

THESIS SUMMARY

The teaching profession demands the permanent acquisition of specific knowledge, skills, and competencies in three fundamental areas: education, health, and research. Nowadays, the professional fulfillments are numerous but they demand continuous multidisciplinary training in order to meet the current requirements in each of these fields. The academic environment offers a multitude of opportunities, but also responsibilities, and therefore, both professional and personal improvements are mandatory.

This habilitation thesis reviews my professional, academic and scientific activity in the postdoctoral period (2012-2021) at the "Grigore T. Popa" University of Medicine and Pharmacy from Iași. As recommended and approved by the National Council for Attestation of Titles, Diplomas, and Certificates (CNATDCU), the present thesis is structured in four sections, as follows:

Section I offers a summary of my professional, academic, and scientific achievements over the past 9 years after I attained the Ph.D. title.

Section II presents one of the most significant component of my postdoctoral research activity, with a special focus on heart failure, an epidemic heart disease even today. The etiology of heart failure is multifactorial and varies within and among different geographic areas. Cardiovascular and non-cardiovascular pathologies contribute to the advent of heart failure. Therefore, the proper identification of these conditions is an essential part of the diagnostic workup, with further implementation of specific therapeutic methods. This section is structured into 4 chapters and emphasize my major research interest, beginning with the post-doctoral period, up to the current position of associate professor.

Chapter 1 addresses the relationship between acute/chronic coronary syndrome and heart failure. It is known that coronary artery disease (CAD) is the underlying pathology in 70% of heart failure patients. The CAD progression results in various clinical presentations, classified as either acute coronary syndromes (ACS) or chronic coronary syndromes (CCS), according to the European Society of Cardiology 2019 guideline. While patients with HF and ischemic heart disease typically have a history of myocardial infarction or revascularization, a normal coronary angiogram does not exclude myocardial scar or compromised coronary microcirculation.

Chapter 2 refers to valvular heart disease – a condition that may cause or promote HF progression. Thus, patients with HF and concomitant valvular heart disease represent a high-risk population. In acute valvular heart disease, the deleterious effects of volume or pressure overloading contribute to the onset of congestive heart failure (CHF). Nevertheless, in chronic valvular heart disease, it is challenging to make the difference between the effects of abnormal loading conditions and the onset of myocardial dysfunction as the source of CHF.

Chapter 3 presents studies regarding the role of sleep breathing disorders in HF progression, the most common types being central sleep apnoea (CSA), obstructive sleep apnoea (OSA), and a mixed pattern of the two. Diagnosis commonly necessitates overnight polysomnography.

However, innovative home testing tools that can distinguish the type of sleep apnoea have recently been settled. The treatment of OSA comprises nocturnal oxygen supplementation, continuous positive airway pressure (CPAP), bi-level positive airway pressure (BiPAP), and adaptive servo-ventilation (ASV), as recommended in current guidelines.

Chapter 4 refers to the predictors of cardiovascular outcomes in patients with heart failure. Data regarding heart failure (HF) are not entirely reliable due to the lack of case reports in underdeveloped countries and the inconsistency of methods in evaluating the occurrence rate of this disorder.

Several prognostic markers of death and/or HF hospitalization have been recognized in patients with HF, but their applicability in clinical practice is limited. In HF there is an unpredictable exacerbating-remitting course associated with disease progression and data regarding the prognosis are difficult to be given.

Therefore, identifying valuable predictors and attaining an accurate risk stratification in HF are still challenging issues.

Section III emphasizes my approach to further improvement in professional, academic, and scientific areas. Concerning the teaching activity, I intend to develop a partnership with students and training physicians. My medical activity will be focused on the accumulation of new knowledge and the development of new skills and competencies in the field of cardiology. With regard to scientific activity, I aim to continue the projects I have already started, as well as to design new ones. Currently, my clinical research consideration aims to address the following topics:

- the assessment of the prevalence of pacing-induced cardiomyopathy through cardiac magnetic resonance imaging; despite significant progress in understanding the pathophysiology of pacing-induced cardiomyopathy and in implementing proper medical care, there are still a lot of unanswered questions and additionally CMR imaging's potency to predict PICM development and its predictive value in comparison to that of transthoracic echocardiography have not been reviewed ever before;

