



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών

Μεθοδολογία Βιοϊατρικής Έρευνας, Βιοστατιστική και Κλινική Βιοπληροφορική

ΤΥΧΑΙΟΠΟΙΗΜΕΝΗ, ΔΙΠΛΗ-ΤΥΦΛΗ, ΕΛΕΓΧΟΜΕΝΗ ΜΕ ΕΙΚΟΝΙΚΟ ΦΑΡΜΑΚΟ ΚΛΙΝΙΚΗ ΔΟΚΙΜΗ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΗΣ ΕΠΙΔΡΑΣΗΣ ΤΗΣ ΔΑΠΑΓΛΙΦΛΟΖΙΝΗΣ ΣΤΗ ΔΙΑΣΤΟΛΙΚΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΤΗΣ ΑΡΙΣΤΕΡΑΣ ΚΟΙΛΙΑΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ ΤΥΠΟΥ 2 ΚΑΙ ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ ΜΕ ΔΙΑΤΗΡΗΜΕΝΟ ΚΛΑΣΜΑ ΕΞΩΘΗΣΗΣ

A RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED CLINICAL TRIAL FOR ASSESSING THE EFFECT OF DAPAGLIFLOZIN ON LEFT VENTRICLE DIASTOLIC FUNCTION IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS AND HEART FAILURE WITH PRESERVED EJECTION FRACTION

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

ΙΑΤΡΟΥ ΣΤΑΥΡΟΠΟΥΛΟΥ ΕΥΔΟΞΙΑΣ

Επιβλέπων Καθηγητής: κ. Δοξάνη Χρυσούλα

Τριμελής Επιτροπή: Δοξάνη Χρυσούλα, Στεφανίδης Ιωάννης, Ζιντζαράς Ηλίας

ΛΑΡΙΣΑ, ΣΕΠΤΕΜΒΡΙΟΣ 2021

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η Καρδιακή Ανεπάρκεια (ΚΑ) αποτελεί σημαντικό αίτιο νοσηρότητας και θνησιμότητας. Περίπου το 50% των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια έχει διατηρημένο κλάσμα εξώθησης που οφείλεται σε διαστολική δυσλειτουργία της αριστεράς κοιλίας και οι ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη (ΣΔ) τύπου 2 έχουν υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης ΚΑ με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης. Η δαπαγλιφλοζίνη είναι ένας αναστολέας του συμμεταφορέα γλυκόζης-νατρίου-2 (SGLT2) που έδειξε σημαντική μείωση του κινδύνου καρδιαγγειακού θανάτου και νοσηλείας για καρδιακή ανεπάρκεια σε προηγούμενες κλινικές μελέτες. Η παρούσα μελέτη είναι τυχαιοποιημένη, διπλή τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο κλινική μελέτη ενός κέντρου για την αξιολόγηση της επίδρασης της δαπαγλιφλοζίνης στη διαστολική λειτουργία της αριστεράς κοιλίας σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 και ΚΑ με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης. Κύριος σκοπός της μελέτης είναι να ερευνήσει την αποτελεσματικότητα της δαπαγλιφλοζίνης στη βελτίωση της διαστολικής λειτουργίας της αριστεράς κοιλίας, όπως αυτή μετράται μέσω του υπερηχοκαρδιογραφικού δείκτη διαστολικής δυσλειτουργίας E/e'. Δευτερεύοντες σκοποί της μελέτης είναι να ερευνήσει την επίδραση της δαπαγλιφλοζίνης σε άλλους υπερηχοκαρδιογραφικούς δείκτες διαστολικής δυσλειτουργίας. 100 ασθενείς (50 σε κάθε βραχίονα) θα τυχαιοποιηθούν με αναλογία 1:1 σε δαπαγλιφλοζίνη 10mg από του στόματος εφάπαξ ημερησίως ή εικονικό φάρμακο για 12 εβδομάδες. Οι συμμετέχοντες θα υποβληθούν σε διαθωρακικό υπερηχοκαρδιογράφημα στην αρχή και το τέλος της μελέτης. Η ανάλυση των ασθενών θα γίνει στο τμήμα της θεραπείας όπου αρχικά τυχαιοποιήθηκαν σύμφωνα με την εφαρμογή της πρόθεση-για-θεραπεία ανάλυσης.

Λέξεις-κλειδιά: καρδιακή ανεπάρκεια, διατηρημένο κλάσμα εξώθησης, διαστολική δυσλειτουργία, σακχαρώδης διαβήτης, δαπαγλιφλοζίνη, αναστολέας SGLT2, υπερηχοκαρδιογραφικοί δείκτες

ABSTRACT

Heart Failure (HF) is a significant cause of morbidity and mortality. Approximately 50% of the patients with heart failure have preserved ejection fraction, which is caused by diastolic dysfunction of the left ventricle, and patients with type 2 diabetes mellitus (DM) have higher risk of developing HF with preserved ejection fraction. Dapagliflozin is a sodium-glucose cotransporter-2 (SGLT2) inhibitor who showed significant reduced risk of cardiovascular death and hospitalization for heart failure in previous clinical trials. The present study is a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial of a single center for assessing the effect of dapagliflozin on left ventricle diastolic function in patients with type 2 DM and HF with preserved ejection fraction. The primary objective of the study is to investigate the effectiveness of dapagliflozin in improving the diastolic function of the left ventricle, by measuring the echocardiographic variable of diastolic dysfunction E/e'. Secondary objective of the study is to investigate the effect of dapagliflozin on other echocardiographic variables of diastolic dysfunction. 100 patients (50 per arm) will be randomized in a 1:1 ratio to receive oral dapagliflozin 10mg once daily or a matching placebo for 12 weeks. Study participants will undergo transthoracic echocardiography at baseline and at the end of the study. Analysis of the study outcomes will include all randomized participants according to the intention-to-treat analysis.

Keywords: heart failure, preserved ejection fraction, diastolic dysfunction, diabetes mellitus, dapagliflozin, SGLT2 inhibitor, echocardiographic variables

ΣΕΛΙΔΑ ΥΠΟΓΡΑΦΩΝ

Η υπογραφή αποτελεί τη βεβαίωση ότι η κλινική δοκιμή θα διεξαχθεί σύμφωνα με τις διαδικασίες που καθορίζονται στο παρόν πρωτόκολλο, τις αρχές της Ορθής Κλινικής Πρακτικής και τις διεθνείς και τοπικές νομικές και κανονιστικές απαιτήσεις. Το παρόν αποτελεί εγκεκριμένη έκδοση του πρωτοκόλλου.

Κύριος Ερευνητής:

(ονοματεπώνυμο)

(υπογραφή)

(ημερομηνία)

Ερευνητές:

(ονοματεπώνυμο)

(υπογραφή)

(ημερομηνία)

(ονοματεπώνυμο)

(υπογραφή)

(ημερομηνία)

(ονοματεπώνυμο)

(υπογραφή)

(ημερομηνία)

Χορηγός: XXXX

ID μελέτης: XXXX

Ημερομηνία:

Έκδοση πρωτοκόλλου: version 1

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

1. ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ	6
2. ΣΥΝΟΨΗ	7-9
3. ΕΙΣΑΓΩΓΗ	10-12
3.1 Επιστημονικό υπόβαθρο, σκεπτικό και αναδρομή	10
3.2 Οφέλη και κίνδυνοι	11-12
3.2.1 Οφέλη	11
3.2.2 Πιθανοί κίνδυνοι	11-12
4. ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΚΑΙ ΣΚΟΠΟΙ ΜΕΛΕΤΗΣ	12-13
4.1 Σχεδιασμός	12
4.1.1 Γενικά	12
4.1.2 Διάρκεια και τόπος διεξαγωγής	12
4.1.3 Τυχαιοποίηση	12
4.1.4 Τυφλοποίηση	12
4.2 Σκοποί	13
4.2.1 Κύριο καταληκτικό σημείο	13
4.2.2 Δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία	13
4.2.3 Σκοπός ασφάλειας	13
5. ΠΛΗΘΥΣΜΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	13-14
5.1 Προέλευση	13
5.2 Κριτήρια εισαγωγής	13
5.3 Κριτήρια αποκλεισμού	14
6. ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΕΣ ΚΑΙ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΙΣΜΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	14-16
6.1 Διαδικασίες και αξιολογήσεις μελέτης	14-15
6.2 Εργαστηριακές διαδικασίες και αξιολογήσεις	15
6.3 Προγραμματισμός μελέτης	15
6.4 Διάγραμμα ροής	16
6.5 Πίνακας γεγονότων	16
7. ΠΑΡΕΜΒΑΣΗ	17
7.1 Περιγραφή θεραπευτικής παρέμβασης	17
7.1.1 Χορήγηση, δοσολογία και εμφάνιση	17
7.1.2 Αποθήκευση	17

7.2 Συγχρηγομένη θεραπεία	17
7.3 Συμμόρφωση στη θεραπεία	17
7.4 Διακοπή υπό μελέτη θεραπείας	17
8. ΑΣΦΑΛΕΙΑ	17-18
8.1 Ορισμός παραμέτρων ασφάλειας	17-18
8.1.1 Ορισμός ανεπιθύμητων συμβάντων	17
8.1.2 Ορισμός σοβαρών ανεπιθύμητων συμβάντων	18
8.1.3 Ορισμός απροσδόκητης σοβαρής ανεπιθύμητης ενέργειας	18
8.2 Ταξινόμηση ανεπιθύμητων συμβάντων	18
8.2.1 Βαρύτητα	18
8.2.2 Αιτιολογική συσχέτιση	18
8.3 Αναφορά ανεπιθύμητων συμβάντων	18
8.4 Κύηση και έκθεση μητέρας	18
8.5 Άρση τυφλοποίησης	18
9. ΗΘΙΚΕΣ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ	19
9.1 Ηθικές και κανονιστικές αρχές	19
9.2 Συγκατάθεση μετά από ενημέρωση	19
9.3 Έλεγχοι παραμέτρων	19
10. ΚΑΤΑΓΡΑΦΗ ΚΑΙ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ	19
11. ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ	19-20
11.1 Ανάλυση αποτελεσματικότητας, ασφάλειας και ενδιάμεση ανάλυση	19
11.2 Ανάλυση δεδομένων	19-20
11.3 Καθορισμός μεγέθους δείγματος	20
12. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ	20

1. ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

ALT: Alanine Transaminase

ASE: American Society of Echocardiography

AST: Aspartate Aminotransferase

BMI: Body Mass Index

BNP: B-type Natriuretic Peptide

CPK: Creatine Phosphokinase

CRF: Case Report Form

CW: Continuous Wave

DM: Diabetes Mellitus

EACVI: European Association of CardioVascular Imaging

eGFR: estimated Glomerular Filtration Rate

ESC: European Society of Cardiology

GCP: Good Clinical Practice

HbA1c: Γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη

HDL: High Density Lipoprotein

HF: Heart Failure

ICF: Informed Consent Form

INR: International Normalized Ratio

LAVI: Left Atrial Volume Index

LDL: Low Density Lipoprotein

LVMI: Left Ventricular Mass Index

NT-proBNP: N-terminal pro-B type Natriuretic Peptide

PASP: Pulmonary Artery Systolic Pressure

PW: Pulse Wave

SGLT2: Sodium-Glucose co-Transporter-2

TDI: Tissue Doppler Imaging

TR: Tricuspid Regurgitation

AK: Αριστερά Κοιλία

ΑΠ: Αρτηριακή Πίεση

ΑΣ: Ανεπιθύμητο Συμβάν

ΗΚΓ: Ηλεκτροκαρδιογράφημα

ΚΑ: Καρδιακή Ανεπάρκεια

ΚΕ: Κλάσμα Εξώθησης

ΠΓΝΘ: Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης

ΣΑΠ: Συστολική Αρτηριακή Πίεση

ΣΑΣ: Σοβαρό Ανεπιθύμητο Συμβάν

ΣΔ: Σακχαρώδης Διαβήτης

ΧΝΝ: Χρόνια Νεφρική Νόσος

2. ΣΥΝΟΨΗ

Τίτλος μελέτης	ΤΥΧΑΙΟΠΟΙΗΜΕΝΗ, ΔΙΠΛΗ-ΤΥΦΛΗ, ΕΛΕΓΧΟΜΕΝΗ ΜΕ ΕΙΚΟΝΙΚΟ ΦΑΡΜΑΚΟ ΚΛΙΝΙΚΗ ΔΟΚΙΜΗ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΗΣ ΕΠΙΔΡΑΣΗΣ ΤΗΣ ΔΑΠΑΓΛΙΦΛΟΖΙΝΗΣ ΣΤΗ ΔΙΑΣΤΟΛΙΚΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΤΗΣ ΑΡΙΣΤΕΡΑΣ ΚΟΙΛΙΑΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ ΤΥΠΟΥ 2 ΚΑΙ ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ ΜΕ ΔΙΑΤΗΡΗΜΕΝΟ ΚΛΑΣΜΑ ΕΞΩΘΗΣΗΣ
Κωδικός μελέτης	XXXX
Χορηγός	XXXX
Κλινική φάση	Μελέτη φάσης IV
Σκοποί	Κύριος σκοπός της μελέτης είναι να ερευνηθεί την αποτελεσματικότητα της δαπαγλιφλοζίνης στη βελτίωση της διαστολικής λειτουργίας της αριστεράς κοιλίας, όπως αυτή μετράται μέσω του υπερηχοκαρδιογραφικού δείκτη διαστολικής δυσλειτουργίας E/e' και σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της ASE και της EACVI. Δευτερεύοντες σκοποί της μελέτης είναι να ερευνηθεί την επίδραση της δαπαγλιφλοζίνης σε άλλους υπερηχοκαρδιογραφικούς δείκτες διαστολικής δυσλειτουργίας, όπως αυτοί ορίζονται από την ASE και την EACVI.
Ασφάλεια	Θα αξιολογηθεί η ασφάλεια της δαπαγλιφλοζίνης βάσει της συχνότητας εμφάνισης ανεπιθύμητων συμβάντων και σοβαρών ανεπιθύμητων συμβάντων.
Σχεδιασμός	Τυχαίοποιημένη, διπλή τυφλή, παράλληλων ομάδων, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο κλινική μελέτη ενός κέντρου
Διάρκεια μελέτης	Περίοδος στρατολόγησης: 12 μήνες Περίοδος θεραπείας-παρακολούθησης κάθε συμμετέχοντα: 3 μήνες (12 εβδομάδες) Συνολική διάρκεια μελέτης: 17 μήνες
Αριθμός ασθενών	100 ασθενείς συνολικά (50 σε κάθε ομάδα), αναλογία τυχαιοποίησης 1:1
Κριτήρια καταλληλότητας	Κριτήρια εισαγωγής <ol style="list-style-type: none">1. Ηλικία ≥ 18 ετών και ≤ 75 ετών2. ΣΔ τύπου 23. Προηγούμενη διάγνωση ΚΑ με διατηρημένο ΚΕ, όπως αυτή ορίζεται από τις κατευθυντήριες οδηγίες της ESC: -Σημεία ή/και συμπτώματα ΚΑ -ΚΕ $\geq 50\%$ -Αυξημένα επίπεδα νατριουρητικών πεπτιδίων (BNP>35pg/ml ή/και NT-proBNP>125pg/ml) -Ευρήματα δομικής καρδιακής νόσου (υπερτροφία αριστεράς κοιλίας \pm διάταση αριστερού κόλπου) ή/και διαστολικής δυσλειτουργίας.4. Παροχή συγκατάθεσης μετά από ενημέρωση Κριτήρια αποκλεισμού <ol style="list-style-type: none">1. ΣΔ τύπου 12. ΚΕ $<50\%$ σε προηγούμενη μέτρηση από το ιστορικό του ασθενούς3. HbA1c $<6.5\%$ και $>10\%$

	<ol style="list-style-type: none"> 4. BMI > 50kg/m² 5. ΧΝΝ σταδίου 3b ή ανώτερο (eGFR <45ml/min/1.73m² υπολογιζόμενο με τη μέθοδο Cockcroft-Gault) 6. Ηπατική νόσος (επίπεδα ALT, AST > 3 φορές επί το ανώτερο φυσιολογικό όριο) ή ιστορικό κίρρωσης του ήπατος 7. Υπέρταση σταδίου 3 (ΑΠ ≥180/110 mmHg) 8. Υπόταση (ΣΑΠ≤ 90mmHg) 9. Αναιμία με αιμοσφαιρίνη <9 mg/dl 10. Οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, αγγειοπλαστική ή αορτοστεφανιαία παράκαμψη τους τελευταίους 3 μήνες 11. Κολπική μαρμαρυγή ή πτερυγισμός 12. Μετρίου ή σοβαρού βαθμού στένωση βαλβίδας 13. Σοβαρού βαθμού ανεπάρκεια αορτικής ή μιτροειδούς βαλβίδας 14. Ιστορικό αντικατάστασης βαλβίδας 15. Μυοκαρδιοπάθεια, διηθητική καρδιοπάθεια (πχ αμυλοείδωση, αιμοχρωμάτωση) ή συμπιεστική περικαρδίτιδα 16. Πνευμονική νόσος 17. Ενεργός κακοήθεια 18. Ιστορικό διαβητικής κετοξέωσης 19. Προηγούμενη χρήση οποιουδήποτε αναστολέα SGLT2 τους τελευταίους 3 μήνες 20. Αντένδειξη χορήγησης ή ιστορικό υπερευαισθησίας στη δαπαγλιφλοζίνη 21. Εγκυμοσύνη ή θηλασμός 22. Χρήση ερευνητικού προϊόντος άλλης μελέτης εντός 30 ημερών από την παροχή συγκατάθεσης μετά από ενημέρωση
Προϊόν μελέτης	Δαπαγλιφλοζίνη 10mg σε δισκία επικαλυμένα με υμένιο χορηγούμενα από του στόματος εφάπαξ ημερησίως για 12 εβδομάδες
Εικονικό φάρμακο	Το εικονικό φάρμακο θα χορηγείται από του στόματος με τη μορφή επικαλυμένων με υμένιο δισκίων πανομοιότυπου χρώματος, υφής και εμφάνισης
Τυχαιοποίηση	Θα εφαρμοστεί απλή τυχαιοποίηση με αναλογία 1:1
Καταληκτικά σημεία	<p><u>Κύριο καταληκτικό σημείο</u> Να καταδειχθεί η διαφορά ανάμεσα στις ομάδες της δαπαγλιφλοζίνης και του εικονικού φαρμάκου ως προς τη μεταβολή του λόγου E/e' (λόγος του κύματος E της διαμιτροειδικής ροής με παλμικό Doppler προς το κύμα e' του ιστικού Doppler), ο οποίος θα μετρηθεί με τη διενέργεια διαθωρακικού υπερηχοκαρδιογραφήματος στην Επίσκεψη Αναφοράς (Επίσκεψη 1) και μετά την πάροδο 12 εβδομάδων (Επίσκεψη 3).</p> <p><u>Δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία</u> Να καταδειχθεί η διαφορά ανάμεσα στις ομάδες της δαπαγλιφλοζίνης και εικονικού φαρμάκου ως προς τη μεταβολή των ακόλουθων υπερηχοκαρδιογραφικών παραμέτρων διαστολικής δυσλειτουργίας της ΑΚ μεταξύ Επίσκεψης 1 και Επίσκεψης 3:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Λόγος E/A των ταχυτήτων της διαμιτροειδικής ροής • Μάζα αριστεράς κοιλίας προσαρμοσμένη στην επιφάνεια σώματος- Left Ventricular Mass Index (LVMI)

