาอาจพบว่าทิศทางของอาการปวดเค้นหัวใจและภาวะหัวใจขาดเลือดไม่เกี่ยวข้องกัน และในกรณีนี้ การรักษาที่ตี้น่าจะมุ่งเน้นไปที่การลดการขาดเลือดของหัวใจมากกว่าบรรเทาอาการในผู้ป่วยเหล่านี้ นอกจากนี้ อาจจะสรุปได้ว่าอาการไม่ได้เกิดจากการภาวะหัวใจขาดเลือดในผู้ป่วยบางรายหรือทั้งหมด และภาวะหัวใจขาดเลือดอาจเป็นแบบไม่มีอาการหรือเป็นผลบวกลวง

21.2.1 วัตถุประสงค์จำเพาะหลัก

วัตถุประสงค์หลักของการศึกษาวินิจฉัยแยกย่อย CIAO-ISCHEMIA คือ การศึกษาความเกี่ยวข้องระหว่างการเปลี่ยนแปลงของระดับความรุนแรงของอาการปวดเค้นหัวใจและการเปลี่ยนแปลงของระดับความรุนแรงของภาวะหัวใจขาดเลือดเมื่อวัดด้วยการถ่ายภาพการเคลื่อนไหวของผนังหัวใจขณะออกกำลังกายในช่วงเวลาหนึ่งปีในผู้ป่วยหญิงและชายซึ่งมีผลตรวจเบื้องต้นด้วย CCTA พบว่ามีกล้ามเนื้อขาดเลือดที่รุนแรงปานกลางถึงรุนแรง และมี CAD ที่ไม่มีการอุดตันของหลอดเลือด ความรุนแรงของอาการปวดเค้นหัวใจจะถูกจำแนกด้วย Seattle Angina Questionnaire และความรุนแรงของภาวะหัวใจขาดเลือดจะวัดจากจำนวนช่วงที่ขาดเลือดจากภาพถ่ายการเคลื่อนไหวของผนังหัวใจขณะออกกำลังกาย จะมีการอธิบายถึงการเปลี่ยนแปลงของระดับความรุนแรงของอาการปวดเค้นหัวใจและการตรวจพบภาวะหัวใจขาดเลือดระดับปานกลางถึงรุนแรงในช่วงหนึ่งปี ความสัมพันธ์ของการเปลี่ยนแปลงของอาการปวดเค้นหัวใจตามระยะเวลาที่ผ่านมาจะได้รับการบ่งชี้ คาดว่าการคัดเลือกภาวะหัวใจขาดเลือดระดับปานกลางถึงรุนแรงที่ได้รับการยืนยันโดยห้องปฏิบัติการกลางจะลดโอกาสที่จะรวมเอาผู้ป่วยที่มีผลบวกลวงเข้ามาในการศึกษา

21.2.2 วัดผลกระทบเฉพาะอื่นๆ

- เพื่อประเมินประสิทธิภาพของยาในกลุ่มต่างๆ ที่เลือกใช้โดยแพทย์ผู้ทำการรักษาเพื่อรักษาอาการปวดแสบหัวใจ และการเปลี่ยนแปลงของภาวะหัวใจขาดเลือดในช่วงหนึ่งปีในกลุ่มผู้ป่วยนี้
- เพื่อประเมินความสัมพันธ์ระหว่างการเปลี่ยนแปลงของภาวะหัวใจขาดเลือดและการเปลี่ยนแปลงของอาการปวดแสบหัวใจในกลุ่มย่อยที่เลือกไว้ (แบ่งตามเพศ อายุ การมี/ความรุนแรงของโรคหลอดเลือดแดงแข็ง)
- เพื่อประเมินความสัมพันธ์ระหว่างความรุนแรงของโรคหลอดเลือดแดงแข็งที่ไม่มีการอุดตันของหลอดเลือดและความรุนแรงของกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดที่จุดเริ่มต้นการศึกษา (baseline)
- เพื่อประเมินความสัมพันธ์ระหว่างความรุนแรงของโรคหลอดเลือดแดงแข็งที่ไม่มีการอุดตันของหลอดเลือดและความรุนแรงของอาการปวดแสบหัวใจที่จุดเริ่มต้นการศึกษา
- เพื่อประเมินความสัมพันธ์ระหว่างความรุนแรงของภาวะหัวใจขาดเลือดและความรุนแรงของอาการปวดแสบหัวใจที่จุดเริ่มต้นการศึกษา

นอกจากนี้ จะประเมินความเกี่ยวข้องระหว่างความรุนแรงของภาวะหัวใจขาดเลือดกับเหตุการณ์เกี่ยวกับหัวใจและหลอดเลือดในช่วงหนึ่งปี (การเสียชีวิต, MI, โรคหลอดเลือดสมอง, การเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาล/ถูกส่งตัวไปที่ห้องฉุกเฉิน)

21.3 รูปแบบและขั้นตอนการศึกษา

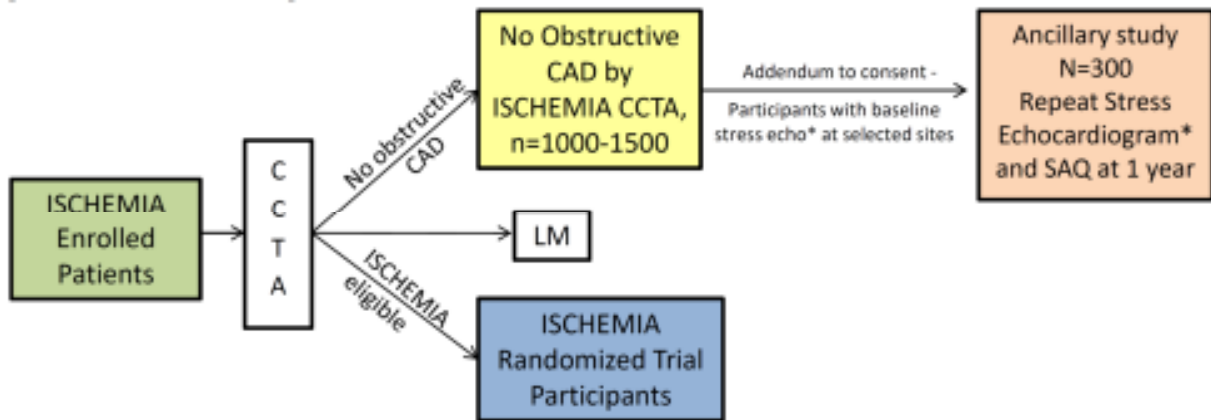
21.3.1 กลุ่มประชากรในการศึกษาและคุณสมบัติของผู้มีสิทธิเข้าร่วม

ดูเกณฑ์คัดเข้าและคัดออกของการศึกษาหลักในหัวข้อที่ 4.3 ของโครงการวิจัย ISCHEMIA ผู้ป่วยที่จะได้รับการพิจารณาให้เข้าร่วมการศึกษาแยกย่อยนี้มีคุณสมบัติตามเกณฑ์ของภาวะหัวใจขาดเลือด (stress echo*) และมีกายวิภาคของหลอดเลือดหัวใจที่เหมาะสม (CCTA) สำหรับการศึกษาหลัก ISCHEMIA และมีความสนใจที่จะเข้าร่วมการวิจัยตามที่ได้ระบุไว้ในการมอบความยินยอมเข้าร่วมการศึกษาหลัก วิธีนี้จะทำให้มีผู้เข้าสมัครร่วมการวิจัยแยกย่อยนี้มากที่สุด