- the evaluation of the potency of novel biomarkers to predict chronic heart failure development following an acute myocardial infarction; most research has focused on the predictive power of cardiac biomarkers in chronic HF, and thus their suitability in acute presentations has yet to be assessed through the aid of observational studies;

- the appraisal of the impact of iron deficiency on the response rate to cardiac resynchronization therapy; emerging data indicate that iron deficiency negatively impacts CRT efficacy, that iron substitution might enhance LV contractility in subjects with incomplete LV reverse remodeling following CRT, and that serially persistent reductions in natriuretic peptides concentrations are related to the extent of LV reverse remodeling; however, the magnitude of LV reverse remodeling and brain natriuretic peptides levels reduction at one year after CRT has not been evaluated in subjects with baseline iron deficiency that benefit from proper iron repletion.

Section IV includes a list of bibliographic references cited in the present habilitation thesis.

REZUMATUL TEZEI

Profesia didactică necesită dobândirea permanentă a cunoștințelor, abilităților și competențelor specifice din trei domenii fundamentale: educație, sănătate și cercetare. În zilele noastre, realizările profesionale sunt diverse, dar necesită o formare continuă multidisciplinară pentru a îndeplini cerințele actuale din fiecare dintre aceste domenii. Mediul academic oferă o multitudine de oportunități, dar și de responsabilități și, prin urmare, atât perfecționarea profesională, cât și dezvoltarea personală sunt obligatorii. Această teză de abilitare trece în revistă activitatea mea profesională, academică și științifică din perioada postdoctorală (2012-2021), în cadrul Universității de Medicină și Farmacie „Grigore T. Popa” din Iași. Conform recomandărilor Consiliul Național pentru Atestarea Titlurilor, Diplomelor și Certificatelor (CNATDCU), prezenta teză este structurată în patru secțiuni, după cum urmează:

Secțiunea I oferă un sumar al realizărilor mele profesionale, academice și științifice din ultimii 9 ani, după obținerea titlului de doctor în medicină.

Secțiunea II prezintă una dintre cele mai importante direcții ale activității mele de cercetare postdoctorală, centrată pe insuficiența cardiacă (IC), o afecțiune cardiacă considerată epidemică și în prezent. Etiopatogenia insuficienței cardiace este multifactorială și variază în cadrul fiecărei zone geografice, precum și între diferite zone geografice. Diferite patologii cardiovasculare și non-cardiovasculare contribuie la apariția insuficienței cardiace. Prin urmare, identificarea corectă a acestor afecțiuni este o etapă esențială a procesului de diagnosticare, cu implementarea ulterioară a diverse metode terapeutice. Această secțiune este structurată metodic în 4 capitole ce ilustrează principala mea arie de interes, din perioada postdoctorală și până la poziția actuală de conferențiar universitar.

Capitolul 1 abordează relația dintre sindromul coronarian acut/cronic și insuficiența cardiacă. Este cunoscut faptul că boala coronariană aterosclerotică (BCA) este etiologia primară la 70% dintre pacienții cu insuficiență cardiacă. Progresia BCA are ca rezultat diferite prezentări clinice, clasificate fie ca sindroame coronariene acute (ACS), fie ca sindroame coronariene cronice (CCS), în conformitate cu ghidurile Societății Europene de Cardiologie. Pacienții cu IC și boală cardiacă ischemică au de obicei un istoric de infarct miocardic sau de revascularizare miocardică, însă o angiografie coronariană normală nu exclude prezența fibrozei miocardice extinse sau a unei microcirculații coronariene compromise.

Capitolul 2 se referă la bolile cardiace valvulare - afecțiuni care pot provoca sau promova progresia IC. Astfel, pacienții cu IC și boli cardiace valvulare concomitente reprezintă o populație cu risc înalt. În bolile cardiace valvulare acute, supraîncărcarea de volum sau de presiune contribuie la apariția insuficienței cardiace acute (ICA). În valvulopatiile cronice însă, este dificil să se facă diferența între efectele condițiilor hemodinamice anormale și debutul disfuncției miocardice ca sursă a insuficienței cardiace congestive (ICC).