	<ul style="list-style-type: none"> • Όγκος αριστερού κόλπου προσαρμοσμένος στην επιφάνεια σώματος- Left Atrial Volume Index (LAVI) • Συστολική πίεση πνευμονικής αρτηρίας- Pulmonary Artery Systolic Pressure (PASP)
Στατιστική μεθοδολογία	<p>Στην ανάλυση θα συμπεριληφθούν όλοι οι τυχαίοποιημένοι ασθενείς που έλαβαν τουλάχιστον μία δόση φαρμάκου. Η ανάλυση των ασθενών θα γίνει στο τμήμα της θεραπείας όπου αρχικά τυχαίοποιήθηκαν σύμφωνα με την εφαρμογή της πρόθεση-για-θεραπεία ανάλυσης (intention-to-treat analysis). Το επίπεδο σημαντικότητας (p-value) <0.05 (2-tailed) θα θεωρηθεί στατιστικά σημαντικό. Ενδιάμεση ανάλυση δεν θα πραγματοποιηθεί.</p>

3. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

3.1 Επιστημονικό υπόβαθρο, σκεπτικό και αναδρομή

Η καρδιακή ανεπάρκεια αποτελεί μείζον πρόβλημα της δημόσιας υγείας και έχει χαρακτηριστεί ως μία συνεχώς αυξανόμενη επιδημία. Εκτιμάται ότι περίπου 26 εκατομμύρια άνθρωποι παγκοσμίως πάσχουν από καρδιακή ανεπάρκεια, με τον επιπολασμό της να αυξάνεται συνεχώς τις τελευταίες δεκαετίες, ενώ μία ετήσια αύξηση σχεδόν στο διπλάσιο παρατηρείται και στις νοσηλείες για ΚΑ. Η 5ετής θνησιμότητα είναι υψηλή και υπολογίζεται στο 75%. Η ΚΑ διακρίνεται σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της ESC σε ΚΑ με μειωμένο κλάσμα εξώθησης (<40%), ΚΑ με ενδιάμεσο κλάσμα εξώθησης (40-50%) και ΚΑ με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης (≥50%). Η επίπτωση της ΚΑ με διατηρημένο ΚΕ αυξάνεται συνεχώς και περίπου το 50% των ασθενών που πάσχουν από ΚΑ έχει διατηρημένο ΚΕ. Η υπερηχοκαρδιογραφία κατέχει θεμελιώδη ρόλο στη διάγνωση της ΚΑ με διατηρημένο ΚΕ. Τα διαγνωστικά κριτήρια που έχουν καθιερωθεί από την ESC περιλαμβάνουν σημεία ή/και συμπτώματα ΚΑ, αυξημένα επίπεδα νατριουρητικών πεπτιδίων, ΚΕ≥50% και υπερηχοκαρδιογραφικά ευρήματα δομικής καρδιακής νόσου (υπερτροφία αριστεράς κοιλίας ± διάταση αριστερού κόλπου) ή/και διαστολικής δυσλειτουργίας. Σε ασθενείς με διαστολική δυσλειτουργία η αριστερά κοιλία δεν είναι ικανή υπό φυσιολογικές διαστολικές πιέσεις να δεχθεί ικανοποιητικό όγκο αίματος κατά τη διαστολή ώστε να παρέχει ικανοποιητικό όγκο παλμού, γεγονός που οφείλεται σε διαταραχή της κοιλιακής χάλασης ή/και σε αύξηση της κοιλιακής ακαμψίας, με αποτέλεσμα να απαιτούνται υψηλότερες πιέσεις πλήρωσης σε ηρεμία, οι οποίες γίνονται ακόμα πιο υψηλές κατά την άσκηση. Επιπλέον, ενώ η φαρμακευτική θεραπεία με β-αποκλειστές, αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης και αναστολείς της αλδοστερόνης έδειξαν σημαντική αποτελεσματικότητα σε τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες στη μείωση της θνησιμότητας σε ασθενείς με ΚΑ και μειωμένο ΚΕ, οι αντίστοιχες παρεμβάσεις σε ασθενείς με ΚΑ και διατηρημένο ΚΕ απέτυχαν να δείξουν σημαντικό όφελος στην επιβίωση με αποτέλεσμα η φαρμακευτική θεραπεία συχνά να περιορίζεται στη χρήση διουρητικών για συμπτωματική βελτίωση.

Υπάρχει μία ισχυρή συσχέτιση μεταξύ ΚΑ και σακχαρώδους διαβήτη και οι ασθενείς με ΣΔ έχουν 2-5 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο να αναπτύξουν ΚΑ, ενώ περίπου το 45% των ασθενών με ΚΑ πάσχουν από ΣΔ. Η ΚΑ είναι η πιο συχνή πρώτη εκδήλωση καρδιαγγειακής νόσου σε ασθενείς με ΣΔ. Η συσχέτιση του διαβήτη με την ΚΑ με διατηρημένο ΚΕ είναι υψηλότερη σε σχέση με την ΚΑ με μειωμένο ΚΕ, πιθανώς ως αποτέλεσμα κοινών παθοφυσιολογικών μηχανισμών όπως είναι η αυξημένη φλεγμονή, η έκτοπη αγγειογένεση και η αναδιαμόρφωση, η διαταραχή του καρδιακού μεταβολισμού, της οδού της ινσουλίνης και η εναπόθεση τελικών προϊόντων προχωρημένης γλυκοζυλίωσης στο μυοκάρδιο. Επομένως, κοινές θεραπευτικές παρεμβάσεις που μειώνουν ή αντιστρέφουν αυτές τις διαδικασίες μπορεί να έχουν σημαντική επίδραση και να βελτιώσουν τις καρδιαγγειακές εκβάσεις σε αυτούς τους ασθενείς.

Οι αναστολείς του συμμεταφορέα γλυκόζης-νατρίου-2 (SGLT2), όπως είναι η δαπαγλιφλοζίνη, η εμπαγλιφλοζίνη και η καναγλιφλοζίνη, αποτελούν μία σχετικά νέα κατηγορία από του στόματος υπογλυκαιμικών φαρμάκων, οι οποίοι δρουν στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο και μειώνουν την επαναρόφηση γλυκόζης, προκαλώντας γλυκοζουρία, οσμωτική διούρηση και νατριούρηση. Σε ασθενείς με ΣΔ τα φάρμακα αυτά βελτιώνουν τον γλυκαιμικό έλεγχο, την αρτηριακή πίεση, το βάρος και το λιπιδαιμικό προφίλ. Επιπλέον, μετα-αναλύσεις κλινικών δοκιμών έδειξαν ότι οι αναστολείς SGLT2 έχουν καρδιονεφροπροστατευτική δράση και μειώνουν τα καρδιαγγειακά συμβάματα, τους καρδιαγγειακούς θανάτους, τη θνησιμότητα από κάθε αιτία και επιβραδύνουν την εξέλιξη της νεφρικής νόσου. Συγκεκριμένα, η δαπαγλιφλοζίνη μείωσε το σύνθετο καταληκτικό σημείο νοσηλείας για καρδιακή ανεπάρκεια ή καρδιαγγειακού θανάτου σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 και εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο ή με περισσότερους από δύο καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου (DECLARE-TIMI), ενώ ίδια αποτελέσματα έδειξε και σε ασθενείς με ΚΑ με μειωμένο ΚΕ με ή χωρίς ΣΔ τύπου 2 (DAPA-HF). Επιπλέον, έδειξε οφέλη στην αναδιαμόρφωση της αριστεράς κοιλίας μειώνοντας σημαντικά την υπερτροφία σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 και υπερτροφία της ΑΚ (DAPA-LVH). Τρέχουσες κλινικές δοκιμές ερευνούν την επίδραση της δαπαγλιφλοζίνης στα καρδιαγγειακά αποτελέσματα σε ασθενείς με ΚΑ και διατηρημένο ΚΕ. Στόχος της τρέχουσας μελέτης είναι να ερευνηθεί υπερηχοκαρδιογραφικά την επίδραση της δαπαγλιφλοζίνης στη διαστολική λειτουργία της ΑΚ στους ασθενείς αυτούς.

3.2 Οφέλη και κίνδυνοι

3.2.1 Οφέλη

Η δαπαγλιφλοζίνη είναι ένας πολύ ισχυρός, εκλεκτικός και αναστρέψιμος αναστολέας SGLT2. Ο SGLT2 είναι ο κύριος μεταφορέας, που ευθύνεται για την επαναρρόφηση της γλυκόζης από το σπειραματικό διήθημα στη συστηματική κυκλοφορία. Παρά την παρουσία υπεργλυκαιμίας στο διαβήτη τύπου 2, η επαναρρόφηση της διηθούμενης γλυκόζης συνεχίζεται. Η δαπαγλιφλοζίνη βελτιώνει τόσο τα επίπεδα της γλυκόζης πλάσματος νηστείας όσο και της μεταγευματικής γλυκόζης, μειώνοντας τη νεφρική επαναρρόφηση της γλυκόζης, που επιφέρει απέκκριση της γλυκόζης στα ούρα. Αυτή η απέκκριση της γλυκόζης στα ούρα (γλυκοζουρική επίδραση) παρατηρείται μετά τη χορήγηση της πρώτης δόσης, συνεχίζεται κατά τη διάρκεια του 24ωρου δοσολογικού μεσοδιαστήματος και διατηρείται καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας. Η επαγόμενη από τη δαπαγλιφλοζίνη απέκκριση γλυκόζης στα ούρα (γλυκοζουρία) συσχετίζεται με θερμιδική απώλεια και μείωση του βάρους. Η αναστολή της συμμεταφοράς γλυκόζης και νατρίου από τη δαπαγλιφλοζίνη συσχετίζεται επίσης με ήπια διούρηση και νατριούρηση. Αυτή η ωσμωτική διούρηση οδηγεί σε μείωση του ενδοαγγειακού όγκου και της αρτηριακής πίεσης και συνεπώς του προφόρτιου και μεταφόρτιου, η οποία σχετίζεται με ευεργετικές επιδράσεις στην καρδιακή αναδιαμόρφωση. Πραγματοποιήθηκαν δεκατέσσερις διπλά-τυφλές, τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες κλινικές μελέτες με 7.056 άτομα με διαβήτη τύπου 2 για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας της δαπαγλιφλοζίνης. Η θεραπεία με δαπαγλιφλοζίνη ως μονοθεραπεία και σε συνδυασμό με μετφορμίνη, γλιμεπιρίδη, πιογλιταζόνη, σιταγλιπτίνη ή ινσουλίνη έναντι εικονικού φαρμάκου οδήγησε σε στατιστικά σημαντική βελτίωση της HbA1c, της γλυκόζης πλάσματος νηστείας, της μεταγευματικής γλυκόζης-2 ωρών, του σωματικού βάρους και τις συστολικής και διαστολικής αρτηριακής πίεσης. Στην πολυκεντρική, διπλή τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο κλινική μελέτη Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events (DECLARE) που περιέλαβε ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 και εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο ή με περισσότερους από δύο παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου, η δαπαγλιφλοζίνη μείωσε το σύνθετο κύριο καταληκτικό σημείο νοσηλείας για καρδιακή ανεπάρκεια ή καρδιαγγειακού θανάτου. Στην πολυκεντρική, διπλή τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο κλινική μελέτη Dapagliflozin And Prevention of Adverse outcomes in Heart Failure (DAPA-HF) που περιέλαβε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια με μειωμένο κλάσμα εξώθησης (<40%) με ή χωρίς ΣΔ τύπου 2, η δαπαγλιφλοζίνη μείωσε το σύνθετο κύριο καταληκτικό σημείο καρδιαγγειακού θανάτου, νοσηλείας για ΚΑ ή επείγουσας ιατρικής επίσκεψης για ΚΑ.

