STRESZCZENIE BADANIA
Informacja o planowanym eksperymencie medycznym

1. Tytuł:

„CardioProtect: Prewencja chorób sercowo-naczyniowych w oparciu o wczesną ilościową oceną blaszki miażdżycowej w angiografii tętnic wieńcowych metodą tomografii komputerowej”.

2. Cel badania:

Projekt CardioProtect ma na celu ocenę, czy tomografia komputerowa tętnic wieńcowych (CCTA) z ilościową oceną blaszki miażdżycowej może służyć jako metoda przesiewowa u bezobjawowych dorosłych z czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego, oraz czy prewencja sercowo-naczyniowa prowadzona z wiedzą o fenotypie blaszki miażdżycowej (prewencja oparta na ocenie blaszki miażdżycowej, plaque-guided) ogranicza progresję miażdżycy tętnic wieńcowych w porównaniu z prewencją prowadzoną wyłącznie na podstawie klinicznej oceny ryzyka (prewencja oparta na klinicznej ocenie ryzyka, clinical-risk-guided). Przedmiotem badania jest wartość informacji diagnostycznej dla prowadzenia prewencji. Leczenie w obu ramionach prowadzi lekarz prowadzący zgodnie z aktualnymi wytycznymi, aktualną wiedzą medyczną i wynikami badań naukowych, na podstawie dostępnych mu informacji o pacjencie.

- ✓ Pierwszorzędowy punkt końcowy:
  - **Regresja miażdżycy tętnic wieńcowych, oceniana jako:**

    Średnia względna (procentowa) zmiana objętości nieuwapnionej blaszki miażdżycowej (NCPV, mm^3), oceniana ilościowo w CCTA, od wartości wyjściowej do kontrolnego CCTA, wykonywanego w obu ramionach w stałym terminie 11 miesięcy (± 30 dni) od wyjściowego CCTA.
- ✓ Drugorzędowe punkty końcowe:
  - Jakościowe i ilościowe zmiany w blaszce miażdżycowej: PAV, TPV, TCPV, LAPV, atenuacja PVAT, zwężenie (DS); cechy HRP: niska atenuacja (<30 HU), pozytywny remodeling, drobne zwapnienia, pierścień napkin-ring;
  - Zmiany czynnościowe: ogólna zmiana FFR-CT; konwersja z istotnej hemodynamicznie do nieischemicznej;
  - Zmiany w biomarkerach: profil lipidowy (TC, LDL, HDL, TG), hsCRP;
  - Punkty końcowe procesu (opisowe): osiągnięte stężenia LDL-C, czas od osiągnięcia celu do kontrolnego CCTA, skumulowana ekspozycja na LDL-C, rodzaj i intensywność stosowanego leczenia hipolipemizującego oraz pozostałej farmakoterapii w każdym ramieniu — jako charakterystyka realizowanej strategii prewencji, nie miara zgodności z protokołem;
  - Stan zdrowia zgłaszany przez pacjenta (PRO): kwestionariusz EQ-5D-5L
  - Poważne niekorzystne zdarzenia sercowo-naczyniowe (MACE): niezakończony zgonem zawał serca, niezakończony zgonem udar mózgu, śmiertelność z wszystkich przyczyn, hospitalizacja sercowo-naczyniowa, nieplanowana rewaskularyzacja.

3. Opis metodologii

Randomizowane porównanie strategii prewencji z zaślepioną oceną punktu końcowego (PROBE-like)

• Planowana liczba osób poddanych screeningowi: około 1500.
• Planowana liczba uczestników randomizowanych: około 250 (125 na ramię).
• Randomizacja: 1:1, komputerowa, stratyfikowana według ośrodka i płci,
• Zaślepienie: Uczestnik i lekarz prowadzący: zgodnie z przydziałem (fenotyp blaszki ujawniany w ramieniu plaque-guided; nieujawniany w ramieniu clinical-risk-guided ani w rejestrze obserwacyjnym; przynależność do ramienia clinical-risk-guided albo do rejestru nieujawniana do czasu określonego w sekcji 4.3). Analitycy Core Labu, adjudykatorzy punktów końcowych i statystycy: w pełni zaślepieni.
• Czas trwania projektu: 5 lat, od 01.11.2026 do 31.10.2031; przewidziano dodatkowo 5-letnią obserwację kliniczną po zakończeniu finansowanego okresu badania.

4. Przebieg procedury

Wszyscy uczestnicy screeningu zostaną poddani CCTA z ilościową analizą blaszki wieńcowej (QCP, quantitative coronary plaque analysis) oraz oceną FFR-CT. Obrazy będą analizowane centralnie w Core Laboratory przez ekspertów obrazowania serca. Na podstawie wyniku CCTA, uczestnicy zostaną zakwalifikowani do jednej z trzech ścieżek: randomizacji, postępowania inwazyjnego albo rejestru obserwacyjnego.

