

WNIOSEK PROJEKTU DOKTORSKIEGO
Szkoła Doktorska Nauk Medycznych i Nauk o Zdrowiu

IMIĘ I NAZWISKO AUTORA PROJEKTU	prof. dr hab. Grzegorz Grzešek
AFILIACJA AUTORA PROJEKTU (jednostka organizacyjna, telefon kontaktowy, adres e-mail)	Katedra Kardiologii i Farmakologii Klinicznej, tel./fax 52 365-56-53 email: kkard2@cm.umk.pl
DYSCYPLINA NAUKOWA, W RAMACH KTÓREJ PROJEKT BĘDZIE REALIZOWANY (zaznaczyć właściwą)	NAUKI O ZDROWIU

CZĘŚĆ A:

OPIS PROJEKTU (w języku polskim – obligatoryjnie, w języku angielskim - obowiązkowo temat, pozostałe pkt. opcjonalnie jeśli projekt ma być dedykowany również dla kandydatów z zagranicy)

1. TEMAT PROJEKTU:
Ocena markerów stresu oksydacyjnego i parametrów ergospirometrycznych u pacjentów z niewydolnością serca z łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory (HFmrEF).
2. CEL NAUKOWY PROJEKTU I ZNACZENIE PODJĘTEGO PROBLEMU BADAWCZEGO (max. 3000 znaków ze spacjami):
<p>Niewydolność serca jest stanem, do którego może dochodzić w wyniku zaburzeń strukturalnych lub czynnościowych prowadzących do upośledzenia funkcji mięśnia sercowego, co powoduje objawy kliniczne. Charakteryzuje się znaczną zachorowalnością i śmiertelnością oraz ograniczeniem sprawności funkcjonalnej i pogorszeniem jakości życia. Szacuje się, że częstość występowania niewydolności serca u osób dorosłych wynosi 1%–2% i zwiększa się wraz z wiekiem, od około 1% wśród osób w wieku poniżej 55 lat do powyżej 10% wśród osób w wieku 70 lat i starszych. Starzenie się społeczeństwa powoduje, że możemy spodziewać się wzrastającej grupy takich pacjentów.</p> <p>Niewydolność serca manifestuje się niespecyficznymi objawami podmiotowymi takimi jak duszność i męczliwość, którym mogą towarzyszyć objawy przedmiotowe takie jak rzężenia drobnobańkowe nad płucami i obrzęki obwodowe. U podstawy patofizjologii tej jednostki chorobowej leżą zaburzenia budowy oraz czynności serca, które są przyczyną zwiększonego ciśnienia wewnątrzsercowego i/lub niewystarczającego rzutu serca w spoczynku, a także podczas wysiłku. Do czynników etiologicznych niewydolności serca można zaliczyć między innymi: zmiany miażdżycowe w tętnicach wieńcowych, nadciśnienie tętnicze, zapalenie mięśnia sercowego, choroby zastawkowe, arytmie, kardiomiopatie, działanie czynników toksycznych oraz inne przyczyny.</p>

Zgodnie z wytycznymi ESC niewydolność serca dzieli się na podstawie frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF) ocenianej w badaniu echokardiograficznym. Na jej podstawie chorych z niewydolnością serca możemy podzielić na:

- niewydolność serca z obniżoną LVEF $\leq 40\%$ (HFrEF),
- niewydolność serca z łagodnie obniżoną LVEF 41-49% (HFmrEF)
- niewydolność serca z zachowaną LVEF $\geq 50\%$ (HFpEF).

W dotychczas prowadzonych badaniach zauważono, że HFpEF charakteryzuje się zmianami strukturalnymi i komórkowymi prowadzącymi do niezdolności do prawidłowej relaksacji lewej komory, podczas gdy HFrEF charakteryzuje się utratą kardiomiocytów, prowadzącą do rozwoju dysfunkcji skurczowej. Różnic jest jednak więcej. W HFrEF dochodzi do ekscentrycznej przebudowy z nadmiernym zwłóknieniem tkanki, natomiast w HFpEF dominuje koncentryczny przerost kardiomiocytów. Dodatkowo widoczne są różnice w zakresie procesu zapalnego, który w HFpEF jest często powiązany z chorobami współistniejącymi. Poza tym dysfunkcja śródbłonna obserwowana we wczesnym stadium choroby sercowo-naczyniowej częściej występuje w HFpEF niż HFrEF. Jednak najmniej zbadaną grupą są pacjenci z HFmrEF. Pacjenci z HFmrEF częściej opisywani są jako populacja pośrednia pomiędzy pacjentami z HFrEF i HFpEF, jednak dokładna patofizjologia tej grupy nie jest poznana.