3.2.2 Πιθανοί κίνδυνοι

Σε μια προκαθορισμένη ενοποιημένη ανάλυση 13 ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο μελετών, 2.360 άτομα έλαβαν δαπαγλιφλοζίνη 10 mg και 2.295 έλαβαν εικονικό φάρμακο. Η συχνότερα αναφερόμενη ανεπιθύμητη ενέργεια ήταν υπογλυκαιμία, που εξαρτάτο από το είδος της βασικής θεραπείας, που χρησιμοποιήθηκε σε κάθε μελέτη. Η συχνότητα εμφάνισης επεισοδίων υπογλυκαιμίας ήσσονος βαρύτητας ήταν παρόμοια μεταξύ των θεραπευτικών ομάδων, περιλαμβανομένου του εικονικού φαρμάκου, και εξαιρουμένων των μελετών με συμπληρωματική θεραπεία με σουλφονουλουρία και συμπληρωματική θεραπεία με ινσουλίνη. Οι συνδυαστικές θεραπείες με σουλφονουλουρία και επιπρόσθετη ινσουλίνη είχαν υψηλότερα ποσοστά υπογλυκαιμίας. Αντιδράσεις που σχετίζονται με μείωση του ενδαγγειακού όγκου (περιλαμβανομένων αναφορών αφυδάτωσης, υποογκαιμίας ή υπότασης) αναφέρθηκαν στο 1,1% και 0,7% των ατόμων που έλαβαν δαπαγλιφλοζίνη 10 mg και εικονικό φάρμακο αντίστοιχα. Αιδοιοκολπίτιδα, βαλανίτιδα και σχετιζόμενες λοιμώξεις των γεννητικών οργάνων αναφέρθηκαν στο 5,5% και 0,6% των ατόμων που έλαβαν δαπαγλιφλοζίνη 10 mg και εικονικό φάρμακο αντίστοιχα. Επίσης, αναφέρθηκαν ουρολοιμώξεις συχνότερα για τη δαπαγλιφλοζίνη 10 mg συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο (4,7% έναντι 3,5%). Οι περισσότερες λοιμώξεις ήταν ήπιες έως μέτριας έντασης και τα άτομα ανταποκρίθηκαν σε έναν αρχικό κύκλο συμβατικής θεραπείας, ενώ σπάνια οδήγησαν σε διακοπή της θεραπείας με δαπαγλιφλοζίνη. Οι λοιμώξεις αυτές ήταν συχνότερες στις γυναίκες και τα άτομα με προηγούμενο ιστορικό ήταν πιθανότερο να εμφανίσουν υποτροπιάζουσα λοίμωξη. Οι σχετικές με την αυξημένη κρεατινίνη ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν ομαδοποιημένες (π.χ. μειωμένη νεφρική κάθαρση κρεατινίνης, νεφρική δυσλειτουργία, αυξημένη κρεατινίνη αίματος και μειωμένος ρυθμός σπειραματικής διήθησης). Αυτή η ομαδοποίηση των αντιδράσεων αναφέρθηκε σε 3,2% και 1,8% των ασθενών που έλαβαν δαπαγλιφλοζίνη 10 mg και εικονικό φάρμακο, αντίστοιχα. Σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία ή ήπια νεφρική δυσλειτουργία (αρχική τιμή eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m²) η ομαδοποίηση αυτή των αντιδράσεων αναφέρθηκε σε 1,3% και 0,8% των ασθενών που έλαβαν δαπαγλιφλοζίνη 10 mg και εικονικό φάρμακο, αντίστοιχα. Οι αντιδράσεις αυτές ήταν συχνότερες σε ασθενείς με αρχική τιμή eGFR ≥ 30

και < 60 ml/min/1,73 m² (18,5% δαπαγλιφλοζίνη 10 mg έναντι 9,3% εικονικό φάρμακο). Η περαιτέρω αξιολόγηση ασθενών που είχαν σχετικές με τους νεφρούς ανεπιθύμητες ενέργειες έδειξε ότι οι περισσότεροι είχαν μεταβολές κρεατινίνης ορού ≤ 0,5 mg/dl από την αρχική τιμή και οι αυξήσεις της κρεατινίνης ήταν γενικά παροδικές κατά τη διάρκεια της συνεχούς θεραπείας ή αναστρέψιμες μετά τη διακοπή της θεραπείας. Επιπλέον, παρατηρήθηκαν μικρές αυξήσεις των επιπέδων PTH στον ορό, όπου οι αυξήσεις ήταν μεγαλύτερες σε άτομα με υψηλές αρχικές συγκεντρώσεις. Οι μετρήσεις οστικής πυκνότητας δεν έδειξαν οστική απώλεια σε περίοδο αγωγής δύο ετών. Κατά τη διάρκεια κλινικών μελετών, το συνολικό ποσοστό των ατόμων με κακοήθεις ή μη προσδιορισθέντες όγκους ήταν παρόμοιο μεταξύ εκείνων που έλαβαν θεραπεία με δαπαγλιφλοζίνη (1,50%) και εικονικό φάρμακο/παράγοντα σύγκρισης (1,50%) και δεν υπήρξε σήμα καρκινογένεσης ή μεταλλαξιογένεσης στα δεδομένα μελετών σε ζώα. Σπάνιες περιπτώσεις ΔΚΟ, περιλαμβανομένων απειλητικών για τη ζωή και θανατηφόρων περιπτώσεων, έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με αναστολείς SGLT2, περιλαμβανομένης της δαπαγλιφλοζίνης. Σε ορισμένες περιπτώσεις, η κλινική εικόνα της κατάστασης ήταν άτυπη με μόνο μετρίως αυξημένες τιμές γλυκόζης αίματος, κάτω από 14 mmol/l (250 mg/dl). Έχουν αναφερθεί περιστατικά νεκρωτικής περιτονίτιδας του περινέου (γνωστής και ως γάγγραινα του Fournier) μετά την κυκλοφορία στην αγορά, σε γυναίκες και άνδρες ασθενείς που λάμβαναν αναστολείς SGLT2. Στα άτομα ηλικίας ≥ 65 ετών, υψηλότερο ποσοστό ατόμων που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με δαπαγλιφλοζίνη, εμφάνισε ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με νεφρική δυσλειτουργία ή ανεπάρκεια και μείωση του ενδοαγγειακού όγκου συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο. Τέλος, παρατηρήθηκε αύξηση του αιματοκρίτη με αγωγή δαπαγλιφλοζίνης και μία αύξηση στα περιστατικά ακρωτηριασμών του κάτω άκρου έχει παρατηρηθεί σε εν εξελίξει μακροχρόνιες κλινικές μελέτες με έναν άλλον SGLT2 αναστολέα και είναι άγνωστο εάν αυτό αποτελεί μία επίδραση αυτής της κατηγορίας φαρμάκων.

4. ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΚΑΙ ΣΚΟΠΟΙ ΜΕΛΕΤΗΣ

4.1.1 Γενικά

Πρόκειται για προοπτική, τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο κλινική μελέτη ενός κέντρου για την αξιολόγηση της επίδρασης της δαπαγλιφλοζίνης 10mg χορηγούμενης από του στόματος εφάπαξ ημερησίως έναντι εικονικού φαρμάκου, στη διαστολική λειτουργία της αριστεράς κοιλίας σε διάστημα 12 εβδομάδων βάση υπερηχοκαρδιογραφικών μετρήσεων, σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 και καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης.

4.1.2 Διάρκεια και τόπος διεξαγωγής

Η μελέτη θα διεξάγεται έως ότου όλοι οι συμμετέχοντες σε αυτήν ολοκληρώσουν την παρακολούθησή τους (12 εβδομάδες). Το χρονικό διάστημα στρατολόγησης ασθενών ορίζεται σε 12 μήνες και συγκεκριμένα από 01/10/2021 μέχρι 01/10/2022. Η διάρκεια μελέτης κάθε συμμετέχοντα ανέρχεται στις 12 εβδομάδες. Υπολογίζεται ότι η μελέτη θα έχει ολοκληρωθεί μέχρι 01/03/2023. Η μελέτη θα διεξαχθεί στο ΠΓΝΘ ΑΧΕΠΑ.

4.1.3 Τυχαιοποίηση

Στην Επίσκεψη Αναφοράς- Επίσκεψη 1 (E1) οι ασθενείς που πληρούν τα κριτήρια εισαγωγής θα τυχαιοποιηθούν σε μία από τις δύο ομάδες θεραπείας (δαπαγλιφλοζίνη ή εικονικό φάρμακο) εφαρμόζοντας τη μέθοδο της απλής τυχαιοποίησης. Σε κάθε ασθενή θα δοθεί ένας σειριακός αριθμός ο οποίος θα αναγράφεται στο CRF, θα είναι μοναδικός για τον κάθε ασθενή και δεν θα μπορεί να διανεμηθεί σε άλλον. Οι ασθενείς θα κατανεμηθούν στις δύο ομάδες θεραπείας σε αναλογία 1:1 μέσω ειδικού ηλεκτρονικού λογισμικού απλής τυχαιοποίησης.