เฉพาะผู้ป่วยที่เข้าร่วมหลังการตรวจหัวใจด้วยคลื่นเสียงความถี่สูงขณะออกกำลังกายในการศึกษา ISCHEMIA ณ ศูนย์วิจัยที่เข้าร่วม และผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการส่งเนื่องจากไม่พบ CAD ที่มีการอุดตันของหลอดเลือดจากการตรวจ CCTA จะได้รับการพิจารณาให้เข้าร่วมการศึกษาแยกย่อยนี้ ([ดูรูปที่ 3](#))* ผู้ป่วยที่เข้าร่วมในการศึกษาแยกย่อย CIAO-ISCHEMIA จะต้องมีอาการของภาวะหัวใจขาดเลือด (เจ็บหน้าอก หรืออาการอื่นๆ ที่เทียบเท่า)

จะมีผู้ป่วยเข้าร่วมการศึกษาทั้งหมด 300 คน

รูปที่ 3 แผนผังสำหรับผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษาแยกย่อย CIAO-ISCHEMIA



* การศึกษาอาจขยายขอบเขตออกไป เพื่อรวมการถ่ายภาพผนังหัวใจด้วย CMR ซึ่งจะขึ้นอยู่กับจำนวน ผู้สมัครเข้าร่วมการศึกษา ดูรายละเอียดใน MOO

21.3.2 ขั้นตอนการแสดงความยินยอม

ผู้ป่วยที่ไม่ผ่านการคัดกรองทางกายวิภาคในการศึกษา ISCHEMIA เนื่องจากมี CAD ที่ไม่มีการอุดตันของ หลอดเลือด จะได้รับการติดต่อเพื่อเข้าร่วมในการศึกษาแยกย่อยนี้ ผู้ป่วยเหล่านี้จะได้รับแบบฟอร์มแสดง ความยินยอมซึ่งอธิบายรายละเอียดเกี่ยวกับการศึกษาแยกย่อย CIAO-ISCHEMIA รวมทั้งทำความเข้าใจว่า การเข้าร่วมการศึกษามีความหมายอย่างไร ผู้ป่วยที่ตกลงเข้าร่วมการศึกษานี้จะต้องลงชื่อใน แบบฟอร์มแสดงความยินยอม

21.3.3 ขั้นตอนในการศึกษา

จะมีการถ่ายภาพการเคลื่อนไหวของผนังหัวใจขณะออกกำลังกายซ้ำที่หนึ่งปี อาการจะได้รับการประเมินที่ 6 เดือนและหนึ่งปีโดยใช้ SAQ ผู้ป่วยจะได้รับการรักษาตามปกติสำหรับอาการที่เป็นตามแนวทางปฏิบัติ มาตรฐานการดูแลหลักเวชปฏิบัติในท้องถิ่น ไม่มีการรักษาด้วยยาที่เฉพาะเจาะจงในการศึกษาแยกย่อยนี้ เหตุการณ์ที่จะได้รับการเก็บรวบรวมและติดตาม ได้แก่ การเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาลเพื่อรักษา อาการปวดเค้นหัวใจ การเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาลเพื่อรักษาภาวะหัวใจล้มเหลว การเสียชีวิต MI โรคหลอดเลือดสมอง/TIA

21.3.4 ตารางการประเมินของการศึกษา

ข้อมูลที่เก็บรวบรวมระหว่างการคัดกรองสำหรับการศึกษา ISCHEMIA จะถูกนำมาใช้ในการศึกษารวบรวม แยกย่อย CIAO-ISCHEMIA ข้อมูลนี้ประกอบด้วย ประวัติทั่วไปเกี่ยวกับการใช้ยาและโรคหัวใจที่ได้รับ การเก็บรวบรวมไว้เพื่อพิจารณาคุณสมบัติในการเข้าร่วมการศึกษา ISCHEMIA การทำ stress imaging ที่ใช้เพื่อพิจารณาคุณสมบัติสำหรับการเข้าร่วมการศึกษา ISCHEMIA และถูกส่งต่อไปยังห้องปฏิบัติการ กลางที่ตรวจสอบสมรรถภาพหัวใจ จะถูกนำมาใช้ในการศึกษาแยกย่อย CIAO-ISCHEMIA

การพบแพทย์ ณ จุดเริ่มต้นการศึกษา

- ผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการสุ่มเข้าร่วมการศึกษา ISCHEMIA จะได้รับการประเมินว่ามีคุณสมบัติเข้าร่วม การศึกษาแยกย่อย CIAO-ISCHEMIA
- ประวัติทั่วไปเกี่ยวกับการใช้ยาและโรคหัวใจจะได้รับการตรวจสอบเพื่อพิจารณาคุณสมบัติตามเกณฑ์ การเข้าร่วมที่อธิบายไว้ข้างบน

- ผู้วิจัยจะต้องได้รับแบบฟอร์มแสดงความยินยอมจากผู้ป่วยที่เต็มใจที่จะเข้าร่วมการศึกษาแยกย่อยนี้
- ถ้ายังไม่มีผลการแปลผลจากห้องปฏิบัติการกลางที่ตรวจสอบสมรรถภาพหัวใจ (ณ เวลาที่คัดออกจากการศึกษา ISCHEMIA) จะต้องทำการแปลผล ณ เวลานั้น
- จะมีการประเมินระดับของคราบไขมันในหลอดเลือดหัวใจชนิดไม่อุดตัน (non-obstructive plaque) โดยใช้การแปลผลตรวจ CCTA ที่ได้มาจากห้องปฏิบัติการกลาง CCTA ของการศึกษา ISCHEMIA
- การตรวจร่างกาย
- ยาที่ใช้ร่วมที่จะได้รับการตรวจสอบและบันทึก ได้แก่ การใช้ยาในกลุ่ม beta-blocker ยากลุ่ม calcium channel blockers ยากลุ่มไนเตรดที่ออกฤทธิ์นาน, ranolazine, ivabrandine/ยารักษาอาการปวดแสบหัวใจอื่นๆ ยากลุ่ม statin ยาลดไขมันอื่นๆ แอสไพริน และยาต้านเกร็ดเลือดอื่นๆ
- การประเมินอาการ รวมถึงการทำแบบประเมิน SAQ และ CCS Class
- การประเมินและการวินิจฉัยเหตุการณ์ ได้แก่ การเสียชีวิต การเกิดกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด อาการปวดแสบหัวใจชนิดไม่คงที่ โรคหลอดเลือดสมอง การเข้ารับการรักษาตัวโรงพยาบาลเพื่อรักษาโรคหัวใจและหลอดเลือด การตรวจสวนหัวใจ และการเปิดหลอดเลือดหัวใจที่อุดตัน (PCI หรือ CABG)

การพบแพทย์ครั้งที่ 2 (การติดตามผลที่ระยะเวลา 6 เดือน)