źródła danych:

1. Conrad N, Judge A, Tran J, Mohseni H, Hedgecote D, Crespillo AP, Allison M, Hemingway H, Cleland JG, McMurray JJV, Rahimi K. Temporal trends and patterns in heart failure incidence: a population-based study of 4 million individuals. *Lancet*. 2018 Feb 10;391(10120):572-580. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32520-5. Epub 2017 Nov 21. PMID: 29174292; PMCID: PMC5814791.
2. Li Z, Lin L, Wu H, Yan L, Wang H, Yang H, Li H. Global, Regional, and National Death, and Disability-Adjusted Life-Years (DALYs) for Cardiovascular Disease in 2017 and Trends and Risk Analysis From 1990 to 2017 Using the Global Burden of Disease Study and Implications for Prevention. *Front Public Health*. 2021 Oct 29;9:559751. doi: 10.3389/fpubh.2021.559751. PMID: 34778156; PMCID: PMC8589040.
3. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, Burri H, Butler J, Čelutkienė J, Chioncel O, Cleland JGF, Coats AJS, Crespo-Leiro MG, Farmakis D, Gilard M, Heymans S, Hoes AW, Jaarsma T, Jankowska EA, Lainscak M, Lam CSP, Lyon AR, McMurray JJV, Mebazaa A, Mindham R, Muneretto C, Francesco Piepoli M, Price S, Rosano GMC, Ruschitzka F, Kathrine Skibelund A; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021 Sep 21;42(36):3599-3726. doi: 10.1093/eurheartj/ehab368. Erratum in: *Eur Heart J*. 2021 Oct 14;: PMID: 34447992.
4. Schwinger RHG. Pathophysiology of heart failure. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2021 Feb;11(1):263-276. doi: 10.21037/cdt-20-302. PMID: 33708498; PMCID: PMC7944197.

3. KONCEPCJA I PLAN BADAŃ Z UWZGLĘDNIENIEM METODYKI (max. 4000 znaków ze spacjami):

Cel badania

Celem badania jest dokładniejsze poznanie patofizjologii niewydolności serca z łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory (HFmrEF) poprzez ocenę markerów stresu oksydacyjnego i parametrów ergospirometrycznych.

Miejsce prowadzenia badań

Katedra Kardiologii i Farmakologii Klinicznej Collegium Medicum UMK

Metoda badawcza

Eksperyment badawczy.

Przed włączeniem pacjenta do badania zostanie przeprowadzona rozmowa oraz odebrana świadoma i dobrowolna zgoda w formie pisemnej. Od włączonych do badania pacjentów zostanie pobrana krew do badań laboratoryjnych oraz u każdego pacjenta zostanie wykonana spiroergometryczna próba wysiłkowa (ergospirometria).

Spiroergometryczna próba wysiłkowa, zwana też sercowo-płucnym testem wysiłkowym (CPET, cardiopulmonary exercise testing) integruje klasyczny elektrokardiograficzny test wysiłkowy z pomiarem wentylacji i analizą gazów wydechowych. Badanie to pozwala na dokładną, obiektywną i powtarzalną ocenę wydolności krążeniowo-oddechowej.

Po zebraniu wyników badań laboratoryjnych oraz parametrów ergospirometrycznych od pacjentów z grupy badanej oraz grupy kontrolnej zostanie dokonana ich analiza statystyczna. Na podstawie przeprowadzonej analizy zostaną wyciągnięte wnioski z badania.

Uczestnicy

Do badania zostanie włączone 200 pacjentów spełniających kryteria włączenia i niespełniających żadnego z kryterium wyłączenia. Grupę kontrolną będzie stanowiło 50 zdrowych ochotników.

Kryteria włączenia:

- wiek ≥ 18 lat
- niewydolność serca rozpoznana zgodnie z kryteriami zawartymi w wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (European Society of Cardiology - ESC)
- frakcja wyrzutowa lewej komory (LVEF) 41-49% oceniana w badaniu echokardiograficznym w ciągu ostatnich 12 miesięcy.

Kryteria wykluczenia:

- frakcja wyrzutowa lewej komory (LVEF) oceniona na $\leq 40\%$ lub $\geq 50\%$ w ciągu ostatnich 12 miesięcy
- aktywna infekcja, sepsa lub wstrząs z dowolnej przyczyny
- gorączka o nieznannej etiologii
- przebyty ostatnio (< 3 miesięcy) ostry zespół wieńcowy lub udar mózgu

- czynna choroba nowotworowa (potwierdzona diagnoza nowotworu złośliwego w ciągu 5 lat przed włączeniem do badania)
- choroby autoimmunologiczne
- upośledzenie funkcji wątroby (INR bez doustnej antykoagulacji >1.5 lub bilirubina całkowita >1.5mg/dl lub 3-krotnie przekroczona górna granica normy dla AlAT)
- znaczne upośledzenie funkcji nerek (eGFR <30ml/kg/min)
- terapia kortykosteroidami
- zdekompensowana cukrzyca wymagająca leczenia dożylną infuzją insuliny
- przewlekłe zapalne choroby jelit
- przebyty ostatnio (< 3 miesięcy) zabieg chirurgiczny

Całość badań wykonana zostanie na terenie Katedry Kardiologii i Farmakologii Klinicznej Collegium Medicum Uniwersytetu Mikołaja Kopernika.