4.1.4 Τυφλοποίηση

Η μελέτη θα είναι διπλή τυφλή. Οι κλινικοί ερευνητές και οι ασθενείς θα είναι τυφλοί ως προς τη χορηγούμενη θεραπεία μέχρι την ολοκλήρωση της μελέτης από όλους τους ασθενείς. Τα δύο σκευάσματα (δαπαγλιφλοζίνη και εικονικό φάρμακο) θα είναι πανομοιότυπα μεταξύ τους ως προς τη συσκευασία, την εμφάνιση, τη γεύση και την οσμή ώστε να διατηρείται η τυφλοποίηση. Η άρση της τυφλοποίησης θα γίνει στο τέλος της μελέτης ή σε περίπτωση εμφάνισης σοβαρού ανεπιθύμητου συμβάντος, σοβαρής ανεπιθύμητης ενέργειας ή εγκυμοσύνης (βλέπε παράγραφο 8.5).

4.2 Σκοποί

Κύριος σκοπός της μελέτης είναι να ερευνηθεί την αποτελεσματικότητα της δαπαγλιφλοζίνης στη βελτίωση της διαστολικής λειτουργίας της αριστεράς κοιλίας, όπως αυτή μετράται μέσω του υπερηχοκαρδιογραφικού δείκτη διαστολικής δυσλειτουργίας E/e' και σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της ASE και της EACVI. Δευτερεύοντες σκοποί της μελέτης είναι να ερευνηθεί την επίδραση της δαπαγλιφλοζίνης σε άλλους υπερηχοκαρδιογραφικούς δείκτες διαστολικής δυσλειτουργίας, όπως αυτοί ορίζονται από την ASE και την EACVI.

4.2.1 Κύριο καταληκτικό σημείο

Να καταδειχθεί η διαφορά ανάμεσα στις ομάδες της δαπαγλιφλοζίνης και του εικονικού φαρμάκου ως προς τη μεταβολή του λόγου E/e' (λόγος του κύματος E της διαμιτροειδικής ροής με παλμικό Doppler προς το κύμα e' του ιστικού Doppler), ο οποίος θα μετρηθεί με τη διενέργεια διαθωρακικού υπερηχοκαρδιογραφήματος στην Επίσκεψη 1 Αναφοράς (Επίσκεψη 1) και μετά την πάροδο 12 εβδομάδων (Επίσκεψη 3).

4.2.2 Δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία

Να καταδειχθεί η διαφορά ανάμεσα στις ομάδες της δαπαγλιφλοζίνης και εικονικού φαρμάκου ως προς τη μεταβολή των ακόλουθων υπερηχοκαρδιογραφικών παραμέτρων διαστολικής δυσλειτουργίας της ΑΚ μεταξύ Επίσκεψης 1 και Επίσκεψης 3:

- Λόγος E/A των ταχυτήτων της διαμιτροειδικής ροής
- Μάζα αριστεράς κοιλίας προσαρμοσμένη στην επιφάνεια σώματος- Left Ventricular Mass Index (LVMI)
- Όγκος αριστερού κόλπου προσαρμοσμένος στην επιφάνεια σώματος- Left Atrial Volume Index (LAVI)
- Συστολική πίεση πνευμονικής αρτηρίας- Pulmonary Artery Systolic Pressure (PASP)

4.2.3 Σκοπός ασφάλειας

Θα αξιολογηθεί η ασφάλεια της δαπαγλιφλοζίνης βάση της συχνότητας εμφάνισης ανεπιθύμητων συμβάντων και σοβαρών ανεπιθύμητων συμβάντων.

5. ΠΛΗΘΥΣΜΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

5.1 Προέλευση

Ο πληθυσμός της μελέτης θα προέλθει από το αρχείο ασθενών της καρδιολογικής κλινικής και των παθολογικών κλινικών του ΠΓΝΘ ΑΧΕΠΑ καθώς και από το αρχείο ασθενών που παρακολουθούνται στα τακτικά εξωτερικά καρδιολογικά ιατρεία και στο διαβητολογικό ιατρείο του ΑΧΕΠΑ.

5.2 Κριτήρια εισαγωγής

1. Ηλικία ≥ 18 ετών και ≤ 75 ετών
2. ΣΔ τύπου 2
3. Προηγούμενη διάγνωση ΚΑ με διατηρημένο ΚΕ, όπως αυτή ορίζεται από τις κατευθυντήριες οδηγίες της ESC:

-Σημεία ή/και συμπτώματα ΚΑ

-ΚΕ $\geq 50\%$

-Αυξημένα επίπεδα νατριουρητικών πεπτιδίων (BNP > 35 pg/ml ή/και NT-proBNP > 125 pg/ml)

-Ευρήματα δομικής καρδιακής νόσου (υπερτροφία αριστεράς κοιλίας \pm διάταση αριστερού κόλπου) ή/και διαστολικής δυσλειτουργίας.

4. Παροχή συγκατάθεσης μετά από ενημέρωση

5.3 Κριτήρια αποκλεισμού

1. ΣΔ τύπου 1
2. ΚΕ <50% σε προηγούμενη μέτρηση από το ιστορικό του ασθενούς
3. HbA1c <6.5% και >10%
4. BMI > 50kg/m²
5. ΧΝΝ σταδίου 3b ή ανώτερο (eGFR <45ml/min/1.73m² υπολογιζόμενο με τη μέθοδο Cockcroft-Gault)
6. Ηπατική νόσος (επίπεδα ALT, AST > 3 φορές επί το ανώτερο φυσιολογικό όριο) ή ιστορικό κίρρωσης του ήπατος
7. Υπέρταση σταδίου 3 (ΑΠ ≥180/110 mmHg)
8. Υπόταση (ΣΑΠ≤ 90mmHg)
9. Αναιμία με αιμοσφαιρίνη <9 mg/dl
10. Οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, αγγειοπλαστική ή αορτοστεφανιαία παράκαμψη τους τελευταίους 3 μήνες
11. Κολπική μαρμαρυγή ή πτερυγισμός
12. Μετρίου ή σοβαρού βαθμού στένωση βαλβίδας
13. Σοβαρού βαθμού ανεπάρκεια αορτικής ή μιτροειδούς βαλβίδας
14. Ιστορικό αντικατάστασης βαλβίδας
15. Μυοκαρδιοπάθεια, διηθητική καρδιοπάθεια (πχ αμυλοείδωση, αιμοχρωμάτωση) ή συμπιεστική περικαρδίτιδα
16. Πνευμονική νόσος
17. Ενεργός κακοήθεια
18. Ιστορικό διαβητικής κετοξέωσης
19. Προηγούμενη χρήση οποιουδήποτε αναστολέα SGLT2 τους τελευταίους 3 μήνες
20. Αντένδειξη χορήγησης ή ιστορικό υπερευαισθησίας στη δαπαγλιφλοζίνη
21. Εγκυμοσύνη ή θηλασμός
22. Χρήση ερευνητικού προϊόντος άλλης μελέτης εντός 30 ημερών από την παροχή συγκατάθεσης μετά από ενημέρωση

6. ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΕΣ ΚΑΙ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΙΣΜΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

6.1 Διαδικασίες και αξιολογήσεις μελέτης

- Λήψη λεπτομερούς ιατρικού ιστορικού (συννοσηρότητες, προηγούμενες νοσηλείες, χειρουργικές επεμβάσεις, αλλεργικές αντιδράσεις) και καταγραφή της συγχορηγούμενης φαρμακευτικής αγωγής.
- Καταγραφή βάρους, ύψους, BMI, ζωτικών σημείων (ΑΠ, καρδιακή συχνότητα, συχνότητα αναπνοών, παλμική οξυμετρία) και κλινική εξέταση κατά συστήματα (γενική επισκόπηση, καρδιαγγειακό, αναπνευστικό σύστημα, κοιλιά). Για τη μέτρηση της ΑΠ θα γίνονται θα γίνονται τρεις μετρήσεις στο επίπεδο της βραχιονίου αρτηρίας, με μεσοδιάστημα 1-2 λεπτών ανάμεσα σε κάθε μέτρηση, σε καθιστή θέση μετά από 10 λεπτά ανάπαυσης και θα καταγράφεται ως τιμή ΑΠ η μέση τιμή των δύο τελευταίων μετρήσεων.
- Ηλεκτροκαρδιογράφημα ηρεμίας 12 απαγωγών. Σε κάθε ΗΚΓ θα αναγράφεται ο αριθμός της μελέτης και του κάθε ασθενούς και η ημερομηνία διενέργειας.
- Διαθωρακικό υπερηχοκαρδιογράφημα. Οι ασθενείς θα υποβληθούν σε διαθωρακικό υπερηχοκαρδιογράφημα δύο διαστάσεων, το οποίο θα πραγματοποιηθεί στο Τμήμα Υπερήχων της Καρδιολογικής κλινικής του ΑΧΕΠΑ, χρησιμοποιώντας το μηχάνημα υπερήχων Vivid E9. Τα υπερηχοκαρδιογραφήματα θα διενεργηθούν και θα αναλυθούν από έμπειρους ειδικούς καρδιολόγους που κατέχουν πιστοποίηση στη διαθωρακική ηχοκαρδιογραφία από την EACVI και θα είναι τυφλοποιημένοι ως προς την ομάδα θεραπείας. Η ηχοκαρδιογραφική μελέτη κάθε ασθενούς θα αποθηκεύεται σε ψηφιακή μορφή. Οι μετρήσεις της διαστολικής δυσλειτουργίας της ΑΚ θα γίνουν σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της ASE και της EACVI. Συγκεκριμένα, με τη χρήση του παλμικού Doppler (PW) στο ύψος των γλωχίνων της μιτροειδούς βαλβίδας στην κορυφαία τομή 4 κοιλοτήτων, θα προσδιοριστούν από την κυματομορφή της διαμιτροειδικής ροής το έπαρμα της μέγιστης πρώιμης διαμιτροειδικής ταχύτητας πλήρωσης (κύμα E), το

