



انستیتو آموزشی، تحقیقاتی و درمانی قلب و عروق شهید رجایی

بررسی تاثیر داپاگلیفلوزین بر آسیب حاد کلیوی ناشی از مواد حاجب در بیماران با سندرم حاد کرونر تحت آنژیوگرافی: یک کارآزمایی بالینی تصادفی چندمرکزه و دوسوکور

شناسنامه طرح

4020274	کد رهگیری طرح
	تاریخ تصویب پیش پروپوزال
بررسی تاثیر داپاگلیفلوزین بر آسیب حاد کلیوی ناشی از مواد حاجب در بیماران با سندرم حاد کرونر تحت آنژیوگرافی: یک کارآزمایی بالینی تصادفی چندمرکزه و دوسوکور	عنوان طرح
Evaluating the role of dapagliflozin on preventing contrast-associated acute kidney injury in patients with acute coronary syndrome undergoing angiography (DARIUS); a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial	عنوان لاتین طرح
09127865029	تلفن
hessamkakavand@yahoo.com	پست الکترونیکی
کارآزمایی بالینی-Clinical trial	نوع مطالعه
1402/11/01	تاریخ شروع
1403/12/29	تاریخ خاتمه
بله	آیا طرح چند مرکزی است؟
داخل کشور	مرکز/مراکز دیگر
مرکز آموزشی، پژوهشی و درمانی قلب و عروق شهید رجایی	نام سازمان تصویب کننده اولیه پروپوزال
بیمارستان شهید رجایی	محل اجرای طرح
بیمارستان قلب شهید رجایی	محل اجرای طرح
دانشگاه و مراکز تحقیقاتی	سازمان مجری
	سازمان مجری
Rajaie Cardiovascular Medical and Research Center, Iran University of Medical Sciences	دانشکده/محل خدمت
داروسازی	رشته تخصصی
	توضیحات
کاربردی	نوع طرح ها

مجری همکاران

نام و نام خانوادگی	سمت در طرح	نوع همکاری	توضیحات
حسام کاکاوند	مجری اصلی / نویسنده مقاله	طراحی و تدوین طرح	
علی زاهد مهر	مجری اصلی / نویسنده مقاله	طراحی و تدوین طرح	
ناصر هداوند	ناظر	نظارت بر اجرای طرح	
هومن بخشنده آپکنار	همکار طرح	مشاوره و آنالیز آماری	
یاسر جناب	مجری و نویسنده مقاله	طراحی و تدوین طرح	مجری طرح در مرکز قلب تهران
مریم آفاکوچک زاده	مجری و نویسنده مقاله	طراحی و تدوین طرح	محقق اصلی در مرکز قلب تهران
زهرا شفیعی	همکار طرح	مشاور	
شهیده امینی	همکار طرح	ارزیابی بالینی بیماران	

دانشده/مرکز مربوطه

رده	نوع ارتباط با مرکز
گروه داخلی	وارد کننده

اطلاعات تفصیلی

آیتم ها	متن
بیان مسئله	<p>بیماری ایسکمی قلب همچنان شایع ترین علت مرگ و میر در دنیا می باشد (1). بیماری های آترواسکلروتیک قلبی-عروقی (ASCVD) به دلیل تشکیل پلاک های آترومایی و انسداد یک یا چند شریان ایجاد می شوند و می توانند منجر به بروز سندرم های حاد و مزمن کرونر شوند (2).</p> <p>اقدامات مداخله ای کرونری از طریق پوست (PCI) یا انژیوپلاستی کرونر یک مداخله نسبتاً شایع جهت تشخیص یا انجام فرایند ریواسکولاریزیشن (revascularization) می باشند که امروزه به فرایندی معمول در درمان بیماران مبتلا به آنژین ناپایدار، انفارکتوس حاد میوکارد و بیماران با بیماری ایسکمی پایدار قلب تبدیل شده است. طبق آخرین گایدلاین مربوط به سندرم حاد کرونر که در سال 2023 منتشر شده، PCI اولیه بعنوان خط اول درمان در بیماران دچار انفارکتوس حاد میوکارد با افزایش قطعه ST (STEMI) می باشد (3).</p> <p>آنژیوگرافی عروق کرونر و مداخلات قلبی و عروقی به کمک ماده حاجب امروزه بخش قابل توجهی از فرایند تشخیصی و درمانی را در حوزه قلب و عروق تشکیل می دهد و استفاده از آن روز به روز در حال افزایش است. با این حال، فرایند PCI بدون ریسک نبوده و میتواند منجر به بروز عوارض مختلف شود. از این عوارض و مشکلات ناشی از پروسیجر می توان دایسکشن شریان کرونر و انسداد حاد، هماتوم اینترامورال، پرفوراسیون، امبولی دیستال، ایسکمی میوکارد پس از پرفیوژن مجدد، خونریزی در محل دسترسی عروقی، خونریزی ناشی از انتی کواگولانت ها، افت پلاکت و آریتمی را نام برد (4و5).</p> <p>یکی از عوارض شایع ناشی از PCI اسیب حاد کلیوی (AKI) ناشی از ماده حاجب (CA-AKI) یا contrast associated acute kidney injury که در گذشته به آن contrast-induced nephropathy گفته میشد، می باشد. هرچند این عارضه در اکثر مواقع برگشت پذیر میباشد اما وقوع آن سبب طولانی شدن مدت بستری، افزایش مرگ و میر و افزایش هزینه های تحمیلی بر بیمار و سیستم بهداشت و درمان می گردد (6).</p> <p>تا کنون ریسک فاکتور های متعددی که میزان بروز CA-AKI را افزایش میدهد شناسایی شده اند. از جمله آنها می توان سن بالا، ابتلا به نارسایی مزمن کلیه، نارسایی قلبی، مصرف همزمان داروهای نفروتوکسیک، آنمی، حجم بالای ماده</p>