- ยาที่ใช้ร่วมที่จะได้รับการตรวจสอบและบันทึก ได้แก่ การใช้ยาในกลุ่ม beta-blocker ยากลุ่ม calcium channel blockers ยากลุ่มไนเตรดที่ออกฤทธิ์นาน, ranolazine, ivabrandine/ยารักษาอาการปวดแสบหัวใจอื่นๆ ยากลุ่ม statin ยาลดไขมันอื่นๆ แอสไพริน และยาต้านเกร็ดเลือดอื่นๆ
- การประเมินอาการ รวมถึงการทำแบบประเมิน SAQ และ CCS Class
- การประเมินและการวินิจฉัยเหตุการณ์ ได้แก่ การเสียชีวิต การเกิดกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด อาการปวดแสบหัวใจชนิดไม่คงที่ โรคหลอดเลือดสมอง การเข้ารับการรักษาตัวโรงพยาบาลเพื่อรักษาโรคหัวใจและหลอดเลือด การตรวจสวนหัวใจ และการเปิดหลอดเลือดหัวใจที่อุดตัน (PCI หรือ CABG)

จุดสิ้นสุดของการศึกษา (การติดตามผลที่ระยะเวลา 1 ปี)

- การตรวจหัวใจด้วยคลื่นเสียงความถี่สูง (echocardiogram) ขณะออกกำลังกาย (หรือ CMR ถ้าการศึกษาขยายขอบเขตเพื่อให้ครอบคลุม CMR; ดู MOO)
- การส่งต่อและการแปลผลของการทดสอบสมรรถภาพหัวใจขณะออกกำลังกายโดยห้องปฏิบัติการกลาง
- การซักประวัติทั่วไปเกี่ยวกับการใช้ยาและโรคหัวใจ
- การตรวจร่างกาย
- ยาที่ใช้ร่วมที่จะได้รับการตรวจสอบและบันทึก ได้แก่ การใช้ยาในกลุ่ม beta-blocker ยากลุ่ม calcium channel blockers ยากลุ่มไนเตรดที่ออกฤทธิ์นาน, ranolazine, ivabrandine/ยารักษาอาการปวดแสบหัวใจอื่นๆ ยากลุ่ม statin ยาลดไขมันอื่นๆ แอสไพริน และยาต้านเกร็ดเลือดอื่นๆ
- การประเมินอาการ รวมถึงการทำแบบประเมิน SAQ และ CCS Class
- การประเมินและการวินิจฉัยเหตุการณ์ ได้แก่ การเสียชีวิต การเกิดกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด อาการปวดแสบหัวใจชนิดไม่คงที่ โรคหลอดเลือดสมอง การเข้ารับการรักษาตัวโรงพยาบาลเพื่อรักษาโรคหัวใจและหลอดเลือด การตรวจสวนหัวใจ และการเปิดหลอดเลือดหัวใจที่อุดตัน (PCI หรือ CABG)

รูปที่ 4 ตารางการประเมินสำหรับการศึกษาแยกย่อย CIAO-ISCHEMIA

	การ ศึกษา หลัก	การศึกษาแยก ย่อย การพบแพทย์ ณ จุดเริ่มต้น การศึกษา	6 เดือน การ ติดตาม ผล ³	1 ปี การ ติดตาม ผล
การแสดงความยินยอมในการศึกษาหลัก	X			
การแสดงความยินยอมในการศึกษาแยกย่อย	X	X ¹		
การประเมินเกณฑ์การคัดเข้า/คัดออก	X	X		
การตรวจหัวใจด้วยคลื่นเสียงความถี่สูง (echocardiogram) ขณะออกกำลังกาย ²				
การดำเนินการ	X			X
การส่งต่อไปห้องปฏิบัติการกลาง	X			X
การแปลผลโดยห้องปฏิบัติการกลาง	X	X		X
CTA หลอดเลือดหัวใจที่แสดงว่าไม่มี CAD ที่มีการอุดตันของหลอดเลือด (การแปลผลของห้องปฏิบัติการกลาง)	X			
การประเมินขนาดของคราบไขมันชนิดไม่อุดตันหลอดเลือดหัวใจโดยใช้การแปลผลของห้องปฏิบัติการกลาง		X		
ซักประวัติและตรวจร่างกาย		X		X
ยาที่ใช้ร่วม		X	X	X
การประเมินอาการ (รวมถึงการทำแบบประเมิน SAQ และ CCS Class)		X	X	X
การวินิจฉัยเหตุการณ์		X	X	X

¹ถ้าไม่ได้มอบความยินยอมไว้ใน การมอบความยินยอมของการศึกษาหลัก ²หรือ stress CMR ถ้าวินิจฉัยไว้ใน MOO³ อาจทำได้โดยการให้มาพบแพทย์ที่ศูนย์วิจัยหรือผ่านทางโทรศัพท์ตามประสงค์ของผู้ป่วย

ดู MOO สำหรับการทำให้ stress imaging ที่ 1 ปี ข้อมูลจะถูกเก็บไว้ใน InForm โดยใช้หมายเลขผู้ป่วยเดิมซึ่งให้ไว้ตั้งแต่เข้าร่วมการศึกษาหลัก

21.4 การพิจารณาทางสถิติ

21.4.1 การวิเคราะห์วัตถุประสงค์จำเพาะปฐมภูมิ

การวิเคราะห์ปฐมภูมิ

เป้าหมายหลักของการศึกษานี้คือ เพื่อศึกษาความเกี่ยวข้องระหว่างการเปลี่ยนแปลงของระดับความรุนแรงของอาการปวดแสบหัวใจที่วัดโดย SAQ (มาตรวัดแบบต่อเนื่อง) และการเปลี่ยนแปลงของระดับความรุนแรงของภาวะหัวใจขาดเลือดที่ประเมินโดยการถ่ายภาพการเคลื่อนไหวของผนังหัวใจขณะออกกำลังกาย และวัดโดยใช้จำนวนส่วนที่มีกล้ามเนื้อขาดเลือด (nIS; มาตรวัดอันดับตามประเภท) ตั้งแต่เริ่มต้นการศึกษาไปจนถึงหนึ่งปี เราตั้งสมมติฐานไว้ว่า การเปลี่ยนแปลงของภาวะหัวใจขาดเลือดและอาการปวดแสบหัวใจในช่วงเวลาที่ผ่านไปจะมีความเกี่ยวข้องกัน เพราะมีสมมติฐานว่าอาการปวดแสบหัวใจในผู้ป่วยเหล่านี้เกิดจากภาวะหัวใจขาดเลือด ในทางตรงกันข้ามถ้าภาวะหัวใจขาดเล็ดหายไปแต่ยังคงมีอาการอยู่ (รวมถึงอาการที่ถือว่าต่อเนื่อง) เราจะสรุปว่าอาการไม่ได้เกิดจากภาวะหัวใจขาดเลือด ถ้าอาการดีขึ้นแต่ยังคงมีภาวะหัวใจขาดเลือด ดังนั้นอาจมีการตอบสนองบางส่วนหรืออาการไม่ได้เกิดจากภาวะหัวใจขาดเลือด ผู้ป่วยทุกคนจะมีค่า nIS ≥ 3 ที่จุดเริ่มต้นเนื่องจากเป็นค่าที่กำหนดไว้ในเกณฑ์การคัดเข้า สำหรับการวิเคราะห์ปฐมภูมิภาวะหัวใจขาดเลือดที่หนึ่งปีจะได้รับการจัดประเภทว่าเป็น ดีขึ้น (ค่า nIS ที่จุดเริ่มต้นลบค่า nIS ที่ 1 ปีมีค่า > 1) หรือไม่ดีขึ้น (ค่า nIS ที่จุดเริ่มต้นลบค่า nIS ที่ 1 ปีมีค่า ≤ 1) สำหรับผู้ป่วยทุกคนที่มีข้อมูลทั้งสองค่า การเลือกจุดตัดที่ 2 ส่วนที่มีการเคลื่อนไหวของผนังหัวใจน้อยกว่าปกติที่รุนแรงหรือไม่เคลื่อนไหวเพื่อลดผลของความแปรปรวนที่เป็นไปได้ในผู้สังเกตคนเดียวกันและระหว่างผู้สังเกต