έπαρμα της ταχύτητας ροής κατά την κοιλιακή συστολή (κύμα A) και ο λόγος των ταχυτήτων αυτών (E/A). Με τη χρήση του ιστικού Doppler (TDI) θα προσδιοριστεί το κύμα της πρώιμης διαστολικής ταχύτητας (κύμα e') στη διαφραγματική και στην πλάγια θέση του μιτροειδικού δακτυλίου στην κορυφαία τομή 4 κοιλοτήτων και θα υπολογίζεται η μέση τιμή του κύματος e' από τις δύο μετρήσεις. Η μέση αυτή τιμή του e' θα χρησιμοποιείται για τον υπολογισμό του λόγου του κύματος E της διαμιτροειδικής ροής με PW Doppler προς το κύμα e' του TDI (E/e'). Ο υπολογισμός της μάζας της ΑΚ θα γίνεται μέσω δισδιάστατων γραμμικών μετρήσεων της ΑΚ σύμφωνα με την προτεινόμενη μέθοδο της ASE και θα προσαρμόζεται στην επιφάνεια σώματος (LVMI). Ο υπολογισμός του όγκου του αριστερού κόλπου θα γίνεται μέσω της μεθόδου biplane Simpson's από τις κορυφαίες τομές 2 και 4 κοιλοτήτων και θα προσαρμόζεται στην επιφάνεια σώματος (LAVI). Τέλος, η συστολική πίεση της πνευμονικής αρτηρίας (PASP) θα υπολογίζεται μέσω της μέτρησης της μέγιστης ταχύτητας ανεπάρκειας της τριχλώχινας (TR) με συνεχές Doppler (CW) σύμφωνα με την απλοποιημένη εξίσωση Bernoulli: $PASP = 4 \times (\text{μέγιστη ταχύτητα TR})^2 + 5$.

6.2 Εργαστηριακές διαδικασίες και αξιολογήσεις

Η δειγματοληψία και η ανάλυση των εργαστηριακών εξετάσεων θα πραγματοποιούνται στο Μικροβιολογικό εργαστήριο του ΠΓΝΘ ΑΧΕΠΑ. Η αιμοληψία θα γίνεται από περιφερική φλέβα έπειτα από 8ωρη νηστεία και θα πραγματοποιούνται οι ακόλουθες αιματολογικές και βιοχημικές εξετάσεις: γενική αίματος, ουρία, κρεατινίνη, κάλιο, νάτριο, ALT, AST, ολική και άμεση χοληρυθρίνη, αλβουμίνη, γλυκόζη, HbA1c, CPK, LDH, INR, ολική χοληστερόλη, HDL, LDL, τριγλυκερίδια.

6.3 Προγραμματισμός μελέτης

Επίσκεψη διαλογής: Όσοι ασθενείς κρίνονται δυνητικά κατάλληλοι να συμμετάσχουν στη μελέτη μέσω του αρχείου ασθενών θα καλούνται σε προγραμματισμένη επίσκεψη όπου θα ενημερώνονται για τη μελέτη. Οι ασθενείς θα υπογράψουν το έντυπο συγκατάθεσης μετά από ενημέρωση (ICF) και θα αξιολογηθούν για την καταλληλότητα της συμμετοχής τους. Θα γίνει καταγραφή δημογραφικών στοιχείων, πλήρους ιατρικού ιστορικού και συγχορηγούμενης φαρμακευτικής αγωγής, μέτρηση ζωτικών σημείων, κλινική εξέταση και ΗΚΓ ηρεμίας, όπως περιγράφονται προηγουμένως (βλέπε παράγραφο 6.1). Επιπλέον, θα γίνει συλλογή δειγμάτων αίματος για τον προσδιορισμό αιμοσφαιρίνης (γενική αίματος), κρεατινίνης, HbA1c, ALT και AST.

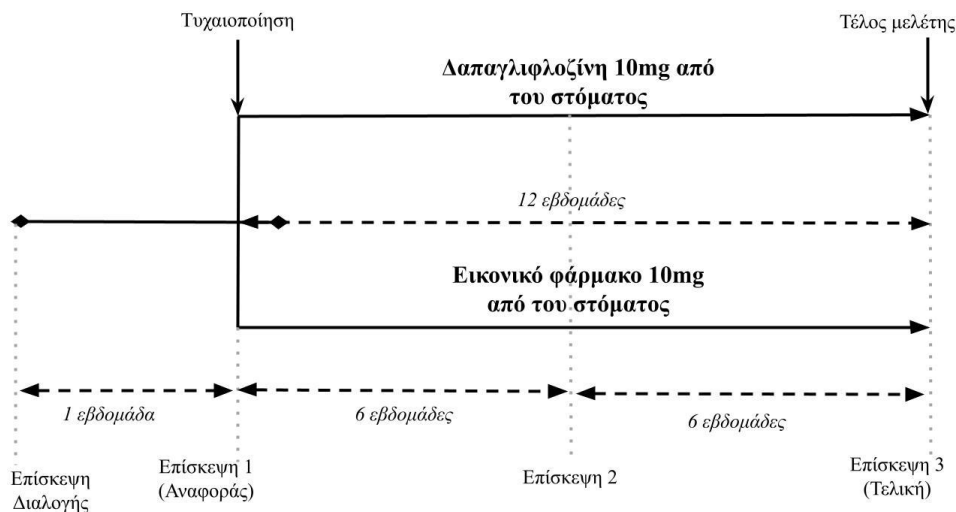
Επίσκεψη αναφοράς-Επίσκεψη 1 (E1): Οι ασθενείς που πληρούν τα κριτήρια εισαγωγής και αποκλεισμού θα επισκεφθούν το ΑΧΕΠΑ 7 ημέρες (± 3 ημέρες) μετά την Επίσκεψη διαλογής. Θα τυχαιοποιηθούν σε αναλογία 1:1 στην ομάδα της δαπαγλιφλοζίνης ή του εικονικού φαρμάκου και θα γίνει έναρξη της φαρμακευτικής αγωγής από την επόμενη ημέρα. Θα πραγματοποιηθεί μέτρηση ανθρωπομετρικών χαρακτηριστικών (βάρος, ύψος, BMI) και ζωτικών σημείων, κλινική εξέταση κατά συστήματα, ΗΚΓ ηρεμίας και διαθωρακικό υπερηχοκαρδιογράφημα (όπως περιγράφονται στην παράγραφο 6.1). Επιπλέον, θα γίνει συλλογή δειγμάτων αίματος για τη διεξαγωγή των αιματολογικών και βιοχημικών εξετάσεων που περιγράφονται στην παράγραφο 6.2.

Επίσκεψη 2 (E2): Η Επίσκεψη 2 θα πραγματοποιηθεί 6 εβδομάδες (± 3 ημέρες) μετά την Επίσκεψη αναφοράς. Θα γίνει εκ νέου καταγραφή του ιατρικού ιστορικού και της συγχορηγούμενης φαρμακευτικής αγωγής για τυχόν μεταβολές, καταγραφή ανεπιθύμητων συμβάντων, μέτρηση ζωτικών σημείων, κλινική εξέταση, ΗΚΓ και λήψη δειγμάτων αίματος για τη διεξαγωγή των αιματολογικών και βιοχημικών εξετάσεων. Επίσης, θα αξιολογηθεί η συμμόρφωση των ασθενών στη θεραπεία.

Τελική Επίσκεψη-Επίσκεψη 3 (E3): Η Επίσκεψη 3 θα πραγματοποιηθεί 6 εβδομάδες (± 3 ημέρες) μετά την Επίσκεψη 2. Θα γίνει καταγραφή των μεταβολών του ιατρικού ιστορικού, της φαρμακευτικής αγωγής και ανεπιθύμητων συμβάντων, μέτρηση ζωτικών σημείων, κλινική εξέταση, ΗΚΓ, λήψη δειγμάτων αίματος για τις αιματολογικές και βιοχημικές εξετάσεις και επιπλέον διαθωρακικό υπερηχοκαρδιογράφημα. Θα εκτιμηθεί επίσης η συμμόρφωση στη θεραπεία.

Μη προγραμματισμένη Επίσκεψη: Σε περίπτωση που κάποιος συμμετέχων για οποιοδήποτε λόγο παρουσιαστεί κατά την περίοδο παρακολούθησης και όχι στην προγραμματισμένη επίσκεψη, η επίσκεψη και τα ευρήματα αυτής θα καταγράφονται σε κατάλληλο έντυπο αναφοράς περιστατικού.

6.4 Διάγραμμα ροής



6.5 Πίνακας γεγονότων

	Επίσκεψη διαλογής	Επίσκεψη αναφοράς (E1)	Επίσκεψη 2 (E2)	Τελική Επίσκεψη (E3)
Συγκατάθεση μετά από ενημέρωση	X			
Κριτήρια εισαγωγής-αποκλεισμού	X			
Τυχαιοποίηση		X		
Δημογραφικά στοιχεία	X			
Ανθρωπομετρικές μετρήσεις ¹		X		
Ιατρικό ιστορικό	X		X	X
Συγχρηγούμενη φαρμακευτική αγωγή	X		X	X
Ζωτικά σημεία	X	X	X	X
Κλινική εξέταση	X	X	X	X
ΗΚΓ	X	X	X	X
Διαθωρακικό Υπερηχοκαρδιογράφημα		X		X
Γενική αίματος	X	X	X	X
Κρεατινίνη	X	X	X	X
HbA1c	X			X
ALT, AST	X	X	X	X
Λοιπές βιοχημικές εξετάσεις ²		X	X	X
Ανεπιθύμητα συμβάντα			X	X

¹ Βάρος, ύψος, BMI

² Ουρία, κάλιο, νάτριο, γλυκόζη, ολική και άμεση χολερυθρίνη, αλβουμίνη, CPK, LDH, INR, ολική χοληστερόλη, LDL, HDL, τριγλυκερίδια

7. ΠΑΡΕΜΒΑΣΗ

7.1 Περιγραφή θεραπευτικής παρέμβασης

7.1.1 Χορήγηση, δοσολογία και εμφάνιση

Η δαπαγλιφλοζίνη θα χορηγείται από του στόματος με τη μορφή επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων, κίτρινων, αμφίκυρτων, σε σχήμα ρόμβου με διαγώνιους περίπου 1,1cm x 0,8cm, που περιέχουν 10mg δαπαγλιφλοζίνης και 50mg άνυδρης λακτόζης. Η δαπαγλιφλοζίνη 10mg θα χορηγείται από του στόματος εφάπαξ ημερησίως για 12 εβδομάδες. Τα δισκία μπορούν να ληφθούν οποιαδήποτε ώρα της ημέρας, με ή χωρίς συνοδεία γεύματος και θα πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα. Η δόση θα είναι σταθερή, χωρίς δυνατότητα μείωσης ή αύξησης αυτής. Το εικονικό φάρμακο θα χορηγείται με τη μορφή επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων πανομοιότυπου χρώματος, εμφάνισης, υφής, γεύσης και οσμής.

