Raport Ştiinţific la
Contractul de cercetare, nr. 2389/04.08.2016, obţinut prin competiţie,

„BAZA DE CERCETARE PENTRU MONITORIZAREA, EDUCAREA TERAPEUTICA ŞI INDIVIDUALIZAREA TRATAMENTULUI IN INSUFICIENŢA CARDIACĂ„

PROIECT DE CERCETARE ŞTIINŢIFICĂ

1. DATE GENERALE

a) Denumirea proiectului:	**„BAZA DE CERCETARE PENTRU MONITORIZAREA, EDUCAREA TERAPEUTICA ŞI INDIVIDUALIZAREA TRATAMENTULUI IN INSUFICIENŢA CARDIACĂ" (WIRAETIT)**
b) Elaborator/Director de proiect :	**Wira Grup SA/Dr. Gurghean Adriana-Luminiţa**
b) Beneficiar :	**Alfa Brio Medical**
c) Finanţare :	Din fonduri proprii
d) Mod de acordare a contractului :	Prin **competiţie**
e) Amplasamentul	România, Bucureşti

f) Tema, cu fundamentarea necesităţii şi oportunităţii investiţiei:

Scopul proiectului de cercetare (a investiţiei) : „Baza de cercetare pentru monitorizarea, educarea terapeutica şi individualizarea tratamentului in insuficienţa cardiacă - WIRAETIT"

Obiectivul principal al proiectului de cercetare medicala, consta **în evidenţierea/ identificarea soluţiei optime** pentru realizarea investiţiei pe baza unor analize complexe **tehnico-ştiinţifice şi economico-financiare** care pot evalua necesitatea, oportunitatea, competitivitatea in cercetare, durabilitatea si fezabilitatea economico-financiara a investiţiei (**WIRAETIT**).

Situaţia pe plan naţional si internaţional

Tematica se subordoneaza subiectelor de interes ale cercetarii internationale, insuficienta cardiaca aflindu-se in prim planul cercetarii stiintifice si al factorilor de decizie in politica de sanatate publica datorita severitatii prognosticului si a prevalentei sale aflata intr-o continua si alarmanta crestere.

Tinta acestui proiect este realizarea unor servicii medicale moderne accesibile pentru cit mai multi pacienti, in deplin acord cu recomandarile societatilor stiintifice internationale.

Estimam ca aceasta va conduce la imbunatatirea starii de sanatate a populatiei fara o suprasolicitare a sistemului public de sanatate.

Scopul principal al proiectului priveste optimizarea introducerii in practica directa a rezultatelor celor mai noi studii de diagnostic si tratament in insuficienta cardiaca si secundar, identificarea unor particularitati terapeutice in functie de profilul clinic si fiziopatologic al pacientilor.

Pe plan international , desi s-au facut progrese remarcabile in ceea ce priveste terapeutica principalelor cauze de insuficienta cardiaca (HTA, cardiopatia ischemica si valvulopatiile), prevalenta insuficientei cardiace a crescut si creste continuu datorita imbatranirii populatiei. Terapia farmacologica izolata s-a dovedit insuficienta in influentarea semnificativa a indicatorilor de morbi-mortalitate prin insuficienta cardiaca. Studii care s-au ocupat de urmarirea si educatia bonavilor si care au inclus si aspecte legate de tratamentul nefarmacologic, au obtinut ameliorarea semnificativa statistic a acestor parametri.

Data fiind lipsa pe plan national a unei abordari terapeutice conjugate a bolnavilor cu insuficienta cardiaca, intentionam sa apreciem impactul unor metode complexe de educatie a bolnavilor. Vor fi inclusi pacienti cu insuficienta cardiaca internati in spitalul nostru si eventual si in alte servicii, realizand in acelasi timp si un registru de insuficienta cardiaca.

Prevalenta crescuta (care reiese din studii mici, in lipsa unui registru national de insuficienta cardiaca) justifica realizarea unei baze de date in care sa fie inclusi acesti bolnavi, cu respectarea unor criterii unitare si construirea unei pagini web cu rolul de a oferi informatii permanent actualizate pentru medici, bolnavi si familiile lor.

Necesitatea și oportunitatea proiectului de cercetare – a investiției.