4. SPODZIEWANE ZNACZENIE WYNIKÓW BADAŃ Z OKREŚLENIEM WPŁYWU NA ROZWÓJ DYSCYPLINY (max. 1500 znaków ze spacjami):

Choroby układu krążenia pozostają główną przyczyną zgonów i przewlekłej niepełnosprawności we wszystkich regionach świata. Rosnąca liczba pacjentów z niewydolnością serca stanowi wyzwanie dla opieki medycznej. Dokładniejsze poznanie procesów leżących u podstawy patofizjologii niewydolności serca z łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory może przyczynić się do lepszego zrozumienia tej choroby. Badania naukowe pozwalają na lepsze zrozumienie między innymi patofizjologii chorób. Dzięki nim odkrywane są nowe techniki diagnostyczne, terapeutyczne i profilaktyczne. Są one kluczowe dla rozwoju nowych leków, terapii i procedur medycznych, co może prowadzić do znaczących postępów w leczeniu wielu chorób. Opisywane wyżej badanie może dać wskazówki dotyczące nowych celów oraz metod terapeutycznych, co może pozwolić na opracowanie leczenia poprawiającego jakość życia i rokowanie pacjentów z niewydolnością serca z łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory.

PROJECT DESCRIPTION

1. TITLE OF THE PROJECT:

Oxidative stress markers and ergospirometry parameters in patients with heart failure with mildly reduced ejection fraction (HFmrEF).

2. RESEARCH OBJECTIVE AND SIGNIFICANCE OF THE RESEARCH PROBLEM ADDRESSED: (max. 3000 characters with spaces)

Heart failure is a condition that may occur as a result of structural or functional disorders leading to impaired heart muscle function, which causes clinical symptoms. It is characterized by significant morbidity and mortality, as well as reduced functional capacity and deteriorated quality of life. The incidence of heart failure in adults is estimated to be 1% to 2% and increases with age, from approximately 1% in people younger than 55 years of age to more than 10% in people 70 years of age and older. The aging of society means that we can expect an increasing

number of patients with this condition. Heart failure manifests itself with non-specific symptoms such as shortness of breath and fatigue, which may be accompanied by symptoms such crackles over the lungs and peripheral edema. The pathophysiology of this disease is based on abnormalities in the structure and function of the heart, which cause increased intracardiac pressure and/or insufficient cardiac output at rest and during exercise. The etiological factors of heart failure include atherosclerotic changes in coronary arteries, hypertension, myocarditis, valvular diseases, arrhythmias, cardiomyopathies, toxic factors and other causes. According to the ESC guidelines, heart failure is classified based on left ventricular ejection fraction (LVEF) assessed by echocardiography. On this basis, patients with heart failure can be divided into:

- heart failure with reduced LVEF $\leq 40\%$ (HFrEF),
- heart failure with mildly reduced LVEF 41-49% (HFmrEF)
- heart failure with preserved LVEF $\geq 50\%$ (HFpEF).

Previous studies have noted that HFpEF is characterized by structural and cellular changes leading to the inability to properly relax the left ventricle, while HFrEF is characterized by the loss of cardiomyocytes, leading to the development of systolic dysfunction. However, there are more differences. In HFrEF, there is eccentric remodeling with excessive tissue fibrosis, while in HFpEF, concentric hypertrophy of cardiomyocytes predominates. Additionally, there are visible differences in the inflammatory process, which in HFpEF is often associated with comorbidities. Additionally, endothelial dysfunction seen in early cardiovascular disease is more common in HFpEF than HFrEF. However, the least studied group are patients with HFmrEF. Patients with HFmrEF are more often described as an intermediate population between patients with HFrEF and HFpEF, but the exact pathophysiology of this group is unknown.