Do randomizacji kwalifikowani będą uczestnicy z TPV >250 mm^3 lub TPV >100 mm^3 i jednocześnie ΔFFR-CT ≥0,10 albo co najmniej dwiema cechami blaszki wysokiego ryzyka albo FFR-CT ≤ 0,80, oraz z objętością blaszki nieuwapnionej (NCPV) ≥ 50 mm^3 w ocenie Core Labu – przy niespełnieniu kryteriów diagnostyki inwazyjnej. Uczestnicy z zaawansowanymi zmianami anatomicznymi spełniającymi kryteria protokołu zostaną skierowani do koronarografii inwazyjnej; w zmianach granicznych 40–90% obowiązkowa będzie ocena fizjologiczna. Rewaskularyzacja będzie wykonywana wyłącznie w zmianach potwierdzonych jako czynnościowo istotne lub jednoznacznie ciężkich angiograficznie.

W ramieniu plaque-guided lekarz prowadzący omawia z uczestnikiem pełny raport CCTA (objętość i skład blaszki, cechy wysokiego ryzyka, FFR-CT, PVAT) i prowadzi prewencję zgodnie z aktualnymi wytycznymi ESC/EAS i PTL, z uwzględnieniem fenotypu blaszki; wybór leków, dawek, tempo intensyfikacji i wartości docelowe należą wyłącznie do lekarza – protokół nie wyznacza celów liczbowych LDL-C ani schematu eskalacji. W ramieniu clinical-risk-guided lekarz prowadzący otrzymuje wyłącznie raport bezpieczeństwa Core Labu, a opieka odbywa się w ramach publicznej opieki zdrowotnej zgodnie ze standardową praktyką; pełny raport Core Labu z kontrolnego CCTA wraz z oceną zmiany względem badania wyjściowego uczestnik otrzymuje na Wizycie 3. Gdy wskazany jest lek hipolipemizujący niedostępny w ramach refundacji, Sponsor zapewnia go uczestnikom obu ramion na jednakowych zasadach, do kontrolnego CCTA. Wszyscy uczestnicy otrzymują na Wizycie przesiewowej, przed CCTA i niezależnie od jego wyniku, poradnictwo dotyczące stylu życia wraz z materiałami pisemnymi; poradnictwo jest jednakowe we wszystkich grupach i nie stanowi interwencji badanej.

Kontrolne CCTA z QCP i FFR-CT zostanie wykonane w obu ramionach w stałym terminie 11 miesięcy (± 30 dni) od wyjściowego CCTA. Wizyty badania: Wizyta przesiewowa z telefonicznym kontaktem po stratyfikacji (wszyscy uczestnicy), Wizyta 1 (wyłącznie ramię plaque-guided, z możliwością do 3 wizyt opcjonalnych), Wizyta 2 w 10. miesiącu od wyjściowego CCTA oraz Wizyta 3 do 4 tygodni po kontrolnym CCTA (oba ramiona).

5. Kryteria włączenia pacjentów do badania

- Wiek 40–69 lat.

- Skumulowana ekspozycja na cholesterol: wskaźnik „cholesterol-years” (LDL-C [mg/dL] × wiek [lata]) ≥ 6200

Kryteria dodatkowe – co najmniej jedno z poniższych musi być spełnione:

- Cukrzyca typu 2 (zdiagnozowana u osoby niebędącej w ciąży)
- Rodzinny wywiad w kierunku przedwczesnej choroby sercowo-naczyniowej: incydent wieńcowy lub miażdżycowy u krewnego I stopnia płci męskiej przed 55. r.ż. lub płci żeńskiej przed 60. r.ż.
- Lipoproteina(a) > 430 nmol/L (> 180 mg/dL), oznaczona w panelu laboratoryjnym na Wizycie przesiewowej
- Palenie tytoniu (aktualne)
- BMI > 27 kg/m²

6. Kryteria wykluczające

- Ból stenokardialny (dławicowy) o jakimkolwiek nasileniu (dowolna klasa CCS). Niecharakterystyczny ból w klatce piersiowej bez cech dławicy nie stanowi kryterium wyłączenia.
- Potwierdzona choroba układu sercowo-naczyniowego: przebyty ostry zespół wieńcowy (ACS), udar, przemijający atak niedokrwienny (TIA), choroba tętnic obwodowych (PAD), chromanie przestankowe lub wcześniejsza rewaskularyzacja z powodu miażdżycy
- Aktualne lub uprzednie stosowanie leków hipolipemizujących (statyny, ezetymib, inhibitory PCSK9, fibraty) w momencie kwalifikacji, lub wcześniejsze stosowanie przez okres, który w ocenie Badacza mógł wpłynąć na skład lub objętość blaszki miażdżycowej