Insuficienta cardiaca reprezinta o problema majora de sanatate publica, cu un impact in continua crestere (in ultimii 5 ani prevalenta a crescut cu 5%/an), fiind responsabila pentru un mare numar din decesele cardiovasculare si spitalizari, de cheltuirea unei importante parti a resurselor materiale din sistemul de sanatate. Mortalitatea insuficientei cardiace este comparabila cu cea a celor mai severe forme de cancer (aproximativ 50% in primii 5 ani dupa diagnostic).

O problema larg intilnita e reprezentata de **slaba aplicare in practica curenta a ghidurilor de tratament**, secundar in mare parte lipsei de comunicare intre membrii echipei de ingrijire, atitudinii pasive, subordonate, a pacientului, lipsei unui cadru functional de monitorizare, temerii fata de reactiile adverse potentiale.

Obiectivul acestui proiect este realizarea unei structuri specializate multidisciplinare in diagnosticarea si urmarirea pe termen lung a pacientilor cu insuficienta cardiaca, cu sublinierea importantei educatiei acestora, cu implicatii prognostice.

Principalul obiectiv va fi evaluarea **impactului educatiei** privind boala asupra evenimentelor cardiovasculare (frecventa decompensarilor, numarul spitalizarilor, frecventa reactiilor adverse la medicatia folosita), calitatii vietii si costurilor globale de ingrijire. Vom compara un lot de pacienti care va primi instruire din partea unui grup de educatori format din asistente , psiholog, sub indrumarea medicului specialist privind boala, evolutia si tratamentul ei, cu alt grup tratat standard. Noutatea abordarii rezida in importanta educatiei medicale axata pe aspecte practice in scopul implicarii active a pacientilor in actul terapeutic.

Un alt scop este caracterizarea insuficientei cardiace in functie de etiologie si tipul hemodinamic (cu functie sistolica pastrata sau nu). Individualizarea va lua in discutie diferitele tipuri de activare neurohormonala dar si particularitatile genetice ale receptorilor de angiotensina II.

Se va realiza de asemenea monitorizarea periodica si urmarirea raspunsului terapeutic prin evaluare biologica a markerilor serici (endotelina, peptidul natriuretic cerebral,

angiotensina II, interleukina 6, TNFα) si a parametrilor clinici si hemodinamici, urmata de individualizarea tratamentului in functie de acestia.

Vor fi inclusi in studiu toti pacientii cu insuficienta cardiaca clasa NYHA II-III la externare, indiferent de etiologie, sub medicatie standard, fara afectiuni care sa limiteze drastic supravietuirea si care sa nu aiba dificultati de monitorizare datorate conditiilor nemedicale (stare sociala, domiciliu).

La capatul acestui studiu rezultatele estimate (cresterea acuratetii diagnosticului, inclusiv a profilului neurohormonal, cresterea gradului de implementare in practica a ghidurilor terapeutice, cresterea accesibilitatii bolnavilor la servicii de urmarire de calitate, dar, in primul rand, ameliorarea calitatii vietii bolnavilor, scaderea numarului de spitalizari si, eventual, cresterea sperantei de viata) vor putea sta la baza unei noi abordari a tratamentului ambulator pe termen lung a bolnavilor cu insuficienta cardiaca.

Descrierea proiectului din punct de vedere stiintific si tehnic, incluzind gradul de noutate si posibilitatea aplicarii rezultatelor cercetarilor - Baza de cercetare pentru monitorizarea, educarea terapeutica și individualizarea tratamentului in insuficiența cardiacă

1. Prezentarea succinta a stadiului realizarilor S/T din domeniu, la nivel national si international, raportat la tema proiectului

Desi exista numeroase studii clinice care au dovedit beneficiile incontestabile ale diferitelor clase de medicamente (IEC/BRA, BB, diuretice, digoxin, ACO) si ale masurilor nefarmacologice in tratamentul insuficientei cardiace cronice si s-au formulat recomandari terapeutice (ghiduri de tratament) de catre majoritatea organismelor stiintifice cardiologice nationale si internationale, aplicarea lor in practica obisnuita se face intr-o masura nesatisfacatoare.

Acest lucru se datoreaza in mare parte lipsei de comunicare intre membrii echipei de ingrijire (medic de familie, medic cardiolog sau internist din policlinica sau spital, pacient si familia sa), atitudinii pasive, subordonate a pacientului (secundara in mare parte lipsei de cunostinte elementare despre boala), temerii fata de reactiile adverse potentiale, mai ales in conditiile lipsei unui cadru functional de monitorizare.