<p>حاجب، تجویز داخل شریانی ماده حاجب و یا استفاده از ماده حاجب با اسمولاریته بالا را نام برد (7). از این رو مدیریت و پیشگیری از آسیب حاد کلیوی ناشی از مواد حاجب در بیمارانی که تحت PCI قرار می گیرند، یک چالش بزرگ برای جامعه و نظام سلامت میباشد و پرداختن به این موضوع از اهمیت بسیاری برخوردار است.</p> <p>داروهای مهارکننده کوترانسپورتر سدیم-گلوکز (SGLT2 Inhibitor) از جدیدترین داروهای کاهنده قند خون بوده که با مهار این کوترانسپورتر از بازجذب گلوکز جلوگیری کرده و موجب افزایش دفع گلوکز در ادرار میشوند. کوترانسپورتر سدیم-گلوکز یک انتقال دهنده با ظرفیت بالا است که در بخش S1 توپول های کلیوی پروگزیمال توزیع شده و مسئول بازجذب گلوکز می باشد. تا کنون مکانیسم های مختلفی برای بروز CA-AKI مطرح شده که یکی از مهم ترین آنها آسیب هایپوکسیک به سلول های اپیتلیال لوله پروگزیمال و پیشرفت فیبروز کلیوی به تبع آن می باشد (8). مطالعات نشان داده اند که داروهای SGLT2 Inhibitor با مهار بیان فاکتور هیپوکسی (1α-HIF) می توانند از پیشرفت نفروپاتی جلوگیری کنند. همچنین SGLT2 inhibitors باعث عبور بیشتر سدیم در امتداد نفرون میشوند و این سدیم توسط سلول های ماکولا (سلول هایی که از طریق آدنوزین برای منقبض کردن شریان های گومرولی آوران عمل می کنند) حس می شود، در نتیجه با کاهش فشار داخل گومرولی از گومرول ها محافظت می کند (9).</p> <p>با توجه به مشاهده اثرات بسیار سودمند کلیوی این داروها در مطالعات مختلف بر آن سدیم تا اثرات احتمالی این داروها را در پیشگیری از آسیب کلیوی ناشی از مواد حاجب بررسی کنیم.</p>	
<p>احتمال وقوع CA-AKI در این بیماران یکی از مهم ترین موانع استفاده از ماده حاجب به شمار می رود، هرچه روش های بیشتری جهت پیشگیری از وقوع این عارضه در دسترس باشد تعداد بیشتری از بیماران می توانند از امکان استفاده از این روش های درمانی و تشخیصی بهره مند گردند.</p> <p>همچنین کاهش این عارضه سبب کاهش موربیدیتی و مورتالیتی بیماران چه در کوتاه مدت و چه در بلند مدت خواهد شد، چنانچه اثرات مثبت داپاگلیفلوزین در پیشگیری از CA-AKI به اثبات برسد یک گزینه در دسترس و مطلوب جهت تجویز در بیمارانی خواهد بود که ریسک وقوع این عارضه در ایشان بالاست.</p> <p>مطالعه فعلی اولین کارآزمایی بالینی کنترل شده خواهد بود که تاثیر این مداخله را در پیشگیری از آسیب حاد کلیوی ناشی از مواد حاجب بررسی میکند.</p>	<p>ضرورت اجرا</p>
<p>در حال حاضر AKI ناشی از مواد حاجب به عنوان سومین علت اصلی آسیب حاد کلیه در بیماران بستری در بیمارستان می باشد، و مسئول 11% از موارد آسیب حاد کلیوی در بیمارستان است (10). شیوع CA-AKI پس از اقدامات کرونر در مطالعات مختلف بسیار متنوع است. این تفاوت به علت اندیکاسیون آنژیوگرافی و جمعیت مورد مطالعه می باشد. بطور مثال شیوع CA-AKI در بیماران تحت آنژیوگرافی الکیتیو حدود 3 درصد بوده (11) ولی این عدد در بیمارانی که با انفارکتوس حاد میوکارد مراجعه می کنند می تواند حتی به 30 درصد هم برسد (12) که نشان دهنده اهمیت این موضوع در جمعیت دچار سکته قلبی می باشد.</p> <p>تا کنون مطالعات زیادی جهت یافتن اقدامات موثر برای کاهش ریسک این عارضه انجام شده است. بیشترین شواهد موجود در حال حاضر مربوط به استیل سیستئین و استاتین ها می باشد. با توجه به اینکه تاثیر هیدراتاسیون در پیشگیری از CA-AKI اثبات شده بوده و طبق گایدلاین های رادیولوژی در همه ی بیماران با ریسک بالا توصیه می شود، در این بخش از مطالعات مربوط به هیدراتاسیون گذشته و تنها مداخلات دارویی را مرور می کنیم.</p> <p>در مطالعه Marenzi و همکاران که نتایج آن در سال 2006 در NEJM منتشر شده، مشاهده شد که تجویز استیل سیستئین می تواند بطور چشمگیری ریسک بروز CA-AKI را در بیماران تحت primary PCI کم کند. در این مطالعه 354 بیمار وارد شده و به سه گروه پلاسبو، استیل سیستئین با دوز پایین و استیل سیستئین با دوز بالا تقسیم شدند. در نهایت مشاهده شد که ریسک بروز CA-AKI در گروه پلاسبو 33 درصد، و در گروه استیل سیستئین با دوز پایین و بالا به ترتیب 15 و 8 درصد می باشد (12) ($P < 0.001$).</p> <p>در مطالعه PRATO-ACS که نتایج آن در سال 2014 در JACC منتشر شد، Leoncini و همکاران مشاهده کردند که تجویز دوز بالای استاتین در بیماران با NSTEMI-ACS که کاندید early invasive strategy می باشند، می تواند ریسک</p>	<p>بررسی متون</p>

بروز CA-AKI را کم کند. در این مطالعه 504 بیمار وارد شدند و در دو گروه رزوواستاتین (40 میلی‌گرم روز اول و سپس 20 میلی‌گرم روزانه) و پلاسبو تقسیم شدند. در نهایت ریسک بروز عارضه در گروه استاتین 6.7 درصد و در گروه پلاسبو 15.1 درصد گزارش شد (13) (OR: 38%, 95% CI 0.2-0.71; p=0.003).