การวิเคราะห์หัตถิยภูมิ

การวิเคราะห์หัตถิยภูมิจะทำการเปลี่ยนแปลงของภาวะหัวใจขาดเลือด (ค่า nIS ที่หนึ่งปีลบค่า nIS ที่จุดเริ่มต้น) โดยใช้ตัวแปรจัดจำแนกที่จัดเป็นอันดับ ความเกี่ยวข้องระหว่างการเปลี่ยนแปลงของภาวะหัวใจขาดเลือดและการเปลี่ยนแปลงของอาการปวดแสบแสบหัวใจจะได้รับการวิเคราะห์ด้วยแบบจำลอง a one-way analysis-of-variance (ANOVA)⁷ แบบจำลองถดถอย (เช่น แบบจำลอง proportional odds) และ/หรือ แบบจำลองถดถอยโลจิสติกส์เพื่อประมาณความน่าจะเป็นที่จะมีการดีขึ้นของอาการปวดแสบแสบหัวใจที่รุนแรงปานกลางในทุกกลุ่มที่มีอาการของภาวะหัวใจขาดเลือดดีขึ้น การวิเคราะห์ความไวจะถูกนำมาใช้เพื่อประเมินความถูกต้องของผลการศึกษาศาสนการณ์ที่ดีที่สุดและแย่ที่สุดจะถูกนำมาพิจารณาเพื่อหาค่าที่หายไปของค่า nIS และ SAQ ทำให้ได้ช่วงของค่าโดยประมาณของความเกี่ยวข้อง หากช่วงของค่าโดยประมาณคงที่ ผลการศึกษาจะถือว่าน่าเชื่อถือและไม่ได้รับผลกระทบจากข้อมูลที่หายไป CCC จะทำงานร่วมกับศูนย์วิจัยเพื่อพยายามไม่ให้ผู้ป่วยขาดหายไปจากการติดตามผล อัตราการเสียชีวิตที่ 1 ปีได้รับการคาดว่าจะอยู่ในระดับที่ต่ำมาก (เช่น ผู้ป่วย 0-2 คน) จะมีการวิเคราะห์ปัจจัยที่ทำนายการเสียชีวิตและการขาดหายไปจากการติดตามผล

ขนาดตัวอย่างและอำนาจการทดสอบ

การคำนวณขนาดตัวอย่างขึ้นอยู่กับวิธีการหัตถิยภูมิ การพิจารณาถึงความเป็นไปได้ที่ความรุนแรงของภาวะหัวใจขาดเลือดที่จุดเริ่มต้นจะไม่กระจายตัวแบบปกติขึ้นกับเกณฑ์ที่ใช้เลือก (มีภาวะหัวใจขาดเลือดอย่างน้อย 3 ส่วน) และข้อมูลในช่วงต้นของการศึกษารวบรวมแสดงให้เห็นว่า ประมาณ 40% ของผู้ป่วยจะมีอาการปานกลาง (ไม่ใช่รุนแรงมาก) จากการทำ stress imaging ที่จุดเริ่มต้นการศึกษา ผู้ป่วยจะได้รับการจัดประเภทเป็นมีการดีขึ้นของภาวะหัวใจขาดเลือดหรือไม่ดีขึ้นที่ 1 ปี ตามที่ได้อธิบายไว้ เมื่อพิจารณาว่าจะมีผู้ป่วยหายไปประมาณหรือมีอัตราตายที่ 10% การใช้การทดสอบ Mann-Whitney แบบสองข้างที่แบ่งกลุ่มขนาดเท่ากัน มีค่าเบี่ยงเบนที่คาดคะเนไว้จากการเปลี่ยนแปลงของคะแนน SAQ จาก 21 ตามที่รายงานไว้ในงานวิจัยก่อนหน้านี้ ขนาดตัวอย่างผู้ป่วยที่ 300 คนจะให้อำนาจการทดสอบที่ 80% ที่ระดับนัยสำคัญ 0.05 เมื่อตรวจพบความแตกต่างของคะแนน SAQ ที่ 7.3 ระหว่างผู้ที่มีการดีขึ้นหรือไม่ดีขึ้นของภาวะหัวใจขาดเลือด ความแตกต่างของขนาดมีค่าน้อยกว่าค่าที่ระบุไว้ก่อนหน้านี้ว่ามีความหมายทางคลินิกที่ 8-10 สำหรับคะแนนข้อจำกัดทางร่างกายและที่ 10-20 สำหรับคะแนนความถี่ของอาการปวดแสบแสบหัวใจของ SAQ ในรูปแบบเดียวกัน การศึกษามีอำนาจการทดสอบที่ 90% เมื่อตรวจพบความแตกต่างของคะแนน SAQ ที่ 8.4 ระหว่างผู้ที่มีการดีขึ้นและไม่ดีขึ้นของภาวะหัวใจขาดเลือดที่หนึ่งปีด้วยขนาดตัวอย่าง 300 และอำนาจการทดสอบที่ 80% เมื่อตรวจพบความแตกต่างที่ 8.5 จากขนาดตัวอย่าง 220

การวิเคราะห์เพิ่มเติม

เพื่อหาความคงตัวของภาวะหัวใจขาดเลือดในระยะเวลาหนึ่งปี เราจะคำนวณสัดส่วนของผู้ป่วยที่หายจากภาวะหัวใจขาดเลือด (ค่า nIS ที่หนึ่งปีมีค่าเป็นศูนย์) ดีขึ้น (ค่า nIS ที่จุดเริ่มต้นลบค่า nIS ที่ 1 ปีมีค่า >1) หรือไม่ดีขึ้น (ค่า nIS ที่จุดเริ่มต้นลบค่า nIS ที่ 1 ปีมีค่า ≤1) ผลจะแสดงในรูปร้อยละและรายงานร่วมกับช่วงเชื่อมั่น 95% แบบ binomial

การประเมินความรุนแรงของอาการปวดแสบแสบหัวใจที่จุดเริ่มต้นและตลอดระยะเวลาหนึ่งปีจะใช้สถิติเชิงพรรณนาที่จุดเริ่มต้นและที่ 1 ปี เพื่อวัดค่ากลาง (ค่ากลางหรือค่ามัธยฐาน) และความแปรปรวน (ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานหรือช่วงควอร์ไทล์) สำหรับค่าโดยรวมและเมื่อแบ่งตามเพศ การเปลี่ยนแปลงของอาการปวดแสบแสบหัวใจจะได้รับการวิเคราะห์โดยใช้ paired t-test หรือสถิติแบบ non-parametric (Wilcoxon signed rank test¹⁰) ขึ้นกับว่าความรุนแรงของอาการปวดแสบแสบหัวใจที่วัดได้มีการกระจายตัวแบบปกติหรือไม่ การเปลี่ยนแปลงความรุนแรงของอาการปวดแสบแสบหัวใจบนมาตรวัดแบบจัดจำแนกจะได้รับการวิเคราะห์โดยใช้การทดสอบ chi-square หรือการทดสอบที่จำเพาะเจาะจงต่อสัดส่วน (เช่น การทดสอบ Binomial หรือ Fisher's exact)¹¹