Przeciwwskazania do CCTA:

- eGFR < 60 mL/min/1,73 m² (ryzyko nefropatii kontrastowej)
- Znana alergia na jodowy środek kontrastowy lub przebyty epizod nefropatii kontrastowej
- Nieleczona nadczynność tarczycy; rak tarczycy w wywiadzie lub planowane leczenie jodem radioaktywnym
- Ciężka otyłość (>136 kg / przekraczanie limitów stołu skanera)
- Niemożność wykonania bezdechu (~10 s)
- Istotne zaburzenia rytmu upośledzające jakość obrazowania (migotanie przedsionków z HR >80/min mimo kontroli)
- Przeciwwskazanie do beta-blokerów lub azotanów
- Ciąża, karmienie piersią lub planowanie ciąży w okresie udziału w badaniu (u kobiet w wieku rozrodczym – ujemny wynik β-hCG przed każdym CCTA)
- Ograniczone przewidywane przeżycie (<3 lat) lub istotne czynniki psychospołeczne uniemożliwiające przestrzeganie protokołu i obserwację
- Brak możliwości wyrażenia świadomej zgody na udział w badaniu (w tym ograniczenie zdolności do czynności prawnych lub niezdolność do zrozumienia informacji o badaniu)

7. Czas trwania i sposób prowadzenia terapii

Badanie trwa 01.11.2026–31.10.2031. Aktywację ośrodków i rekrutację zaplanowano od 01.02.2027 do 31.05.2029 (randomizacja ostatniego uczestnika do 31.05.2029). Po zakończeniu finansowanego okresu badania przewidziano dodatkową 5-letnią obserwację kliniczną.

8. Punkty końcowe badania

Pierwszorzędowy punkt końcowy:

- średnia względna (%) zmiana objętości blaszki niezwapniałej (NCPV, mm^3) od wartości wyjściowej do kontrolnego CCTA wykonanego w stałym terminie 11 miesięcy (± 30 dni) od wyjściowego CCTA, oceniona ilościowo w CCTA.

Drugorzędowe punkty końcowe:

- zmiany PAV, TPV, CPV, LAP, cech blaszki wysokiego ryzyka, PVAT
- zmiana FFR-CT oraz przejście od istotnego niedokrwienia do stanu bez niedokrwienia;
- zmiany w zakresie profilu lipidowego, stężenia hsCRP ;
- EQ-5D-5L;
- MACE: zawał serca niezakończony zgonem, udar niezakończony zgonem, zgon z dowolnej przyczyny, hospitalizacja sercowo-naczyniowa i nieplanowana rewaskularyzacja

9. Oczekiwane korzyści

Uczestnicy mogą odnieść korzyść z wczesnego wykrycia dotychczas bezobjawowej miażdżycy wieńcowej oraz z optymalizacji prewencji sercowo-naczyniowej. Wszyscy uczestnicy otrzymują poradnictwo dotyczące stylu życia wraz z materiałami pisemnymi. W ramieniu plaque-guided lekarz prowadzący prowadzi prewencję z wykorzystaniem pełnej informacji o fenotypie blaszki miażdżycowej; w ramieniu clinical-risk-guided uczestnik otrzymuje na Wizycie 3 pełny wynik kontrolnego CCTA wraz z oceną dynamiki blaszki miażdżycowej. We wszystkich grupach zmiany spełniające kryteria diagnostyki inwazyjnej, istotne klinicznie zmiany pozasercowe oraz wyniki krytyczne wymagające natychmiastowego postępowania są przekazywane niezwłocznie. Jednocześnie nie można zagwarantować indywidualnej korzyści zdrowotnej z udziału w badaniu. Korzyścią naukową i społeczną będzie określenie, czy CCTA z ilościową oceną blaszki może służyć jako narzędzie przesiewowe oraz jako źródło informacji kierującej prewencją pierwotną.

10. Opis ryzyka

Udział w badaniu wiąże się przede wszystkim z ryzykiem związanym z CCTA, obejmującym ekspozycję na promieniowanie jonizujące, podanie jodowego środka kontrastowego i możliwość reakcji na kontrast, a także z potencjalnymi działaniami niepożądanymi stosowanych leków hipolipemizujących. Ryzyko ograniczane jest przez kryteria włączenia i wykluczenia, standaryzowane protokoły bezpieczeństwa, centralną kontrolę jakości obrazowania oraz monitorowanie zdarzeń niepożądanych. Bezpieczeństwo będzie nadzorowane przez niezależną Radę Monitorowania Danych i Bezpieczeństwa (DSMB, Data and Safety Monitoring Board), a zdarzenia MACE przez niezależny Komitet ds. Oceny Zdarzeń (Event Adjudication Committee