در همین سال (2014) نتایج مطالعه TRACK-D هم در JACC منتشر شد. این مطالعه از نظر مداخله (رزوواستاتین) مشابه با مطالعه PRATO-ACS بود ولی ستینگ انجام مطالعه در بیماران Elective Angiography بود. در این مطالعه حدود 3 هزار بیمار با سابقه دیابت و نارسایی مزمن کلیوی که کاندید انجام آنژیوگرافی کرونر یا عروق محیطی (با یا بدون اینترونشن) بودند به دو گروه رزوواستاتین (10 میلی‌گرم) یا پلاسبو تقسیم شدند. در نهایت مشاهده شد که ریسک بروز CA-AKI در گروه استاتین بطور قابل ملاحظه‌ای از گروه پلاسبو کمتر بود (2.3%) (p=0.01, vs. 3.9%). (11).

جدیدترین مطالعه در این زمینه مطالعه NITRATE-CIN می‌باشد که نتایج آن در کنگره ESC 2023 گزارش شد. این مطالعه اثربخشی نیترات غیرارگانیک در پیشگیری از CA-AKI در بیماران با ریسک بالای AKI که با NSTEMI-ACS مراجعه کرده و کاندید early invasive strategy می‌باشند، بررسی کرد. در نهایت 640 بیمار وارد مطالعه شده و دیده شد که نیترات می‌تواند بروز CA-AKI را بطور قابل ملاحظه کاهش دهد. ریسک بروز CA-AKI در گروه نیترات 9.1 درصد و در گروه پلاسبو 30.5 درصد گزارش شد (14) (P<0.001).

داروهای مهارکننده SGLT2 از جدیدترین دسته داروهای کاهنده قند خون بوده که به مرور تاثیرات مفید آنها در نارسایی قلبی هم مشاهده شد و هم اکنون بعنوان خط اول درمان بیماران با نارسایی قلبی (صرف نظر از EF) می‌باشند (15). به مرور زمان و با مشاهده نتایج مطالعات بزرگ قلبی-عروقی این داروها متوجه شدیم که این داروها اثرات محافظتی بر روی کلیه (نفروپروتکتیو) نیز دارند. از همین رو سه مطالعه بالینی بزرگ برای اثبات اثربخشی این داروها در جلوگیری از پیشرفت نارسایی کلیوی طراحی شد که در هر 3 این مطالعات داروهای مهارکننده SGLT2 توانستند بطور معنادار سرعت پیشرفت آسیب کلیوی را کاهش دهند (16-18).

همان طور که گفته شد تمامی این مطالعات در جمعیت دچار نارسایی مزمن کلیوی بوده و تاثیر این داروها در جلوگیری از آسیب حاد کلیوی در یک مطالعه کنترل شده و تصادفی به اثبات نرسیده است. با این حال مطالعات مشاهده‌ای و گذشته نگر متعددی احتمال سودمندی این داروها را در پیشگیری از آسیب حاد کلیوی نشان داده اند که نیازمند اثبات در یک مطالعه بالینی تصادفی شده و مداخله ای می‌باشد. بطور مثال در یک متا آنالیز که مجموع 5 مطالعه بزرگ این داروها با بیش از 38 هزار بیمار مورد بررسی قرار گرفت دیدیم که مصرف SGLT2 inhibitor می‌تواند تا 25 درصد ریسک آسیب حاد کلیوی را کاهش دهد (19).

همچنین نتایج آنالیز ثانویه مطالعه AMI PROTECT با امپاگلیفلوزین نشان داد که مصرف این دارو می‌تواند تا بیش از 10 درصد ریسک آسیب حاد کلیوی ناشی از مواد حاجب را در بیمارانی که تحت آنژیوگرافی قرار می‌گیرند کاهش دهد (20).

نتایج یک متا آنالیز دیگر که مجموع مطالعات مداخله ای و مشاهده ای را در بر میگرفت هم نشان داد که مصرف مهارکننده های SGLT2 (امپاگلیفلوزین، داپاگلیفلوزین و کاناگلیفلوزین) می‌تواند تا 36 درصد ریسک بروز نارسایی حاد کلیوی شدید (منجر به بستری) را تا 36 درصد کاهش دهد (21).

با توجه به جمیع موارد گفته شده و اثرات اثبات شده این داروها در محافظت از کلیه جای خالی یک مطالعه بالینی کنترل شده و تصادفی که تاثیر این داروها در پیشگیری از آسیب حاد کلیوی را بررسی کند احساس شده و محققین طرح فعلی سعی در پر کردن خلا دانش در این زمینه دارند.