21.4.2 การวิเคราะห์วัตถุประสงค์จำเพาะอื่นๆ

ผลของยากลุ่มต่างๆ ต่ออาการปวดแสบหัวใจและการเปลี่ยนแปลงของภาวะหัวใจขาดเลือด

สถิติที่ใช้บอกผลสรุปจะถูกนำมาใช้เพื่อนำเสนอความถี่ของการใช้ยา โดยแบ่งตามประเภทของยาและ/หรือ การเปลี่ยนแปลงอาการปวดแสบหัวใจและการเปลี่ยนแปลงของภาวะหัวใจขาดเลือด ยาจะได้รับการแบ่งเป็น ยาด้านอาการปวดแสบหัวใจ (ยาในกลุ่ม beta-blocker ยากลุ่ม calcium channel blockers ยากลุ่มไนเตรด ที่ออกฤทธิ์นาน, ranolazine, ivabrandine หรือยารักษาอาการปวดแสบหัวใจอื่นๆ) หรือยาด้านโรคหลอดเลือดแข็งตัว (ยาแอสไพริน หรือยากลุ่ม statin) เพื่อดูผลกระทบของยา เราจะเริ่มต้นด้วยการวิเคราะห์ ความเกี่ยวข้องระหว่างการเปลี่ยนแปลงอาการปวดแสบหัวใจและการเปลี่ยนแปลงภาวะหัวใจขาดเลือดใน กลุ่มย่อยของผู้ป่วยที่แบ่งโดยยึดหลักว่ามีหรือไม่มีการใช้ยาในกลุ่ม (ยาด้านอาการปวดแสบหัวใจหรือยา ด้านโรคหลอดเลือดแข็งตัว) จากการสอบถามผู้ป่วยในช่วงติดตามผล จะมีการใช้ยาในช่วงติดตามผล มากกว่าการใช้ยาที่เคยใช้ที่จุดเริ่มต้นเนื่องจากงานวิจัยก่อนหน้านี้แสดงให้เห็นว่า โดยส่วนใหญ่ แพทย์จะ หยุดยาหลังจากได้รับการยืนยันว่าไม่มี CAD แบบอุดตัน^{4,12} เราตั้งสมมติฐานว่ายาด้านอาการปวดแสบหัวใจ เป็นยาที่นำไปสู่การลดลงของอาการปวดแสบหัวใจและภาวะหัวใจขาดเลือด ไม่ใช่ยาด้านโรคหลอดเลือด แข็งตัว ขั้นตอนถัดไป เราจะวิเคราะห์ว่า กลุ่มยาที่มีผลทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของความสัมพันธ์ระหว่างการเปลี่ยนแปลงของอาการปวดแสบหัวใจและการเปลี่ยนแปลงของภาวะหัวใจขาดเลือดโดยใช้ ANOVA¹⁰ ในการวิเคราะห์นี้ การเปลี่ยนแปลงของอาการปวดแสบหัวใจจะเป็นตัวแปรตอบสนอง จะมีการวิเคราะห์ เพิ่มเติมเพื่อวิเคราะห์ผลหลัก ผลรวม (additive effect) และอิทธิพลร่วม (interactive effect) ของยากับ การเปลี่ยนแปลงของภาวะหัวใจขาดเลือด ในการศึกษาผลเหล่านี้ การวิเคราะห์ของเราอาจมุ่งเน้นไปที่ยา ที่ใช้บ่อยที่สุดตัวใดตัวหนึ่งเพื่อเพิ่มอำนาจการทดสอบ อาจจะมีการพิจารณาปรับค่าพหุคูณสำหรับตัวแปร ที่มีความสำคัญทางคลินิก (เช่น อายุ เพศ คุณลักษณะทั่วไปของการตรวจเบื้องต้น)

ความสัมพันธ์ระหว่างการเปลี่ยนแปลงของอาการปวดแสบหัวใจและการเปลี่ยนแปลงภาวะหัวใจขาดเลือดในกลุ่มย่อย

ความเกี่ยวข้องนี้จะถูกนำไปวิเคราะห์ในกลุ่มย่อยของผู้ป่วยที่จำแนกตามเพศ อายุ การมีหรือไม่มีโรคหลอดเลือดแดงแข็งจากการตรวจ CCTA ที่ดำเนินการในการศึกษาหลัก และคุณลักษณะของ stress test เบื้องต้น (เช่น การใช้การออกกำลังกาย หรือยาโดปามีนระหว่างการทำ stress test) ซึ่งอาจทำให้เกิดความเข้าใจ อย่างลึกซึ้งถึงเหตุผลของความเกี่ยวข้องระหว่างการเปลี่ยนแปลงอาการปวดแสบหัวใจและการเปลี่ยนแปลง ภาวะหัวใจขาดเลือด (ถ้ามี) หรืออาจทำให้ทราบกลุ่มย่อยของผู้ป่วยที่ทั้งสองสิ่งนี้มีความเกี่ยวข้องกัน ถ้าการ วิเคราะห์ปฐมภูมิไม่ได้บ่งชี้ความเกี่ยวข้องที่สำคัญระหว่างการเปลี่ยนแปลงของตัวแปรทั้งสอง

ความสัมพันธ์ที่จุดเริ่มต้นระหว่างความรุนแรงของโรคหลอดเลือดแดงแข็งที่ไม่มีการอุดตันและ ความรุนแรงของภาวะหัวใจขาดเลือด

ระดับความรุนแรงของโรคหลอดเลือดแดงแข็งที่ไม่มีการอุดตันในหลอดเลือดแต่ละเส้นถูกระบุไว้ในมาตรวัด จัดจำแนกที่แบ่งเป็นสามระดับตามการแปลผลของห้องปฏิบัติการกลางที่ดำเนินการตรวจ CCTA ที่เป็นไป ตามแนวทางปฏิบัติ (คือ ไม่มีการตีบ (0) มีการตีบ 1-24% หรือมีการตีบ 25-49%) สำหรับข้อมูลนี้ คะแนน รวมซึ่งแสดงถึงระดับความรุนแรงของโรคหลอดเลือดแดงแข็งที่ไม่มีการอุดตันสำหรับหลอดเลือดหัวใจแต่ละ เส้นจะได้รับการคำนวณตามวิธีของ Lin และคณะ¹³: แต่ละช่วงใน 16 ช่วงของหลอดเลือดหัวใจจะได้รับการ ให้คะแนนเป็น 0 เมื่อไม่มีการแข็งตัวของหลอดเลือดแดงหรือ 1 สำหรับการตีบ 1-49% ผลรวมของคะแนน จากทุกช่วงจะเป็นคะแนนการแข็งตัวของหลอดเลือดโดยรวม ซึ่งมีค่าตั้งแต่ 0-16 ถึงแม้ว่าความไวของ CCTA ในการตรวจพบคราบไขมันอุดตันที่ "สำคัญ" เปรียบเทียบกับคราบไขมันอุดตันที่ไม่สำคัญจะลดลงใน ส่วนปลาย แต่การตรวจ CCTA สามารถจำแนกความแตกต่างระหว่างการไม่มีคราบไขมันอุดตันและการมี คราบไขมันที่ไม่อุดตันได้อย่างยอดเยี่ยมถึง ~97%¹⁴

การวิเคราะห์เชิงพรรณนาจะถูกนำมาใช้เพื่อบอกตำแหน่งของการขาดเลือดและความรุนแรงของโรคหลอดเลือดแดงแข็งแบบไม่อุดตันที่จุดเริ่มต้น ในการวิเคราะห์เชิงพรรณานี้ ความรุนแรงของโรคหลอดเลือดแดง แข็งจะถูกนำเสนอตามหลอดเลือด (โดยใช้การจำแนกประเภทด้านบน) และจะขึ้นอยู่กับการคะแนนความรุนแรง