Pe acest fundal se desfasoara in ultimii ani in strainatate numeroase studii prin care se urmareste stabilirea eficacitatii diferitelor sisteme de urmarire integrate a bolnavilor cu insuficienta cardiaca. Parametrii urmariti au fost ameliorarea calitatii vietii (stabilita prin chestionare standardizate), reducerii ratei de spitalizare anuala, reducerea incidentei evenimentelor cardiovasculare majore si a reactiilor adverse rezultate din administrarea medicatiei standard). Rezultatele au fost in favoarea pacientilor inclusi in grupul de urmarire multidisciplinara comparativ cu urmarirea clasica, *desi diferentele nu sint majore , totusi semnificative statistic, datorita numarului relativ mic de bolnavi inclusi in studii. Nu s-a facut deocamdata o analiza cost-eficienta a acestei noi abordari terapeutice*

2. Contributia proiectului la dezvoltarea cunoasterii in domeniu, inclusiv noutatea si complexitatea solutiilor propuse

Noutatea adusa de proiect rezida in folosirea **educatiei ca mijloc terapeutic** important, alaturi de cele consacrate dar si din abordarea din mai multe puncte de vedere, cu stabilirea unui dialog permanent intre cercetarea fundamentala si ingrijirea bolnavilor.Rezultatul acestei abordari multidisciplinare va fi o viziune mai complexa asupra bolii.

Mai mult decit atit, se vor pune bazele unui nucleu de studiere a insuficientei cardiace , cu posibile utilizari si in alte domenii de interes ale cardiologiei.

Noua baza de date pe care o vom realiza, accesibila medicilor specialisti, ar putea constitui punctul de plecare pentru realizarea unui registru national de insuficienta cardiaca.

Genetica reprezinta un domeniu de cercetare care a luat un mare avint in ultimii ani si a deschis noi perspective in intelegerea conceptelor in medicina . E de presupus ca prin caracterizarea genetica a unora dintre proteinele implicate in fiziopatologia insuficientei cardiace, se va schimba radical, printr-o individualizare mai mare, terapia si prognosticul bolii.

3. Obiectivele generale si specifice ale proiectului

Obiectivele generale

Proiectul isi propune cresterea aplicarii in practica obisnuita a noutatilor stiintifice (rezultate din cercetarea fundamentala si din studii clinice) dar doreste sa contribuie si nemijlocit la cunoasterea fiziopatologiei insuficientei cardiace.

Obiectivele specifice ale proiectului sint:

- organizarea unui program de educatie a populatiei cu insuficienta cardiaca in ceea ce priveste tratamentul farmacologic si nefarmacologic;
- monitorizarea si compararea evolutiei bolnavilor sub tratament conjugat, incluzind educatia, respective a unui grup martor(fara educatie specifica)
- identificarea unor corelatii intre polimorfismul genetic si parametrii clinico-hemodinamici si evolutivi
- gasirea unor markeri de severitate biochimici si genetici
- structurarea unei baze de date utile pentru momitorizarea pacientilor cu insuficienta cardiaca, ce sa permita prin extensie, caracterizarea epidemiologica a bolii la nivel national
- realizarea unei pagini web cu date despre proiect si informatii de interes pentru specialisti legate de subiectul studiat

4. Detalierea activitatilor in corelatie cu obiectivele propuse

Se vor include in studiu pacienti cu insuficienta cardiaca din Spitalul Clinic Coltea, si eventual alte spitale bucurestene si se vor vonstitui 2 loturi:

- subgrupul A – 100 pacienti cu insuficienta cardiaca din Spitalul Clinic Coltea care vor primi educatie specializata privind boala
- subgrupul B – 100 pacienti cu insuficienta cardiaca din Spitalul Clinic Coltea fara educatie terapeutica

Criterii de includere si excludere – Vor fi inclusi pacienti cu insuficienta cardiaca clasa II-III NYHA la externare, cu functie sistolica prezevata sau nu, indiferent de virsta, sex, etiologie fara afectiuni asociate care sa limiteze dramatic speranta de viata, si fara particularitati sociale nefavorabile (analfabetism, boli mentale severe sau lipsa domiciliului).

Consideratii etice . Toti pacientii vor primi informatii scurte si clare despre scopul si modul de desfasurare al studiului si se va obtine consimtamintul scris pentru participarea la studiu.