منابع

- Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. PLoS Med. 2006;3:e442
- Bhatt DL, Lopes RD, Harrington RA. Diagnosis and Treatment of Acute Coronary Syndromes: A Review. JAMA. 2022 Feb 15;327(7):662-675. doi: 10.1001/jama.2022.0358. Erratum in: JAMA. 2022 May 3;327(17):1710. PMID: 35166796
- Robert A Byrne and others, 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary

syndromes: Developed by the task force on the management of acute coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC), *European Heart Journal*, 2023; ehad191

Tavakol M, Ashraf S, Brener SJ. Risks and complications of coronary angiography: a .4
 .comprehensive review. *Global journal of health science*. 2012 Jan;4(1):65

Arbab-Zadeh A, Fuster V. The risk continuum of atherosclerosis and its implications for .5
 defining CHD by coronary angiography. *Journal of the American College of Cardiology*.
 .2016 Dec 6;68(22):2467–78

Mehran R, Dangas GD, Weisbord SD. Contrast-Associated Acute Kidney Injury. *N Engl J* .6
 .Med. 2019 May 30;380(22):2146–2155. doi: 10.1056/NEJMra1805256. PMID: 31141635

McCullough PA, Adam A, Becker CR, et al. Risk prediction of contrast-induced .7
 nephropathy. *Am J Cardiol* 2006; 98(6A): 27K–36K

Zhang L, Liu L, Bai M, et al. Hypoxia-induced HE4 in tubular epithelial cells promotes .8
 extracellular matrix accumulation and renal fibrosis via NF- κ B. *FASEB J*. 2020;34

Bailey CJ, Day C, Bellary S. Renal Protection with SGLT2 Inhibitors: Effects in Acute and .9
 Chronic Kidney Disease. *Curr Diab Rep*. 2022 Jan;22(1):39–52. doi:
 10.1007/s11892-021-01442-z. Epub 2022 Feb 3. PMID: 35113333; PMCID: PMC8888485

McCullough PA, Choi JP, Feghali GA, et al. Contrast-induced acute kidney injury. *J Am* .10
 .Coll Cardiol. 2016;68:1465–1473

Han Y, Zhu G, Han L, et al. Short-term rosuvastatin therapy for prevention of .11
 contrast-induced acute kidney injury in patients with diabetes and chronic kidney disease.
J Am Coll Cardiol. 2014;63(1):62–70. doi:10.1016/j.jacc.2013.09.017

Marenzi G, Assanelli E, Marana I, et al. N-acetylcysteine and contrast-induced .12
 nephropathy in primary angioplasty. *N Engl J Med*. 2006;354(26):2773–2782.
 doi:10.1056/NEJMoa054209

Leoncini M, Toso A, Maioli M, Tropeano F, Villani S, Bellandi F. Early high-dose .13
 rosuvastatin for contrast-induced nephropathy prevention in acute coronary syndrome:
 Results from the PRATO-ACS Study (Protective Effect of Rosuvastatin and Antiplatelet
 Therapy On contrast-induced acute kidney injury and myocardial damage in patients with
 Acute Coronary Syndrome). *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(1):71–79.
 doi:10.1016/j.jacc.2013.04.105

Beirne AM, Mitchelmore O, Palma S, et al. NITRATE-CIN Study: Protocol of a .14
 Randomized (1:1) Single-Center, UK, Double-Blind Placebo-Controlled Trial Testing the
 Effect of Inorganic Nitrate on Contrast-Induced Nephropathy in Patients Undergoing
 Coronary Angiography for Acute Coronary Syndromes. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*.
 2021;26(4):303–309. doi:10.1177/1074248421000520

McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2023 Focused Update of the 2021 ESC .15
 Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure [published
 online ahead of print, 2023 Aug 25]. *Eur Heart J*. 2023;ehad195.
 doi:10.1093/eurheartj/ehad195

Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 .16
 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med*. 2019 Jun 13;380(24):2295–2306. doi:
 .10.1056/NEJMoa1811744. Epub 2019 Apr 14. PMID: 30990260

Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, et al. Dapagliflozin in Patients with .17
 Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med*. 2020 Oct 8;383(15):1436–1446. doi:
 .10.1056/NEJMoa2024816. Epub 2020 Sep 24. PMID: 32970396

Herrington WG, Staplin N, Wanner C, et al. Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney .18
 Disease. *N Engl J Med*. 2023 Jan 12;388(2):117–127. doi: 10.1056/NEJMoa2204233.