References:

1. Conrad N, Judge A, Tran J, Mohseni H, Hedgecott D, Crespillo AP, Allison M, Hemingway H, Cleland JG, McMurray JJV, Rahimi K. Temporal trends and patterns in heart failure incidence: a population-based study of 4 million individuals. *Lancet*. 2018 Feb 10;391(10120):572-580. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32520-5. Epub 2017 Nov 21. PMID: 29174292; PMCID: PMC5814791.
2. Li Z, Lin L, Wu H, Yan L, Wang H, Yang H, Li H. Global, Regional, and National Death, and Disability-Adjusted Life-Years (DALYs) for Cardiovascular Disease in 2017 and Trends and Risk Analysis From 1990 to 2017 Using the Global Burden of Disease Study and Implications for Prevention. *Front Public Health*. 2021 Oct 29;9:559751. doi: 10.3389/fpubh.2021.559751. PMID: 34778156; PMCID: PMC8589040.
3. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, Burri H, Butler J, Čelutkienė J, Chioncel O, Cleland JGF, Coats AJS, Crespo-Leiro MG, Farmakis D, Gilard M, Heymans S, Hoes AW, Jaarsma T, Jankowska EA, Lainscak M, Lam CSP, Lyon AR, McMurray JJV, Mebazaa A, Mindham R, Muneretto C, Francesco Piepoli M, Price S, Rosano GMC, Ruschitzka F, Kathrine Skibelund A; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021 Sep 21;42(36):3599-3726. doi: 10.1093/eurheartj/ehab368. Erratum in: *Eur Heart J*. 2021 Oct 14; PMID: 34447992.
4. Schwinger RHG. Pathophysiology of heart failure. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2021 Feb;11(1):263-276. doi: 10.21037/cdt-20-302. PMID: 33708498; PMCID: PMC7944197.

3. CONCEPT, PLAN AND METHODOLOGY OF THE RESEARCH PROJECT (max. 4000 characters with spaces):

Aim of the study

The aim of the research is to gain a better understanding of the pathophysiology of heart failure with mildly reduced ejection fraction (HFmrEF) by assessing oxidative stress markers and ergospiromy parameters.

Place of research

Department of Cardiology and Clinical Pharmacology, Collegium Medicum, Nicolaus Copernicus University

Research method

Experiment

Patients will be informed about the details of the research, before including them to the study. Patients who express their informed and voluntary consent to participate in the study will be included in the study. Blood samples will be collected from patients included in the study for laboratory tests. Moreover, each patient will undergo a spiroergometry.

Spiroergometry, also called cardiopulmonary exercise testing (CPET), integrates a classic electrocardiographic exercise test with ventilation measurement and exhalation gas analysis. This test allows for an accurate, objective and repeatable assessment of cardiorespiratory fitness.

After collecting the results of laboratory tests and ergospirometric parameters from the study group and the control group, their statistical analysis will be performed. Based on the analysis, conclusions will be drawn from the study.

Participants

The study will include 200 patients who meet the inclusion criteria and do not meet any of the exclusion criteria. The control group will consist of 50 healthy volunteers.

Inclusion criteria:

- age \geq 18 years
- heart failure diagnosed in accordance with the criteria set out in the guidelines of the European Society of Cardiology (ESC)
- left ventricular ejection fraction (LVEF) 41-49% assessed by echocardiography in the last 12 months.

Exclusion criteria:

- left ventricular ejection fraction (LVEF) assessed as $\leq 40\%$ or $\geq 50\%$ in the last 12 months
- active infection, sepsis or shock from any cause
- fever of unknown etiology
- recent (< 3 months) acute coronary syndrome or stroke
- active cancer (confirmed diagnosis of malignancy within 5 years prior to enrolment)
- autoimmune diseases
- impaired liver function (INR without oral anticoagulation > 1.5 or total bilirubin $> 1.5\text{mg/dl}$ or the upper limit of normal for ALT exceeded three times)
- significant impairment of kidney function (eGFR $< 30\text{ml/kg/min}$)
- corticosteroid therapy
- decompensated diabetes requiring treatment with intravenous insulin infusion
- chronic inflammatory bowel diseases
- recent (< 3 months) surgery

The entire research will be performed at the Department of Cardiology and Clinical Pharmacology, Collegium Medicum, Nicolaus Copernicus University.

4. EXPECTED SIGNIFICANCE OF RESEARCH RESULTS AND IMPACT ON THE DEVELOPMENT OF THE DISCIPLINE (max. 1500 characters with spaces) :

Cardiovascular diseases remain the leading cause of death and chronic disability in all regions of the world. The growing number of patients with heart failure poses a challenge to medical care. A more detailed understanding of the processes underlying the pathophysiology of heart failure with mildly reduced left ventricular ejection fraction may contribute to a better understanding of this disease. Thanks to scientific research new diagnostic, therapeutic and preventive techniques are discovered. The advancement of science is crucial to the development of new drugs, therapies and medical procedures, which can lead to significant advances in the treatment of many diseases. The above-mentioned research may provide clues regarding new targets and therapeutic methods, which may enable the development of treatment that improves the quality of life and prognosis of patients with heart failure with mildly reduced left ventricular ejection fraction.