ของโรคหลอดเลือดแดงแข็งโดยรวม (global atherosclerosis score) ความสัมพันธ์ระหว่างความรุนแรงของโรคหลอดเลือดแดงแข็งและความรุนแรงของภาวะหัวใจขาดเลือดจะได้รับการวิเคราะห์โดยใช้การทดสอบสำหรับสัดส่วน เช่น การทดสอบ chi-square และการ exact test¹¹ นอกจากนี้ ความสัมพันธ์ระหว่าง global atherosclerosis score และความรุนแรงของภาวะหัวใจขาดเลือดจะได้รับการวิเคราะห์ด้วย ANOVA และแบบจำลอง multinomial logistic แบบจำลอง proportional odds model หรือแบบจำลอง cumulative logits อีกทางหนึ่ง แบบจำลอง multinomial logistic อาจจะช่วยอธิบายผลของ global atherosclerosis score ที่มีต่อความรุนแรงของภาวะหัวใจขาดเลือด ในทำนองเดียวกัน การทดสอบสัดส่วนจะถูกนำมาใช้เพื่อวิเคราะห์ว่า ส่วนที่เกิดภาวะหัวใจขาดเลือดในการทำ stress imaging สอดคล้องกับหลอดเลือดแดงที่มีการตีบที่รุนแรงที่สุดหรือไม่ (เช่น การทดสอบว่าสัดส่วนที่มีความสัมพันธ์ต่างจากศูนย์อย่างมีนัยสำคัญหรือไม่)

สำหรับการวิเคราะห์นี้ เราจะไม่พยายามจับคู่ตำแหน่งที่มีการขาดเลือดกับตำแหน่งของหลอดเลือดแดงแข็งที่ไม่อุดตัน ถึงแม้ว่าการวิเคราะห์นี้อาจเป็นสิ่งที่น่าสนใจ แต่เป็นวิธีที่ค่อนข้างซับซ้อน ในกรณีที่มีภาวะหัวใจขาดเลือดที่ผนังหัวใจด้านหน้าและมีโรคหลอดเลือดแดงแข็งที่เส้นเลือด LAD เพียงเส้นเดียว จึงทราบแน่ชัดว่าตำแหน่งที่มีการตีบแข็งและขาดเลือดอยู่ในตำแหน่งเดียวกัน อย่างไรก็ตาม อาจพบว่าการขาดเลือดที่หลายตำแหน่งในหลอดเลือดหัวใจ และพบหลอดเลือดแดงแข็งหลายเส้น เราพิจารณาจับคู่ตำแหน่งตามการตีบที่ไม่มีการอุดตันที่รุนแรงที่สุด แต่มีโอกาสเป็นไปได้ที่หลอดเลือดหลายเส้นจะถูกจัดว่ามีการตีบ 25-49% ของหลอดเลือดในผู้ป่วยบางรายที่มีขอบเขตที่หลอดเลือดหัวใจส่งเลือดไปเลี้ยงขาดเพียงส่วนเดียว และในกรณีนี้ จึงไม่ทราบแน่ชัดว่าตำแหน่งที่ขาดเลือดตรงกับตำแหน่งของหลอดเลือดที่มีระดับการตีบที่รุนแรงที่สุดหรือไม่ จากเหตุผลนี้และเหตุผลอื่นๆ เราเลือกที่จะไม่ศึกษาความเกี่ยวข้องนี้ในโครงร่างการวิจัยฉบับนี้

ความสัมพันธ์ที่จุดเริ่มต้นระหว่างความรุนแรงของโรคหลอดเลือดแดงแข็งที่ไม่มีการอุดตันและความรุนแรงของอาการปวดเค้นหัวใจ

ความสัมพันธ์ที่จุดเริ่มต้นระหว่างความรุนแรงของโรคหลอดเลือดแดงแข็งที่ไม่มีการอุดตันที่วัดโดยมาตรวัดต่อเนื่อง (คะแนนโดยรวม) และความรุนแรงของอาการปวดเค้นหัวใจ (คะแนน SAQ) จะได้รับการวิเคราะห์โดยใช้แบบจำลองถดถอยเส้นตรง (linear regression model) อาจพิจารณาเลือกใช้วิธี nonparametric alternatives การแปลงข้อมูลที่เหมาะสมมาใช้ ถัดไป แบบจำลองการถดถอยเชิงเส้นแบบพหุตัวแปร (multivariate linear regression) จะถูกนำมาใช้เพื่อวิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างตำแหน่งและความรุนแรงของโรคหลอดเลือดแดงแข็งตัวที่ไม่มีการอุดตันและความรุนแรงของอาการปวดเค้นหัวใจ (ตัวแปรตอบสนอง) นอกจากนี้ อาจพิจารณาปรับค่าพหุตัวแปรสำหรับตัวแปรที่มีความสำคัญทางคลินิก

ความสัมพันธ์ที่จุดเริ่มต้นระหว่างความรุนแรงของภาวะหัวใจขาดเลือดและความรุนแรงของอาการปวดเค้นหัวใจ

การวิเคราะห์นี้จะดำเนินการตามแผนการที่อธิบายด้านบน

21.4.3 การวิเคราะห์เหตุการณ์

เราจะศึกษาความเกี่ยวข้องของความรุนแรงของอาการปวดเค้นหัวใจ ภาวะหัวใจขาดเลือด และหลอดเลือดแดงแข็งกับการเกิดเหตุการณ์ของโรคหัวใจและหลอดเลือดในช่วง 1 ปี การวิเคราะห์นี้จะยึดตามผลลัพธ์รวม ได้แก่ การเสียชีวิต การเกิด MI โรคหลอดเลือดสมอง การเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลหรือเข้าห้องฉุกเฉินจากโรคหัวใจและหลอดเลือด อัตราการเกิดเหตุการณ์รวมที่คาดคะเนไว้อยู่ที่ 10% ในช่วงหนึ่งปี เหตุการณ์จะได้รับการยืนยันโดยศูนย์วิจัยตามคำจำกัดความที่ระบุไว้ในคู่มือการดำเนินการวิจัย คาดว่าการเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลหรือเข้าห้องฉุกเฉินจากโรคหัวใจและหลอดเลือดจะเป็นเหตุการณ์ที่พบบ่อยที่สุด ถ้าผู้ป่วยไปโรงพยาบาลด้วยอาการเจ็บหน้าอก หรืออาการของภาวะหัวใจขาดเลือด สิ่งนี้ถือว่าเป็นผลลัพธ์ที่สำคัญสำหรับระบบสาธารณสุข ไม่ว่าจะเป็นข้อมูลยืนยันจากหน่วยงานอิสระใดๆ หรือไม่ก็ตาม สรุปปัจจัยที่ทำนายการเสียชีวิต ขึ้นกับจำนวนของเหตุการณ์ เราจะพิจารณาศึกษาความเกี่ยวข้องกับองค์ประกอบอื่นๆ ของผลลัพธ์รวม (เช่น การเสียชีวิต) การวิเคราะห์เชิงพรรณนาจะถูกนำมาใช้เพื่อบรรยาย