<p>.Epub 2022 Nov 4. PMID: 36331190; PMCID: PMC7614055</p> <p>Neuen BL, Young T, Heerspink HJL, et al. SGLT2 inhibitors for the prevention of kidney failure in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. Lancet Diabetes Endocrinol. 2019 Nov;7(11):845-854. doi: 10.1016/S2213-8587(19)30256-6. Epub 2019 Sep 5. Erratum in: Lancet Diabetes Endocrinol. 2019 Dec;7(12):e23. PMID: 31495651.</p> <p>Paolisso P, Bergamaschi L, Cesaro A, et al. Impact of SGLT2-inhibitors on contrast-induced acute kidney injury in diabetic patients with acute myocardial infarction with and without chronic kidney disease: Insight from SGLT2-I AMI PROTECT registry. Diabetes Res Clin Pract. 2023 Aug;202:110766. doi: 10.1016/j.diabres.2023.110766. Epub 2023 Jun 3. PMID: 37276980.</p> <p>Menne J, Dumann E, Haller H, Schmidt BMW. Acute kidney injury and adverse renal events in patients receiving SGLT2-inhibitors: A systematic review and meta-analysis. PLoS Med. 2019 Dec 9;16(12):e1002983. doi: 10.1371/journal.pmed.1002983. PMID: 31815931; PMCID: PMC6901179.</p>	
<p>• هدف اصلی:</p> <p>بررسی اثربخشی داپاگلیفلوزین در پیشگیری از آسیب حاد کلیوی ناشی از مواد حاجب در بیماران دچار سندرم حاد کرونر که کاندید آنژیوگرافی عروق کرونر می‌باشند.</p> <p>• اهداف فرعی:</p> <p>بررسی اثربخشی داپاگلیفلوزین در کاهش طول مدت بستری در بیماران دچار سندرم حاد کرونر</p> <p>بررسی اثربخشی داپاگلیفلوزین در پیشگیری از آسیب حاد کلیوی ناشی از مواد حاجب در بیماران STEMI که تحت primary PCI قرار می‌گیرند.</p> <p>بررسی اثربخشی داپاگلیفلوزین در پیشگیری از آسیب حاد کلیوی ناشی از مواد حاجب در بیماران NSTE-ACS که تحت آنژیوگرافی عروق کرونر قرار می‌گیرند.</p> <p>بررسی تاثیر داپاگلیفلوزین بر کاهش نیاز به renal replacement therapy در بیماران دچار سندرم حاد کرونر که کاندید آنژیوگرافی عروق کرونر می‌باشند.</p> <p>مقایسه عوارض جانبی مشاهده شده در دو گروه مداخله و کنترل</p> <p>• هدف کاربردی:</p> <p>در صورت اثبات فرضیه این مطالعه، استفاده از داروی داپاگلیفلوزین به عنوان داروی با اثرات محافظتی بر عملکرد کلیه، می‌تواند به عنوان پیشگیری در بروز CA-AKI در بیماران دچار انفارکتوس حاد قلبی موثر واقع شده و یک گزینه مطلوب جهت تجویز در بیمارانی خواهد بود که ریسک وقوع این عارضه در آنان بالاست.</p>	<p>اهداف: هدف اصلی، اهداف اختصاصی، هدف کاربردی</p>
<p>• داپاگلیفلوزین می‌تواند به عنوان یکی از استراتژی‌های درمانی جهت کمک به جلوگیری از CA-AKI در بیماران دچار سندرم حاد کرونر مورد استفاده قرار گیرد</p> <p>• داپاگلیفلوزین می‌تواند مدت زمان بستری در بیمارستان پس از دریافت ماده حاجب در بیماران تحت آنژیوگرافی عروق کرونر را کاهش دهد</p> <p>• داپاگلیفلوزین می‌تواند باعث بهبود عملکرد کلیه قبل از ترخیص در بیمارانی که مواد حاجب دریافت کرده اند بشود</p> <p>• داپاگلیفلوزین احتمال نیاز به renal-replacement therapy را در بیماران با سندرم حاد کرونر کاهش میدهد</p>	<p>فرضیات یا سوالات پژوهشی</p>

<p>• تجویز داپاگلیفلوزین در جمعیت مورد مطالعه که در ریسک آسیب کلیوی هستند ایمن است</p>	
<p>از بیماران در زمان بستری روزانه آزمایشات BUN، Cr، Na، K و FBS چک خواهد شد. همچنین چک BS بسته به نظر پزشک معالج ممکن است هر زمان که نیاز باشد انجام گیرد. در صورتی که بیمار دچار AKI بعد از پروسیجر شود، چارت intake-output و همچنین ABG-VBG روزانه نیز چک می شود. پس از پروسیجر ادرار 24 ساعته (برای 1 روز) جمع آوری شده و حجم آن ثبت می گردد. در صورتی که بیمار قبل از 48 ساعت از زمان پروسیجر از بیمارستان مرخص شود، از بیمار درخواست شده که یک آزمایش Cr در روز دوم بعد از بستری بصورت سرپایی انجام داده و نتیجه را به اطلاع محقق برساند. در صورتی که در آزمایش 48 ساعت بعد، شواهد AKI رویت شد، از بیمار درخواست شده تا مجدد یک آزمایش دیگر پس از 7 روز از زمان بستری بصورت سرپایی انجام داده و نتیجه را به اطلاع محقق برساند.</p>	<p>مشخصات ابزار جمع آوری اطلاعات و نحوه جمع آوری آن</p>
<p>این مطالعه از نوع کارآزمایی بالینی تصادفی شده دوسوکور بوده و در بیمارستان های مرکز قلب شهید رجایی و مرکز قلب تهران انجام می شود. بیماران پس از ورود به مطالعه در یکی از دو گروه مداخله یا کنترل قرار خواهند گرفت. جهت انجام کورسازی داروی بیمار بر اساس کد اختصاص یافته به بیمار در سیستم تصادفی ساز در اختیار بخش قرار خواهد گرفت و در باکس دارویی بیمار مربوطه قرار داده شده و هنگام انتقال بیمار به بخش های دیگر، داروی وی نیز تحویل بخش مقصد خواهد شد. جهت تصادفی سازی از سیستم تصادفی ساز بلوکی استفاده خواهد شد و بیماران به نسبت 1 به 1 توسط سیستم آنلاین کامپیوتری در بلوک های چهارتایی در گروه مداخله یا کنترل قرار خواهند گرفت. بیماران پس از ورود به اورژانس و مسجل شدن تشخیص سندرم حاد کرونر (STE-ACS or NSTEMI-ACS) در صورتی که کاندید primary PCI یا early invasive strategy شدند مورد بررسی قرار می گیرند و در صورتی که معیارهای ورود را داشتند وارد مطالعه می شوند. بعد از کسب رضایتنامه کتبی ، بیماران در دو گروه دریافت کننده داپاگلیفلوزین و گروه کنترل وارد مطالعه خواهند شد. بیماران در گروه مداخله در ابتدا 20 میلی گرم داپاگلیفلوزین بلافاصله پس از تصادفی سازی و قبل از ورود به کت لب دریافت کرده و روزهای بعد 10 میلی گرم داپاگلیفلوزین روزانه (برای حداقل 48 ساعت و حداکثر 7 روز) دریافت خواهند کرد. بیماران در گروه کنترل پلاسبوی همسان دریافت خواهند کرد. قرص داپاگلیفلوزین (با برند داپاگلوز) و پلاسبوی کاملاً همسان آن توسط شرکت درمان یاب در قوطی های مشابه و با لیبل همسان تولید شده و به منظور طرح فعلی به محقق اهدا شده اند. تنها تفاوت موجود بین این دو فراورده (قرص فعال یا پلاسبوی) در بیج نامبر آنها بوده که در اختیار شرکت بوده و در صورت لزوم (جهت آنالیزهای میانی، در پایان مطالعه و یا بسته به درخواست DSMB) کدها شکسته میشوند.</p>	<p>روش اجرا</p>
<p>همان طور که اشاره شد شیوع CA-AKI در جمعیت MI در مطالعات مختلف بسیار متنوع گزارش شده و این میزان از 10 تا 35 درصد متفاوت می باشد. با توجه به اینکه بروز این عارضه در مراکز بیمارگبری حدود 20 درصد است، برای دیدن کاهش 25 درصدی این میزان بر اثر مصرف داپاگلیفلوزین و در نظر گرفتن توان 80 درصدی و سطح معنی داری 5 درصد و همچنین میزان ریزش نمونه ها برابر با 5 درصد به حجم نمونه ای برابر با 750 نفر در هر گروه نیاز است. میزان اثربخشی 25% از نتایج مطالعات مشاهده ای با این داروها بدست آمده است. محاسبات نرم افزار G-power برای مقایسه دو نسبت انجام گردید که خروجی آن در زیر آمده است:</p> <p>z tests - Proportions: Difference between two independent proportions</p>	<p>روش محاسبه حجم نمونه و تعداد آن</p>