Evaluarea clinica initiala va include anamneza si examenul obiectiv complet, inclusiv cu mentionarea factorilor de risc cardiovascular (fumat, diabet zaharat, HTA, dislipidemie, antecedente heredocolaterale) si a celor precipitanti ai episodului de decompensare actuala(tahiaritmii, boli febrile, trombembolism pulmonar, anemie, aport salin excesiv.

Probele paraclinice de rutina utilizate vor cuprinde hemograma completa, glicemie, teste de afectare hepatica (transaminaze, GGT, LDH, Bilirubina), teste de investigare a functiei renale (uree, creatinina, acid uric, sumar de urina), profil lipidic (colesterol total, HDL, LDL, trigliceride), teste de inflamatie (fibrinogen, VSH, PCR), ionograma serica (Na, K), TSH.

Testele biologice specifice vor fi reprezentate de pro BNP, ET, IL6, TNFα, eNOs, angiotensina II.

Se vor efectua ECG de repaus cu 12 derivatii, ecocardiografie transtoracica, urmarindu-se urmatorii parametri: dimensiunilor cavitatilor cardiace şi a peretilor cardiaci, aspectul morfologic valvelor si cuantificarea gravitatii eventualelor afectiuni valvulare,evaluarea functiei sistolice globale si segmentare si diastolice a ventriculului stang (fractia de ejectie a ventriculului stang E/A, timp de decelerare E, valoare TRIV, evaluarea pericardului (aspect, existenta revarsatului pericardic, alte aspecte structurale).

In functie de particularitatile etiologice unii pacienti vor beneficia de test de efort ECG, ecografie transesofagiana, angiografie coronariana, inregistrare Holter ECG sau monitorizare prelungita a tensiunii arteriale, probe functionale ventilatorii.

Analiza genetica pentru polimorfismul receptorului de angiotensina se va face doar la inceputul studiului pentru un numar de 200 pacienti.

Dupa stabilirea diagnosticului, toti pacientii vor fi tratati standard, conform ghidurilor; pentru toti se va investiga statusul biologic in trei momente diferite (la inceputul studiului, la trei luni sau mai devreme daca apare o decompensare inainte de acest termen si la 1 an de la inrolare).

Cea de a doua componenta a studiului care intentioneaza sa stabileasca influenta educatiei terapeutice asupra prognosticului bolii va compara sugrupurile A si B.

Pentru inceput este necesara elaborarea planului de educatie care la rindul sau va fi defalcat in trei parti: una dedicata educatiei bolnavului si familiei sale, alta– educatiei asistentelor, iar cea de a treia – educatiei medicilor generalisti si rezidentilor.

Educarea asistentelor si a rezidentilor trebuie sa cuprinda notiuni despre clinica, fiziopatologia si etiologia bolii, despre importanta masurilor non-farmacologice de tratament, a monitorizarii zilnice a greutatii corporale. Ei vor fi instruiti cu privire la principalele modificari biologice si ECG ce pot aparea in cursul bolii, cu masurile de prim ajutor adecvate. Vor avea cunostinte despre medicamentele folosite de bolnavii pe care ii au in ingrijire (indicatii, contraindicatii, reactii adverse) si vor fi capabile sa acorde asistenta bolnavilor in completarea chestionarelor despre calitatea vietii. Ei vor contacta telefonic sau prin vizite la domiciliu pacientii si vor contribui la continuitatea tratamentului.

Instruirea medicilor de familie va avea aspecte multiple: reamintirea noutatilor stiintifice legate de insuficienta cardiaca, in special cele incluse in ghiduri, informarea in legatura cu posibilele complicatii si atitudinea terapeutica fata de ele, cu indicarea expresa a situatiilor care impun internarea. Le va fi prezentat calendarul monitorizarii parametrilor biologici si paraclinici (ionograma serica, a INR, glicemie, creatinina, hemoleucograma, a electrocardiograma si ecografie), dupa un protocol elaborat in acord recomandarile internationale.