ความรุนแรงของอาการปวดเค้นหัวใจ ภาวะหัวใจขาดเลือดและหลอดเลือดแดงแข็งในผู้ป่วยกลุ่มต่างๆ ที่แบ่งไว้ โดยยึดตามจำนวนเหตุการณ์ของโรคหัวใจและหลอดเลือดที่เกิดขึ้นช่วงหนึ่งปี วิธีทดสอบค่าเฉลี่ยที่เหมาะสม (ตัวอย่างที่เป็นอิสระต่อกันสองตัวอย่างด้วยการทดสอบ t-test หรือ Wilcoxon) และสัดส่วน (Chi-square หรือ Fisher's exact) จะถูกนำมาใช้เพื่อวิเคราะห์ความแตกต่าง แบบจำลองการถดถอยโลจิสติกส์ที่มีตัวแปรตัวเดียว (Univariate logistic regression) จะถูกนำมาใช้เพื่อศึกษาผลหลักของความรุนแรงของอาการปวดเค้นหัวใจ ภาวะหัวใจขาดเลือด และหลอดเลือดแดงแข็ง กับการเกิดของเหตุการณ์รวมของโรคหัวใจและหลอดเลือด จะมีการศึกษาผลรวม (additive effect) และอิทธิพลร่วม (interactive effect) ของปัจจัยเหล่านี้โดยใช้แบบจำลองการถดถอยโลจิสติกส์แบบพหุตัวแปร ตัวแปรรวมบางอย่าง เช่น อาการเจ็บหน้าอก จะถูกรวมเข้าไปในแบบจำลองในฐานะที่เป็นตัวแปรที่แปรเปลี่ยนตามระยะเวลา นอกจากนี้ อาจจะพิจารณาปรับค่าตัวแปรที่มีความสำคัญทางคลินิกด้วย

อำนาจการทดสอบของการวิเคราะห์เหตุการณ์

เมื่อพิจารณาผู้ป่วยสองกลุ่ม (ตามความรุนแรงของภาวะหัวใจขาดเลือด) และประเมินอัตราการเกิดเหตุการณ์ในหนึ่งกลุ่มอยู่ที่ 10% ซึ่งมีผู้ป่วย 150 รายในแต่ละกลุ่ม การทดสอบ Fisher's exact test แบบสองด้านในตัวอย่างสองกลุ่มจะมีอำนาจการทดสอบที่ 62% ที่ระดับนัยสำคัญที่ 0.05 ในการตรวจพบการเพิ่มขึ้นสัมบูรณ์ของอัตราเหตุการณ์รวมที่ 10% ในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจขาดเลือดขั้นรุนแรง¹⁵ เนื่องจากอำนาจการทดสอบที่ต่ำ การวิเคราะห์เหล่านี้จะถือว่าการวิเคราะห์เชิงสำรวจและสร้างสมมติฐาน ความแม่นยำของอัตราการเกิดเหตุการณ์ได้มีการประมาณการไว้ดังนี้ ช่วงความเชื่อมั่น 95% ที่คาดไว้ของอัตราการเกิดเหตุการณ์ที่คาดคะเนไว้ที่ 10% ในผู้ป่วย 300 คนจะเท่ากับ 0.068, 0.140

21.4.4 การวิเคราะห์เชิงพรรณนา

คุณลักษณะของผู้ป่วยในการศึกษาจะได้รับการสรุปโดยภาพรวมและแบ่งตามกลุ่มย่อยที่สำคัญ (เช่น แบ่งตามเพศ) ความแตกต่างระหว่างกลุ่มย่อยจะได้รับการวิเคราะห์ด้วยการทดสอบ T-tests/F-tests สำหรับตัวแปรต่อเนื่อง (เช่น อายุ) และการทดสอบ chi-square สำหรับตัวแปรจัดจำแนก¹¹ ความถี่ของข้อมูลที่หายไปจะถูกสรุปเป็นข้อมูลที่จุดเริ่มต้นและข้อมูลในช่วงติดตามผล ข้อมูลที่หายไปจะได้รับการสืบหาโดยอ้างอิงจากความสัมพันธ์ระหว่างคุณลักษณะที่จุดเริ่มต้นและตัวบ่งชี้ 0-1 ที่กำหนดว่ามีการวัดเกิดขึ้นหรือไม่ การวิเคราะห์อาจช่วยระบุปัจจัยที่น่าจะเป็นสาเหตุที่ทำให้ค่าการวัดหายไป ผลการวิเคราะห์เหล่านี้ได้มาจากการใช้แบบจำลองการถดถอยโลจิสติกส์ คุณลักษณะ ณ จุดเริ่มต้นจะถูกสรุปเป็นร้อยละสำหรับตัวแปรจัดจำแนก และค่ากลางที่เหมาะสม (ค่าเฉลี่ยหรือค่ามัธยฐาน) และความแปรปรวน (ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน ค่าเปอร์เซ็นไทล์ที่ 25 และ 75 (พิสัยควอไทล์) สำหรับตัวแปรต่อเนื่อง ในการวิเคราะห์ที่เสนอไปทั้งหมดจะมีการตรวจสอบข้อสันนิษฐาน และวิธีแบบ non-parametric จะถูกนำมาใช้ถ้าไม่ตรงตามข้อสันนิษฐาน การเปรียบเทียบพหุคูณ (multiple comparison) จะดำเนินการโดยกำหนดจุดยุติปฏิกิริยาเพียงหนึ่งอย่างไว้สำหรับเป้าหมายแต่ละเป้าหมาย และการเปรียบเทียบอื่นๆ จะถูกกำหนดให้เป็นจุดยุติทุติยภูมิ

21.5 แผนการติดตามข้อมูลและความปลอดภัย

21.5.1 คณะกรรมการตรวจสอบข้อมูลและความปลอดภัย

คณะกรรมการตรวจสอบข้อมูลและความปลอดภัย (DSMB) จะได้รับการแต่งตั้งโดย NHLBI เพื่อติดตามความปลอดภัยของผู้ป่วยและเพื่อตรวจสอบการดำเนินงานของการศึกษา เหตุการณ์ร้ายแรงที่เกี่ยวข้องกับการศึกษาซึ่งไม่คาดคิดจะถูกรายงานไปยัง NIH และ DSMB อย่างเร่งด่วน

21.5.2 ความเสี่ยงและประโยชน์

ความเสี่ยง

ขั้นตอนและการตรวจทั้งหมดที่ดำเนินการในการศึกษาแยกย่อยนี้เป็นสิ่งที่ทำเป็นประจำในทางเวชปฏิบัติและมีข้อมูลความปลอดภัยที่ชัดเจน นอกจากนี้ ขั้นตอนทั้งหมดที่ดำเนินการในการศึกษานี้เป็นขั้นตอนทั่วไปที่ดำเนินการกับผู้ป่วยกลุ่มนี้ที่เข้าร่วมการศึกษา