Analysis: A priori: Compute required sample size

Input: Tail(s) = One

Proportion p2 = 0.2

Proportion p1 = 0.15

 α err prob = 0.05Power (1- β err prob) = 0.8

Allocation ratio N2/N1 = 1

Output: Critical z = 1.6448536

Sample size group 1 = 714

Sample size group 2 = 714

Total sample size = 1428

Actual power = 0.8004696

ملاحظات اخلاقی

بیمارانی که مشمول معیارهای ورود به مطالعه می شوند قبل از شروع مداخله می بایست رضایت نامه کتبی را تایید و امضاء نمایند. در کلیه مراحل اجرای طرح اصول اساسی بیانیه هلسینکی رعایت شده و نیز مراحل انجام منطبق با مصوبات کمیته اخلاق بیمارستان شهید رجایی خواهد بود. شروع مطالعه پس از اخذ کد اخلاق و ثبت مطالعه در دیتابیس مطالعات بالینی (IRCT) خواهد بود. همچنین کلیه اطلاعات بیماران به صورت محرمانه حفظ شده و در اختیار هیچ فرد حقیقی یا حقوقی قرار داده نمی شود.

هیچ گونه هزینه اضافی به بیماران تحمیل نمی شود. آزمایشات روز اول و دوم در زمان بستری بیمار جز آزمایشات روتین چک شده برای تمامی بیماران ACS بوده و هزینه اضافه ای نخواهد داشت. در خصوص هزینه چک شدن آزمایشات اضافه (پس از ترخیص) مطابق جدول پیوست بیمار هزینه ای بابت آزمایشات اضافه یا ایاب و نهاب پرداخت نمی کند. همچنین داروی داپاگلیفلوزین (یا پلاسبو) بطور رایگان از طرف شرکت درمان یاب به این مطالعه اهدا شده و در اختیار بیماران قرار خواهد گرفت. فلذا بیمار هزینه ای بابت دارو پرداخت نخواهد کرد.

این مطالعه تحت نظارت کمیته DSMB خارج از طرح (شامل دکتر پرهام صادقی پور: متخصص قلب و عروق، دکتر ستایش صادقی: متخصص فارماکوتراپی، دکتر آرش جلالی: متخصص آمار و دکتر آذین غفاری: فوق تخصص نفروژنی) انجام خواهد شد و کمیته DSMB اجازه شکستن کد درمان و توقف مطالعه را در هر زمان از مطالعه خواهد داشت. همچنین هرگونه حادثه یا عارضه متناسب به پژوهش بدون تحمیل هزینه به بیمار، پیگیری و درمان خواهد شد و بیماران در صورت تمایل در هر زمان می توانند از مطالعه خارج شوند.

**محدودیت‌های اجرایی طرح
وروش کاهش آنها**

مهم ترین محدودیت های طرح، عدم ورود بیماران به مطالعه در روزهای تعطیل و یا شیفت های شب بوده که مستلزم همکاری دقیق و مستمر همکاران کادر پرستاری و ارتباط آنها با محقق اصلی طرح میباشد. برای این منظور، بایستی همکاران پرستار (بخصوص پرستاران شیفت شب اورژانس و کت لب) بطور دقیق در جریان طرح قرار گرفته و بعنوان همکار طرح وارد این مطالعه شده تا از خدمات آنها به نحو احسن استفاده شود.