Educarea pacientilor isi propune depasirea viziunii traditionale in care bolnavul era un receptor pasiv pentru acte medicale si mutarea accentului catre transformarea lui intr-un partener activ si constient in managementul starii sale de sanatate. Bolnavul va primi informatii generale legate de definirea si cauzele insuficientei cardiace, recunoasterea semnelor si simptomelor, factorii agravanti, prognostic si importanta compliantei la tratament. Nu vor fi neglijate recomandarile nefarmacologice, in primul rind cele dietetice (alimentatie hiposodata, cu evitarea fumatului si a consumului excesiv de alcool, alimentatile hipocalorica in cazul pacientilor obezi) .In legatura cu efortul fizic, el va fi incurajat la pacientii stabili clinic. Li se va recomanda cintarire zilnica sau cel mai rar de doua ori pe saptamina . Vor primi recomandari privind viata sexuala, calatoriile si vaccinarile. Li se va explica pe scurt rolul medicatiei folosite asupra simptomelor si evolutiei pe termen lung, posibile reactii adverse. Pentru ca insuficienta cardiaca apare la virstnici, care in general au multiple comorbiditati pentru care primesc un numar mare de medicamente ei sint expusi reactiilor adverse rezultate din interactiuni medicamentoase . De aceea este utila informarea lor in ceea ce priveste drogurile sau combinatiilor medicamentoase prohibite.

Planul de educatie va fi initiat in timpul spitalizarii princeps, inainte de externare. O data pe saptamina se va organiza un microcurs pentru bolnavii prezenti in acel moment in sectie, cu durata de minimum 6-8 ore, repartizate in sedinte diferite de maximum 2 ore, intr-o sala de curs, folosind mijloace vizuale, brosuri. Educatia va fi facuta de catre medici si asistente intr-o maniera interactiva care sa raspunda intrebarilor concrete ale pacientilor, clar si adaptat nivelului lor de intelegere. Ulterior informatiile vor fi completate de catre asistenta cu ocazia vizitelor periodice si ori de cite ori este nevoie. Nivelul de intelegere a notiunilor despre boala va fi verificat prin completarea unor chestionare la inceputul si sfirsitul perioade de urmarire si prin completrea de jurnale.

Bolnavii vor primi si material scris privind elementele de preventie si tratament in insuficienta cardiaca, material realizat in cadrul proiectului.

5. Prezentarea rezultatelor S/T corespunzatoare a activitatilor prevazute

Desi exista dovezi clare privitoare la eficacitatea diferitelor clase de medicamente in limitarea morbiditatii si mortalitatii la pacientii cu insuficienta cardiaca , rezultate din numeroase studii clinice, insuficienta lor aplicare practica nu reuseste sa modifice semnificativ acesti parametri. Exista insa beneficii suplimentare ca urmare a implementarii pe scara larga a recomandarilor non- farmacologice in termeni de ameliorare a stabilitatii, capacitatii functionale, mortalitatii si calitatii vietii.

Unul din rezultatele proiectului va fi constituirea bazei de cercetare, cu utilitate si pentru alte studii ulterioare.Ne asteptam sa descoperim corelatii intre polimorfismul genetic al receptorului de angiotensina si tipul clinic de insuficienta cardiaca, intre polimorfismul genetic si evolutia bolii, precum si intre urmarea unui program de educatie si evolutia clinica, in sensul ameliorarii parametrilor de morbi-mortaliatate (scaderea mortalitatii generale si cardiovasculare, a ratei si duratei spitalizarii, ameliorarea calitatii vietii). Un beneficiu important al acestui tip de interventie se estimeaza a fi reducerea costurilor de ingrijire a bolnavilor.

6. Viabilitatea si riscurile proiectului

Viabilitatea proiectului este asigurata de inalta calitate profesionala a membrilor echipei si de experientele anterioare comune verificate in practica de zi cu zi si in mai multe studii clinice, incepind cu anul 1997. Riscul de nereusita este limitat intrucit chiar si in eventualitatea improbabila a neobservarii unei corelatii intre parametrii urmariti, aceasta reprezinta o informatie utila in sine.

7. Schema de realizare privind rolul şi responsabilităţile fiecărui participant pentru realizarea proiectului, cu defalcarea pe activităţi (pentru fiecare activitate se va prezenta necesarul de om/luna pentru realizarea activitatii)

Toate activitatile desfasurate in cadrul proiectului se vor suprapune planului de realizare a proiectului iar cronologia lor se va stabili in comun de catre toti participantii.

Data: 30.08.2016

Director de Proiect
Dr. Gurghean Adriana-Luminița

SC WIRA SRL BUCUREȘTI ROMÂNIA GRUP S.A.