ความเสี่ยงหลักที่อาจเกิดขึ้นได้ของการศึกษานี้คือความเสี่ยงจากการทำ stress imaging ผู้ป่วยแต่ละคนได้ผ่านการทดสอบการเคลื่อนที่ของผนังหัวใจขณะออกกำลังกายมาแล้วอย่างปลอดภัยที่จุดเริ่มต้นก่อนเข้าร่วมการศึกษาหลัก ผู้วิจัยในท้องถิ่นจะประเมินความปลอดภัยของผู้ป่วยก่อนที่จะนัดทำ stress imaging ความเสี่ยงที่รุนแรงแต่พบได้น้อยมากคือ การเกิดกล้ามเนื้อหัวใจตายและการเสียชีวิต ซึ่งมีอัตราการเกิดขึ้นน้อยกว่า 1 ใน 10,000 คนที่เข้ารับการตรวจนี้ ผลข้างเคียงอื่นๆ ระหว่างการตรวจคือ อาการเจ็บหน้าอก หัวใจเต้นผิดจังหวะ เวียนศีรษะ และคลื่นไส้ ในเวชปฏิบัติทั่วไปนั้น แพทย์และ/หรือพยาบาลด้านโรคหัวใจจะเป็นผู้ควบคุมการตรวจสมรรถภาพหัวใจขณะออกกำลังกายที่ศูนย์วิจัย รวมทั้งการติดตามระบบไหลเวียนโลหิตและอาการต่างๆ ระหว่างการตรวจ

มาตรการลดความเสี่ยง

ขั้นตอนต่างๆ ในการศึกษาได้รับการออกแบบขึ้นเพื่อจัดการและลดความเสี่ยงให้เหลือน้อยที่สุดโดยการคัดเลือกผู้ป่วยที่จะเข้าร่วมการศึกษานี้อย่างรอบคอบ ผู้ป่วยจะได้รับการติดตามอย่างใกล้ชิดตลอดการศึกษาวิจัยเพื่อตรวจสอบสุขภาพ นอกจากนี้ DSMB อิสระจะติดตามความปลอดภัยของผู้ป่วยตลอดทั้งการศึกษา (ดูหัวข้อที่ 13.1 ของโครงการวิจัย ISCHEMIA) ในโครงการวิจัยนี้ไม่มีขั้นตอนใดๆ ที่เกี่ยวข้องกับการเสี่ยง

ประโยชน์

มีความเป็นไปได้ที่การศึกษาแยกย่อย CIAO-ISCHEMIA จะให้ข้อมูลที่เป็นหลักฐานเชิงประจักษ์ที่จะมาสนับสนุนการวิธีการจัดการผู้ป่วยที่มีอาการและ/หรือภาวะหัวใจขาดเลือดโดยไม่มี CAD ชนิดอุดตัน

ผู้ป่วยจะได้รับการทดสอบ stress imaging ที่หนึ่งปีและอาจมีประโยชน์ในการแบ่งลำดับชั้นความเสี่ยงสำหรับเหตุการณ์ในอนาคต¹⁶

การติดตามเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์

จะมีการเก็บรวบรวมเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ร้ายแรงที่เกี่ยวข้องกับการศึกษา (SAE) ไว้ใน eCRF ซึ่งเป็นส่วนหนึ่งของฐานข้อมูล InForm™ ของการศึกษาโดยรวม ซึ่งจะได้รับการตรวจสอบโดย DSMB DSMB จะรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ร้ายแรงและไม่คาดคิดหรือปัญหาที่ไม่ได้คาดไว้อื่นๆ ที่เกี่ยวข้องกับความเสียหายของผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษาหรือบุคคลอื่นๆ ที่ศูนย์วิจัย ไม่ว่าเหตุการณ์เหล่านั้นดูเหมือนว่าจะสัมพันธ์กับขั้นตอนที่ใช้ในการศึกษาหรือการประเมินผลการวิจัยในโครงการวิจัยหรือไม่ก็ตาม

21.6 การจัดการข้อมูลและการเก็บบันทึกข้อมูล

21.6.1 การเก็บ การจัดการและความปลอดภัยของข้อมูล

หลักการจัดการข้อมูลที่ใช้ในการศึกษาแยกย่อย CIAO-ISCHEMIA เป็นหลักการเดียวกับกับที่อธิบายไว้ในโครงการวิจัย ISCHEMIA (ดูหัวข้อที่ 12 ของโครงการวิจัย ISCHEMIA สำหรับรายละเอียดที่สมบูรณ์) InForm ซึ่งเป็นระบบ EDC ผ่านเว็บที่ใช้ในการศึกษา ISCHEMIA จะถูกนำมาใช้ในการศึกษาแยกย่อยนี้

นอกจากนี้ ฐานข้อมูลของการศึกษาแยกย่อย CIAO-ISCHEMIA จะใช้ หมายเลขประจำตัวผู้ป่วยที่กำหนดโดยระบบบริการข้อมูลเสี่ยงอัตโนมัติ (ดูหัวข้อที่ 5.3 ของโครงร่างการวิจัย ISCHEMIA) เมื่อเข้าร่วมการศึกษา ISCHEMIA เพื่อลดโอกาสที่จะเกิดข้อผิดพลาดและช่วยอำนวยความสะดวกในการใช้ข้อมูลจากฐานข้อมูลของการศึกษา ISCHEMIA เพื่อเป็นการลดภาระงาน

eCRF ของการศึกษา CIAO-ISCHEMIA จะบันทึกประวัติที่เกี่ยวข้อง อาการ ผลการตรวจร่างกาย การตรวจ stress imaging สัญญาณชีพและผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่สังเกต ค่าแนะนำเกี่ยวกับการเก็บข้อมูลส่วนต่างๆ เหล่านี้จะเหมือนกับคำแนะนำที่อยู่ในการศึกษา ISCHEMIA ทุกประการ และข้อมูลที่จะถูกเก็บรวบรวมก็คือข้อมูลทุกด้านที่เก็บรวบรวมในการศึกษา ISCHEMIA

ข้อมูลภาพถ่ายในการศึกษาจะถูกอัปโหลดผ่านทางอินเทอร์เน็ตไปยังเซิร์ฟเวอร์ที่ปลอดภัยซึ่งเป็นเซิร์ฟเวอร์ทั่วไปตามท้องตลาดซึ่งมีชุดโปรแกรมที่สามารถปิดบังข้อมูลระบุตัวตนจากหัวกระดาด DICOM ที่ใช้ในการศึกษาและกำหนดรหัสประจำการศึกษาที่ไม่ซ้ำกันแทน ภาพถ่ายจะถูกส่งจากเซิร์ฟเวอร์นี้ไปที่ห้องปฏิบัติการกลางที่ทำ stress imaging เพื่อแปลผล เช่นเดียวกับที่ดำเนินการในการศึกษา ISCHEMIA การติดตามผลอาจจะให้ผู้ป่วยมาพบแพทย์ด้วยตนเองหรือติดตามผลผ่านทางโทรศัพท์เพื่อตรวจสอบสถานะของอาการ การเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล หรือการเข้าห้องฉุกเฉิน ผู้วิจัยจะพยายามเก็บข้อมูลการติดตามผลในผู้ป่วยทุกคน ยกเว้นผู้ป่วยระบบเป็นการเฉพาะว่าขอถอนความยินยอมในการให้ข้อมูลในส่วนนี้ จะมีการเก็บข้อมูลการเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาล และดึงข้อมูลโดยทีมงานที่ศูนย์วิจัยเพื่อกรอกข้อมูลในแบบรายงานการเข้ารับการรักษาโรงพยาบาล (eCRF) ให้เรียบร้อย

21.7 ข้อควรพิจารณาด้านจริยธรรม

การศึกษาแยกย่อย CIAO-ISCHEMIA จะใช้หลักเกณฑ์ด้านจริยธรรมและการกำกับดูแลเช่นเดียวกับการศึกษา ISCHEMIA (ดูหัวข้อที่ 14 ของโครงร่างการวิจัย ISCHEMIA)

21.8 ข้อมูลอ้างอิง

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 TomographyA 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.