7.1.2 Αποθήκευση

Τα δισκία της δαπαγλιφλοζίνης και του εικονικού φαρμάκου θα αποθηκεύονται σε πανομοιότυπους λευκού χρώματος περιέκτες και κάθε ένας θα περιέχει 30 δισκία. Θα φυλάσσονται σε ξηρό μέρος, μακριά από ηλιακή ακτινοβολία και σε θερμοκρασία 15-30°C.

7.2 Συγχορηγούμενη θεραπεία

Ο μόνος περιορισμός στη συγχορηγούμενη θεραπεία είναι η λήψη οποιουδήποτε αναστολέα SGLT2 τους προηγούμενους 3 μήνες, όπως αναφέρεται στα κριτήρια εισαγωγής και αποκλεισμού. Δεν υπάρχει περιορισμός όσον αφορά τα υπόλοιπα φαρμακευτικά σκευάσματα. Όλα τα συγχορηγούμενα φάρμακα που λαμβάνονται κατά τη διάρκεια της συμμετοχής στη μελέτη θα καταγράφονται στα CRF.

7.3 Συμμόρφωση στη θεραπεία

Η χορήγηση των φαρμάκων της μελέτης θα γίνει από τυφλοποιημένους ερευνητές, οι οποίοι θα καταγράψουν στην αντίστοιχη ενότητα του CRF την ημερομηνία, την ώρα και τον ειδικό αριθμό χορήγησης. Οι ασθενείς στην τελική επίσκεψη (E3) θα κληθούν να φέρουν μαζί τους όλους τους περιέκτες φαρμάκων που τους χορηγήθηκαν και θα εκτιμηθεί η συμμόρφωση στη θεραπεία μέσω της καταμέτρησης των δισκίων. Επιπλέον, η συμμόρφωση στη θεραπεία θα εκτιμηθεί στην επίσκεψη 2 και 3 μέσω συζήτησης και των πληροφοριών που θα παράσχει ο ασθενής.

7.4 Διακοπή υπό μελέτη θεραπείας

Όλοι οι συμμετέχοντες στη μελέτη μπορούν να διακόψουν την υπό μελέτη θεραπεία και να αποσυρθούν από τη μελέτη οποιαδήποτε στιγμή και για οποιονδήποτε λόγο, χωρίς ιατρικό ή προσωπικό κόστος. Άλλοι λόγοι για την πρόωμη διακοπή της υπό μελέτη θεραπείας είναι η σημαντική μη συμμόρφωση του ασθενούς στο πρωτόκολλο της μελέτης, όπως αυτό κρίνεται από τους ερευνητές καθώς και λόγοι ασφάλειας (εμφάνιση ανεπιθύμητου συμβάντος, το οποίο σύμφωνα με τους ερευνητές δικαιολογεί την οριστική απόσυρση του ασθενούς).

8. ΑΣΦΑΛΕΙΑ

8.1 Ορισμός παραμέτρων ασφάλειας

8.1.1 Ορισμός ανεπιθύμητων συμβάντων

Ως ανεπιθύμητο συμβάν (ΑΣ) ορίζεται κάθε επιβλαβής από ιατρική άποψη εκδήλωση σε συμμετέχοντα που λαμβάνει το φαρμακευτικό προϊόν της μελέτης, η οποία μπορεί να είναι σύμπτωμα, ασθένεια ή διαταραχή στις εργαστηριακές εξετάσεις και δεν έχει κατ'ανάγκη αιτιολογική συσχέτιση με την υπό μελέτη θεραπεία.

8.1.2 Ορισμός σοβαρών ανεπιθύμητων συμβάντων

Ως σοβαρό ανεπιθύμητο συμβάν (ΣΑΣ) ορίζεται το ΑΣ που εμφανίζεται κατά τη χρονική διάρκεια της μελέτης και προκαλεί θάνατο ή είναι απειλητικό για τη ζωή του ασθενούς ή οδηγεί σε νοσηλεία ή προκαλεί μόνιμη/σημαντική αναπηρία στον ασθενή.

8.1.3 Ορισμός απροσδόκητης σοβαρής ανεπιθύμητης ενέργειας

Κάθε σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια της οποίας η φύση, η σοβαρότητα ή το αποτέλεσμα δεν συμφωνεί με τις πληροφορίες ασφάλειας αναφοράς.

8.2 Ταξινόμηση ανεπιθύμητων συμβάντων

8.2.1 Βαρύτητα

Τα ΑΣ θα ταξινομούνται ανάλογα με τη βαρύτητα ως εξής:

- Ήπιο: δεν επηρεάζει την καθημερινή δραστηριότητα του ασθενούς
- Μέτριο: επηρεάζει μετρίως την καθημερινότητα, είναι ενοχλητικό αλλά ανεκτό από τον ασθενή
- Σοβαρό: είναι μη ανεκτό, οδηγεί σε διακοπή της καθημερινής δραστηριότητας, συνήθως απαιτεί χορήγηση συστηματικής θεραπείας, μπορεί να προκαλέσει μόνιμη αναπηρία ή να είναι απειλητικό για τη ζωή

8.2.2 Αιτιολογική συσχέτιση

Το ΑΣ θα αξιολογηθεί από τον ερευνητή με βάση τις συνθήκες και τη χρονική στιγμή εμφάνισής του καθώς και τα χαρακτηριστικά του ασθενούς και θα ταξινομηθεί ανάλογα με την αιτιολογική συσχέτιση με την υπό μελέτη θεραπεία ως εξής:

- Σχετιζόμενο: υπάρχει μεγάλη πιθανότητα το υπό μελέτη φάρμακο να προκάλεσε το ΑΣ
- Μη σχετιζόμενο: δεν υπάρχει μεγάλη πιθανότητα το υπό μελέτη φάρμακο να προκάλεσε το ΑΣ

8.3 Αναφορά ανεπιθύμητων συμβάντων

Κάθε ΑΣ (σοβαρό και μη) που αναφέρεται από τον ασθενή ή παρατηρείται από τον ερευνητή θα πρέπει να καταγράφεται αναλυτικά στο CRF. Πρέπει να καταγράφονται λεπτομερώς τα ακόλουθα στοιχεία: είδος (σημείο, σύμπτωμα, ασθένεια, διαταραχή εργαστηριακής εξέτασης), ημερομηνία εμφάνισης και αποδρομής, ΣΑΣ ή όχι, βαρύτητα, αιτιολογική συσχέτιση με το υπό μελέτη φάρμακο, πιθανή απόσυρση του ασθενούς από τη μελέτη, έκβαση. Σε περίπτωση εμφάνισης ΣΑΣ ο ερευνητής θα πρέπει να ενημερώνει το χορηγό εντός 24ωρών από τη στιγμή που διαπιστώνεται το συμβάν.

8.4 Κύηση και έκθεση μητέρας

Οι γυναίκες που βρίσκονται σε εγκυμοσύνη, προγραμματίζουν εγκυμοσύνη ή θηλάζουν δεν μπορούν να ενταχθούν στη μελέτη, σύμφωνα με τα κριτήρια εισαγωγής και αποκλεισμού. Εάν μία συμμετέχουσα μείνει έγκυος κατά τη διάρκεια της μελέτης θα πρέπει να γίνει διακοπή της υπό μελέτη θεραπευτικής παρέμβασης. Το κέντρο θα επικοινωνεί μηνιαίως με την ασθενή μέχρι την ολοκλήρωση της κύησης προκειμένου να γίνει καταγραφή της υγείας της εγκύου και του εμβρύου.

8.5 Άρση τυφλοποίησης

Ο κωδικός θεραπείας δεν θα πρέπει να παραβιαστεί από τους ερευνητές και το τυφλοποιημένο προσωπικό της μελέτης, παρά μόνο σε περίπτωση εγκυμοσύνης ή σε κατάσταση επείγουσας ανάγκης που τίθεται σοβαρό θέμα ασφάλειας για τον ασθενή και απαιτείται η γνώση της θεραπείας τυφλοποίησης του ασθενούς. Σε περίπτωση άρσης της τυφλοποίησης θα πρέπει να καταγράφεται στο CRF από τον ερευνητή ο λόγος άρσης και η ακριβής ώρα και ημερομηνία και να ενημερώνεται ο χορηγός εντός 24ωρών.

9. ΗΘΙΚΕΣ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ

9.1 Ηθικές και κανονιστικές αρχές

Το τελικό πρωτόκολλο της μελέτης θα εγκριθεί από την επιτροπή βιοηθικής και την εθνική κανονιστική αρχή. Η μελέτη θα διεξαχθεί σύμφωνα με τις ηθικές και δεοντολογικές αρχές που διατυπώνονται στη Διακήρυξη του Ελσίνκι, τις αρχές της Ορθής Κλινικής Πρακτικής (GCP) και τους ισχύοντες τοπικούς κανονισμούς.