حجم نمونه بالا از دیگر محدودیت های اجرایی طرح خواهد بود، ولی با توجه به میزان شیوع پیامد اولیه در جمعیت مطالعه، برای رسیدن به مطالعه ای با توان بالا بایستی این تعداد حجم نمونه حفظ گردد. با توجه به میزان مراجعات به

<p>دو بیمارستان مرکز قلب شهید رجایی و مرکز قلب تهران، پیش بینی میشود بیمارگیری به مدت حداکثر 2 سال بطول بینجامد. با این حال تمهیداتی در نظر گرفته شده تا در صورت سرعت بیمارگیری پایین، مراکز دیگری هم بعنوان مرکز بیمارگیری به طرح اضافه گردند.</p> <p>همچنین محدودیت بعدی، عدم مراجعه بیماران به آزمایشگاه جهت پیگیری بوده که برای رفع این موضوع بایستی اهمیت آسیب کلیوی و اهمیت داروی مطالعاتی دریافتی به دقت و توسط پزشک معالج برای بیمار شرح داده شده تا زمینه برای همکاری بیشتر بیمار محیا گردد.</p>	
<ul style="list-style-type: none"> • بیماران با سن بالای 18 سال که با تشخیص سندرم حاد کرونر بستری شده و کاندید آنژیوگرافی کرونر می باشند. • رضایت نامه آگاهانه شرکت در مطالعه را امضا کرده باشند. 	<p>معیارهای ورود (فقط مربوط به طرحهای کارآزمایی بالینی)</p>
<ul style="list-style-type: none"> • بیمارانی که از قبل تحت درمان با داروهای SGLT2 inhibitor بوده اند. • کلیرانس کراتینین کمتر از 25 میلی لیتر بر دقیقه • نارسایی شدید کبدی (child-pugh C) • سابقه حساسیت دارویی به داپاگلیفلوزین یا اجزای تشکیل دهنده قرص • عدم رضایت به شرکت در مطالعه • سابقه عفونت های مکرر ادراری • سابقه کتواسیدوز • بارداری • شیردهی 	<p>معیارهای خروج (فقط مربوط به طرحهای کارآزمایی بالینی)</p>
<p>جهت تصادفی سازی از سیستم تصادفی ساز بلوکی استفاده خواهد شد و بیماران به نسبت 1 به 1 توسط سیستم آنلاین کامپیوتری در بلوک های چهارتایی در گروه مداخله یا کنترل قرار خواهند گرفت. در این سیستم، مراکز بیمارگیری بطور جداگانه مشخص شده و فرد مسئول بیمارگیری در هر مرکز تنها دسترسی به وارد کردن بیماران در مرکز خود را خواهد داشت. پیش بینی میشود که میزان و سرعت بیمارگیری در دو مرکز برابر باشد. برگه تصادفی سازی و کدهای اختصاص یافته به بیماران توسط یک متخصص آمار خارج از مطالعه فعلی، طراحی خواهند شد و محقق تنها کد اختصاص یافته به بیمار را مشاهده کرده و دارو را مطابق کد در اختیار بیمار قرار خواهد داد.</p>	<p>چگونگی تصادفی سازی و Concealment (فقط مربوط به طرحهای کارآزمایی بالینی)</p>
<p>گروه مداخله داروی داپاگلیفلوزین دریافت خواهند کرد. این دارو با دوز 20 میلیگرم در ابتدا (قبل از انجام پروسیجر) و 10 میلیگرم روزانه در روزهای بعد برای 48 ساعت دریافت خواهند کرد.</p>	<p>تعریف گروه مداخله (فقط مربوط به طرحهای کارآزمایی بالینی)</p>
<p>گروه شاهد دقیقاً مطابق با گروه مداخله، ولی دارونمای همسان را دریافت خواهند کرد.</p>	<p>تعریف گروه شاهد یا مقایسه (فقط مربوط به طرحهای کارآزمایی بالینی)</p>
<p>جهت انجام کورسازی در این مطالعه از پلاسبو (دارونما)ی همسان استفاده خواهد شد. داروی بیمار بر اساس کد اختصاص یافته به بیمار در سیستم تصادفی ساز در اختیار بخش قرار خواهد گرفت و در باکس دارویی بیمار مربوطه قرار داده شده و هنگام انتقال بیمار به بخش های دیگر، داروی وی نیز تحویل بخش مقصد خواهد شد. هیچ یک از محققین، بیماران و فردی که دیتای نهایی را آنالیز میکند از اینکه بیمار در کدام گروه قرار دارد مطلع نخواهند بود. کمیته DSMB مطالعه اجازه شکستن کد درمان را در هر زمان از مطالعه خواهد داشت. همچنین در طول مطالعه پس از اتمام 25، 50 و 75 درصد از بیمارگیری، دیتای موجود توسط کمیته DSMB آنالیز شده و این کمیته می تواند در صورت مشاهده افزایش عوارض و آسیب به بیماران مطالعه را متوقف کند.</p>	<p>چگونگی کورسازی (Blinding) (فقط مربوط به طرحهای کارآزمایی بالینی)</p>

<ul style="list-style-type: none"> • پیامد اولیه: - میزان بروز آسیب حاد کلیوی در جمعیت مورد مطالعه (مطابق با معیار KDIGO) • پیامدهای ثانویه: - میزان نیاز به renal replacement therapy در زمان بستری در بیمارستان - میزان بروز acute kidney disease پس از 7 روز از انجام آنژیوگرافی - میزان بروز end-stage kidney disease پس از 90 روز از انجام آنژیوگرافی - میزان بروز طول مدت بستری در بیمارستان • پیامدهای ایمنی: - ریسک بروز عفونت های ادراری/تناسلی شامل سیستیت، پیلونفریت، پروستاتیت، واژینیت - ریسک بروز عفونت های تهدید کننده حیات - ریسک بروز هایپوگلاسمی 	<p>پیامدها اولیه (primary) ثانویه (secondary) ایمنی (Safety) (فقط مربوط به طرحهای کارآزمایی بالینی)</p>
<p>روز 2: تماس تلفنی با بیمار و یادآوری انجام آزمایشات و همچنین پرسش از وی بابت عوارض جانبی احتمالی مشاهده شده</p> <p>روز 4: تماس تلفنی با بیمار و پیگیری جواب آزمایشات</p> <p>روز 7: تماس تلفنی با بیمار (در صورت بروز AKI در آزمایش قبلی) و یادآوری تکرار آزمایشات</p> <p>روز 9 (در صورتی که با بیمار در روز 7 هم تماس گرفته شده بود): تماس تلفنی با بیمار و پیگیری جواب آزمایشات</p> <p>روز 90: تماس تلفنی با بیمار و پرسش در خصوص آسیب کلیوی نیازمند RRT در 90 روز اخیر.</p>	<p>پیگیری (follow up) (فقط مربوط به طرحهای کارآزمایی بالینی)</p>