Capitolul 3 prezintă studii privind rolul tulburărilor de respirație din timpul somnului în progresia IC, cele mai frecvente tipuri fiind apneea în somn centrală, apneea în somn obstructivă (OSA) și un model mixt al celor două. Diagnosticul acestor afecțiuni necesită în mod curent

polisomnografie. Cu toate acestea, instrumente inovatoare de testare la domiciliu, care pot diferenția între tipurile de apnee în somn, au fost introduse recent în practica clinică. Tratamentul OSA cuprinde suplimentarea nocturnă cu oxigen, terapia CPAP (Continuous Positive Airway Pressure - presiune pozitivă continuă în căile aeriene), terapia BiPAP (Bilevel Positive Airway Pressure - presiunea pozitivă a căilor respiratorii pe două niveluri) și servo-ventilația adaptivă (ASV- Adaptive Servo Ventilation), conform recomandărilor ghidurilor actuale.

Capitolul 4 se referă la predictorii ai mortalității cardiovasculare la pacienții cu insuficiență cardiacă. Datele epidemiologice actuale sunt limitate de lipsa raportării cazurilor în țările subdezvoltate, precum și de inconsecvența metodelor de evaluare a ratei de apariție a insuficienței cardiace la nivel populațional. În plus, în insuficiența cardiacă există un curs imprevizibil de exacerbare-remisie asociat cu progresia bolii și datele cu privire la prognostic sunt dificil de obținut. La acești pacienți au fost recunoscuți mai mulți markeri prognostici (de deces și/sau spitalizare pentru IC), dar aplicabilitatea lor în practica clinică este limitată. Prin urmare, identificarea unor predictorii valoroși, clinici, biologici și imagistici și realizarea unei stratificări exacte a riscului în IC sunt încă impedimente majore în practica clinică.

Secțiunea III trece în revistă obiectivele viitoare, concrete, de perfecționare profesională, academică și științifică. În ceea ce privește activitatea didactică, intenționez să dezvolt în permanență un parteneriat cu studenții și medicii rezidenți. Activitatea mea medicală se va concentra pe acumularea de noi cunoștințe și dezvoltarea de noi abilități și competențe în domeniul cardiologiei.

În ceea ce privește activitatea științifică, îmi propun să continui proiectele pe care le-am inițiat până la momentul actual și să dezvolt altele noi. În prezent, cercetarea mea clinică este direcționată către:

- evaluarea prevalenței cardiomiopatiei induse de pacing prin intermediul imagisticii prin rezonanță magnetică cardiacă; în ciuda progreselor semnificative în înțelegerea fiziopatologiei cardiomiopatiei induse de pacing și în implementarea unui tratament adecvat, există încă o mulțime de întrebări fără răspuns și, de asemenea, puterea imagisticii prin rezonanță magnetică cardiacă de a prezice dezvoltarea cardiomiopatiei induse de pacing și valoarea predictivă a acestei tehnici imagistice comparativ cu cea a ecocardiografiei transtoracice nu au fost încă analizate;

- evaluarea capacității de predicție a unor noi biomarkeri în dezvoltarea insuficienței cardiace cronice după un infarct miocardic acut; cele mai multe analize s-au concentrat asupra puterii predictive a biomarkerilor cardiaci în IC cronică și, prin urmare, utilitatea acestora în context acut nu a fost încă evaluată prin studii observaționale largi;

- evaluarea impactului deficitului de fier asupra ratei de răspuns la terapia de resincronizare cardiacă (CRT); datele acumulate până în prezent susțin faptul că deficiența de fier are un impact negativ asupra eficacității CRT și că substituția de fier ar putea crește rata de răspuns; cu toate acestea, magnitudinea remodelării inverse a VS și gradul de reducere a nivelului peptidelor natriuretice la un an după CRT nu a fost evaluată la subiecții cu deficit de fier care beneficiază de o repleție adecvată.

Secțiunea IV include o listă de referințe bibliografice citate în prezenta teză de abilitare.