9.2 Συγκατάθεση μετά από ενημέρωση

Όλοι οι ασθενείς πριν τη συμμετοχή τους στη μελέτη θα πρέπει να υπογράψουν γραπτή ενήμερη συγκατάθεση η οποία θα αποθηκεύεται στο φάκελο της μελέτης και ένα αντίγραφο θα δίνεται στον ασθενή. Ο κύριος ερευνητής είναι υπεύθυνος να ενημερώσει λεπτομερώς τον ασθενή σχετικά με το είδος, το σκοπό, τα οφέλη και τους κινδύνους της μελέτης και να απαντήσει σε τυχόν ερωτήματά του. Ο ασθενής έχει το δικαίωμα να αρνηθεί να λάβει μέρος στη μελέτη, ενώ μετά την υπογραφή της γραπτής συγκατάθεσης έχει το δικαίωμα να αποχωρήσει από τη μελέτη οποιαδήποτε στιγμή.

9.3 Έλεγχοι παραμέτρων

Ο χορηγός, οι νόμιμοι εκπρόσωποί του, η κανονιστική αρχή ή η επιτροπή βιοηθικής μπορούν οποιαδήποτε στιγμή να διενεργήσουν ελέγχους ή επιθεωρήσεις στο κέντρο, συμπεριλαμβανομένης της επαλήθευσης των δεδομένων. Σκοπός των ελέγχων είναι να εξετάσει συστηματικά και ανεξάρτητα τις δραστηριότητες, τις εγκαταστάσεις και τα έγγραφα της μελέτης ώστε να διασφαλίσει ότι οι δραστηριότητες διενεργήθηκαν και τα δεδομένα καταγράφηκαν και αναλύθηκαν σύμφωνα με το πρωτόκολλο, τις αρχές της GCP και τις ισχύουσες κανονιστικές διατάξεις.

10. ΚΑΤΑΓΡΑΦΗ ΚΑΙ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ

Οι ερευνητές της μελέτης θα καταχωρούν τα δεδομένα στο CRF και θα είναι υπεύθυνοι για τη διασφάλιση της εγκυρότητας, της ακρίβειας και της πληρότητας των δεδομένων και της φύλαξής τους σε ασφαλές σημείο μέχρι την ολοκλήρωση της μελέτης. Πρόσβαση στα δεδομένα θα έχει ο κύριος ερευνητής, οι δευτερεύοντες ερευνητές και ο χορηγός της μελέτης. Μετά το τέλος της μελέτης ο φάκελος με όλα τα δεδομένα θα μεταφερθεί και θα αποθηκευτεί στο γενικό αρχείο σύμφωνα με τις προδιαγραφές της GCP.

11. ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

11.1 Ανάλυση αποτελεσματικότητας, ασφάλειας και ενδιάμεση ανάλυση

Η ανάλυση της αποτελεσματικότητας θα γίνει βάση του κυρίως και των δευτερευόντων καταληκτικών σημείων που περιγράφονται στην παράγραφο 4.2. Στην ανάλυση των δεδομένων ασφάλειας θα συμπεριληφθούν οι ασθενείς της μελέτης που έλαβαν τουλάχιστον μία δόση τυχαιοποιημένου ερευνητικού προϊόντος (δαπαγλιφλοζίνη/εικονικό φάρμακο) και για τους οποίους τα δεδομένα μετά τη χορήγηση είναι διαθέσιμα. Ενδιάμεση ανάλυση δεν θα πραγματοποιηθεί.

11.2 Ανάλυση δεδομένων

Η στατιστική ανάλυση των δεδομένων θα πραγματοποιηθεί μέσω του προγράμματος SPSS version 25.0. Στην ανάλυση θα συμπεριληφθούν όλοι οι τυχαιοποιημένοι ασθενείς που έλαβαν τουλάχιστον μία δόση φαρμάκου. Η ανάλυση των ασθενών θα γίνει στο τμήμα της θεραπείας όπου αρχικά τυχαιοποιήθηκαν σύμφωνα με την εφαρμογή της πρόθεση-για-θεραπεία ανάλυσης (intention-to-treat analysis). Ο έλεγχος της κανονικότητας της κατανομής για κάθε υπό μελέτη παράμετρο θα πραγματοποιηθεί με τη δοκιμασία Shapiro-Wilk ή τη δοκιμασία Kolmogorov-Smirnov, αναλόγως του μεγέθους του εξεταζόμενου δείγματος. Οι συνεχείς μεταβλητές θα εκφραστούν ως μέσος όρος \pm τυπική απόκλιση ή διάμεσος (εύρος) αναλόγως της κανονικότητας της κατανομής και οι κατηγορικές μεταβλητές ως απόλυτες και σχετικές συχνότητες (εκατοστιαία ποσοστά). Οι βασικές διαφορές ανάμεσα στις δύο ομάδες της μελέτης θα εκτιμηθούν με τη μέθοδο t-test για ανεξάρτητα δείγματα ή τη μέθοδο χ^2 , ανάλογα με την περίπτωση. Για συγκρίσεις ανάμεσα στην έναρξη και τη λήξη της μελέτης σε κάθε ομάδα, θα χρησιμοποιηθούν οι μέθοδοι t-test κατά ζεύγη ή Wilcoxon's Signed Rank σύμφωνα με την κανονικότητα της κατανομής. Οι διαφορές ανάμεσα στις ομάδες θα συγκριθούν με τη μέθοδο t-test για ανεξάρτητα δείγματα ή τη μέθοδο Mann-Whitney U-test, ανάλογα με την κανονικότητα κατανομής. Για να διαπιστωθούν πιθανές συσχετίσεις ανάμεσα στις αλλαγές των υπό μελέτη παραμέτρων, θα υπολογιστούν οι διμεταβλητοί συντελεστές συσχέτισης (r) κατά Pearson. Για την εκτίμηση της επίδρασης διάφορων παραμέτρων στις μεταβολές των υπό μελέτη παραμέτρων θα πραγματοποιηθεί μονοπαραγοντική και πολυπαραγοντική ανάλυση λογιστικής παλινδρόμησης. Το επίπεδο σημαντικότητας (p -value) <0.05 (2-tailed) θα θεωρηθεί στατιστικά σημαντικό.

11.3 Καθορισμός μεγέθους δείγματος

Με βάση τη βιβλιογραφία αναμένουμε ότι η ελάχιστη διακριτή και κλινικά σχετική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων ως προς το κύριο καταληκτικό σημείο (E/e') είναι 1.2. Προκειμένου να ανιχνευθεί η διαφορά αυτή με στατιστική ισχύ 80%, επίπεδο σημαντικότητας 95% και τυπική απόκλιση 2, υπολογίστηκε ότι απαιτείται ένα δείγμα 44 ασθενών ανά ομάδα (σύνολο 88). Επίσης υποθέτοντας έναν ρυθμό αποχώρησης 10%, θα τυχαιοποιηθούν 50 ασθενείς σε κάθε ομάδα, δηλαδή συνολικά 100 ασθενείς.

12. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ

Sherif F Nagueh, Otto A Smiseth, Christopher P Appleton, Benjamin F Byrd 3rd, Hisham Dokainish, Thor Edvardsen, Frank A Flachskampf, Thierry C Gillebert, Allan L Klein, Patrizio Lancellotti, Paolo Marino, Jae K Oh, Bogdan Alexandru Popescu, Alan D Waggoner. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2016 Apr;29(4):277-314

Rosano GM, Vitale C, Seferovic P. Heart failure in patients with diabetes mellitus. *Card Fail Rev*. 2017;3:52-55

Meagher P, Adam M, Civitarese R, Bugyei-Twum A, Connelly KA. Heart failure with preserved ejection fraction in diabetes: mechanisms and management. *Can J Cardiol*. 2018;34:632-643

David M. Williams, Marc Evans. Dapagliflozin for Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: Will the DELIVER Study Deliver? *Diabetes Ther*. 2020 Oct; 11(10): 2207-2219

Lazar S, Rayner B, Campos GL, McGrath K, McClements L. Mechanisms of heart failure with preserved ejection fraction in the presence of diabetes mellitus. *Transl Metab Syndr Res*. 2020;3:1-5

Abdul-Ghani M, Del Prato S, Chilton R, DeFronzo RA. SGLT2 inhibitors and cardiovascular risk: lessons learned from the EMPA-REG OUTCOME study. *Diabetes Care*. 2016;39:717-725

Arnott C, Li Q, Kang A, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibition for the prevention of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc*. 2020;9:e014908

Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2019;380:347-357

McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med*. 2019;381:1995-2008

Tamargo J. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in heart failure: potential mechanisms of action, adverse effects and future developments. *Eur Cardiol*. 2019;14:23-32

Heerspink HJ, Perkins BA, Fitchett DH, Husain M, Cherney DZ. Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors in the treatment of diabetes mellitus: cardiovascular and kidney effects, potential mechanisms, and clinical applications. *Circulation*. 2016;134:752-772

Hwang I, Cho G, Yoon YE, et al. Different effects of SGLT2 inhibitors according to the presence and types of heart failure in type 2 diabetic patients. *Cardiovasc Diabetol*. 2020;19:69

Kato ET, Silverman MG, Mosenzon O, et al. Effect of dapagliflozin on heart failure and mortality in type 2 diabetes mellitus. *Circulation*. 2019;139:2528-2536

Heerspink HJL, Stefansson BV, Chertow GM, et al. Rationale and protocol of the dapagliflozin and prevention of adverse outcomes in chronic kidney disease (DAPA-CKD) randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant*. 2020;35:274-282

Savira F, Wang BH, Kompa AR, et al. Cost-effectiveness of dapagliflozin in chronic heart failure: an analysis from the Australian healthcare perspective. *Eur J Prev Cardiol*. 2020

Alexander J M Brown , Stephen Gandy, Rory McCrimmon , John Graeme Houston, Allan D Struthers, Chim C Lang. A randomized controlled trial of dapagliflozin on left ventricular hypertrophy in people with type two diabetes: the DAPA-LVH trial. *Eur Heart J* 2020 Sep 21;41(36):3421-3432.