جدول متغیرها

نحوه اندازه گیری	تعریف کاربردی	واحد اندازه گیری	نوع متغیر کیفی - اسمی است؟	نوع متغیر کمی - گسسته ای است؟	نوع متغیر کمی - پیوسته ای است؟	نقش متغیر	نام متغیر

جدول متغیرها

نحوه اندازه گیری	تعریف کاربردی	واحد اندازه گیری	نوع متغیر کیفی - اسمی است؟	نوع متغیر کیفی - رتبه ای است؟	نوع متغیر کمی - گسسته است؟	نوع متغیر کمی - پیوسته است؟	نقش متغیر	نام متغیر
Clinical records, lab findings (serum creatinine)	KDIGO Definition: Increase in plasma creatinine level that has increased by a factor of 1.5 times or more over the baseline value within 7 days after exposure to contrast medium, a plasma creatinine level that has increased by at least 0.3 mg/dL over the baseline value within 48 hours after exposure to contrast medium, or a urinary volume of less than 0.5 ml/kg/h that persists for at least 6 hours after exposure	Yes/No	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	مستقل	CA-AKI
By lab findings	a measure to define how kidneys are performing to filterate waste products	mg/dL	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	مستقل	Serum Creatinine
By medical records	The length of time during which a being or thing has existed	years	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	مستقل	Age
By medical records	the male sex or the female sex, based on biological differences	Male or female	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	مستقل	Gender
by medical records or with scales	a measure of the heaviness of the subjects	kilograms	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	مستقل	Weight
By medical records and/or lab findings	Based on ADA definitions (a FBS > 125 mg/dL, a 2hpp of > 199 mg/ dL or a Hb A1C > 6.5%) or receiving antidiabetic medications to control blood glucose	Yes or no	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	مستقل	Diabetes mellitus
By lab findings ((CBC	a Hgb < 13.5 g/dL in male patients or < 12 g/dL in female patients	Yes or No	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	مستقل	Anemia
By medical records	Any history of HFrEF, HFmrEF, or HFpEF based on the latest ESC HF guidelines	Yes or No	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	مستقل	Heart Failure
2D echocardiography	SV/EDV x 100	percentage	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	مستقل	LVEF
Cockcroft-gault formula	The creatinine clearance is a widely used test to estimate the glomerular filtration .(rate (GFR	mL/min	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	مستقل	Creatinine Clearance
By medical records	The generic name of the contrast media used in the procedure	-	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	مستقل	Contrast media
By medical records	Volume of contrast injected before the procedure	mL	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	مستقل	Contrast volume

جدول متغیرها

نحوه اندازه گیری	تعریف کاربردی	واحد اندازه گیری	نوع متغیر کیفی - اسمی است؟	نوع متغیر کیفی - رتبه ای است؟	نوع متغیر کمی - گسسته است؟	نوع متغیر کمی - پیوسته است؟	نقش متغیر	نام متغیر
By medical records	Concomitant use of ACEIs, ARBs, NSAIDs, SGLT2 inhibitors, and other potential nephrotoxic agent	Yes or no	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	مستقل	Nephrotoxic or nephrotoxic agents
objective	Total volume of urine collected in urine-bag during a 24-hour period	milliliter	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	مستقل	حجم ادرار 24 ساعته

زمانبندی و اجرا

شرح مختصر مرحله	درصد مرحله	مدت زمان اجرا - ماه	از تاریخ	تا تاریخ
تدوین پروتکل، اخذ کد اخلاق و ثبت در سامانه clinicaltrials		3	1402/10/02	1402/12/29
بیمارگیری		15	1403/01/01	1404/03/31
آنالیز داده ها و نگارش مقاله		1	1404/04/01	1404/04/31

هزینه پرسنلی

نام و نام خانوادگی	توصیف دقیق فعالیتی که فرد باید در این تحقیق انجام دهد	کل حق الزحمه - ریال
حسام کاکاوند	غریبال گری و وارد کردن بیماران به مطالعه در روزهای تعطیل و شیفت شب برای حدود 600 بیمار (هر بیمار 50 هزار تومان)	300,000,000

هزینه آزمایشات و خدمات تخصصی

نام خدمت	نام مؤسسه ارائه کننده خدمت	تعداد یا مقدار لازم	قیمت واحد - ریال	قیمت کل - ریال
چک کراتینین سرم		750	100,000	75,000,000

هزینه مسافرت

مقصد	تعداد مسافرت در زمان اجرای طرح و منظور آن	نوع وسیله نقلیه	تعداد مسافرت	مبلغ
ایاب و نهاب بیماران		عمومی		75,000,000

هزینه چاپ و تکثیر

نوع هزینه	توضیحات	مبلغ - ریال

هزینه چاپ و تکثیر

نوع هزینه	توضیحات	مبلغ - ریال
سایر	فرم های رضایت نامه و CRF	50,000,000

جمع کل هزینه های طرح

هزینه پرسنلی (هیات علمی و غیر هیات علمی)	هزینه مواد مصرفی	هزینه مواد غیر مصرفی	هزینه تجهیزات، مواد و خدمات موجود در مرکز	هزینه مسافرت	هزینه چاپ و تکثیر	سایر هزینه ها	جمع کل هزینه - ریال
300,000,000	0	0	75,000,000	75,000,000	50,000,000	0	500,000,000