



GRIGORE T. POPA UNIVERSITY OF
MEDICINE AND PHARMACY IASI

Cardio-nephrology

**– a complex interplay between
cardiovascular diseases management
and chronic kidney disease distinctive milieu**

REZUMATUL TEZEI
SUMMARY OF THE THESIS

Associate Professor
Alexandru BURLACU
MD, PhD, FESC

2022

REZUMATUL TEZEI

Această teză de abilitare, cu titlul „*Cardio-nefrologia – o interacțiune complexă între managementul bolilor cardiovasculare și mediul distinctiv al bolii cronice de rinichi*” oferă o prezentare generală și sintetică a principalelor mele preocupări dintr-un domeniu extrem de nou, cardio-nefrologia, o (potențială) supra-specializare care se ocupă cu managementul (epidemiologia, particularitățile de diagnostic, terapiile medicamentoase și intervenționale / chirurgicale) pacienților cu boală renală cronică (incluzând aici pe pacienții dializați și cei cu transplant renal) care prezintă patologie cardiovasculară.

Au fost abordate mai multe aspecte din perspectiva recomandărilor de diagnostic și tratament din cele mai noi ghiduri Europene de Cardiologie, cu sublinierea mai ales a lipsurilor de evidențe în ceea ce privește pacienții renali avansați (care adeseori au fost excluși din studiile clinice care fundamentează indicațiile) și a imposibilității de administrare a unora din terapii (limitări date de funcția deficitară a rinichilor). Această perspectivă a tezei este a unui medic cardiolog bun cunoscător și al ghidurilor nefrologice, dar și cu experiență în colaborarea cu centre nefrologice și de transplant renal de elită (atât din țară, cât și din Europa – EuDial).

Această teză de abilitare este structurată în conformitate cu recomandările Consiliului Național pentru Atestarea Titlurilor, Diplomelor și Certificatelor (CNATDCU). Prin urmare, ea trece în revistă activitatea mea profesională, academică și științifică din perioada post-doctorală (2018-2022), din cadrul Universității de Medicină și Farmacie „Grigore T. Popa” din Iași și a Institutului de Boli Cardiovasculare „Prof. Dr. George IM Georgescu”, Iași.

După actualul Rezumat, teza este alcătuită din patru secțiuni, după cum urmează:

Secțiunea I oferă un sumar al realizărilor mele profesionale, academice și științifice din ultimii 5 ani, după obținerea titlului de doctor în medicină din 2018.

Secțiunea II prezintă, pe scurt, una dintre cele mai importante direcții ale activității mele de cercetare postdoctorală, centrată pe diverse aspecte (de diagnostic și tratament) ale cardio-nefrologiei. Cercetările și investițiile din acest domeniu cardio-nefrologic (care nu are doar un singur sens – din perspectiva pacientului renal care dezvoltă patologie cardiacă, ci și perspectiva inversă – pacienți cardiovasculari care suferă o afectare reversibilă sau nu a funcției rinichilor) sunt extinse și incumbă multe resurse din mai multe motive: pacienți numeroși, patologie cardiacă variată, intervenții cardiovasculare complexe, medicație modernă și insuficient studiată.

Această secțiune are **8 capitole**:

- **Capitolul 1. Introducere în cardio-nefrologie** (în care descriu ce reprezintă această potențială supra-specialitate, de ce este nevoie de ea și cum se privesc diferite aspecte de epidemiologie, de diagnostic și de tratament medicamentos, intervențional percutan sau chirurgical – atât din perspectiva cardiologului, cât și a nefrologului). Cardio-nefrologia ar trebui nu doar să pună întrebări cu privire la pacienții cu patologie complexă, ci și să ofere soluții și să propună studii care să crească nivelul de evidență al terapiilor actuale.

- **Capitolele 2-4** pot fi privite ca un tot unitar pentru că prezintă din mai multe perspective o problemă foarte des întâlnită la pacienții cu boală renală avansată, și anume *indicația de tratament complex antitrombotic* (fie antiplachetar, fie anticoagulant, fie ambele), după cum urmează: capitolul 2: întregul spectru al bolii coronariene la pacienții renali – sinteza

evidențelor și propuneri de rezolvare a controverselor terapeutice existente; capitolul 3: modalități de reducere a riscului trombotic la acești pacienți cu indicație de anticoagulare; capitolul 4: problema (delicată) a *sângerării* la pacienții dializați, în condițiile unei indicații ferme de tratament antitrombotic (particularități de încadrare în grupe de risc, modalități de definire a sângerărilor, precum și modalitățile alternative de prevenție a trombilor. Ideea centrală este că pacienții renali avansați manifestă o coagulopatie divergentă (fie predispuși la sângerare, fie la tromboză), și atunci medicația antitrombotică (care adeseori nu este studiată la dializați) trebuie ajustată sau chiar exclusă.

- **Capitolul 5** tratează problema prevenției (primare și secundare) a *diferitelor forme de stroke* la pacienții renali (atât accidentul vascular ischemic, cât și cel hemoragic), iar în ultimul subcapitol atinge problema indicației de implantare percutană de ocluder de urechiușă atrială în cazul imposibilității anticoagulării orale cronice.

- **Capitolul 6** detaliază problema *morții subite cardiace* la pacienții cu boală renală în stadiul G5D (mecanisme fiziopatologice, practicile din timpul dializei, medicația antiaritmică, indicația de defibrilator implantabil).

- **Capitolul 7** este axat pe folosirea *tehnicilor moderne de ultrasonografie* (cardiacă și coronariană) ca predictorii în boala renală avansată sau post-transplant renal (evaluarea funcționalității ventriculului drept și a atriului stâng după inițierea dializei, măsurarea non-invazivă a presiunii din artera pulmonară ca predictor al evenimentelor adverse post-transplant renal; și folosirea tehnicii de IVUS intracoronarian pentru a implanta un stent fără uzitarea substanței de contrast care ar putea agrava disfuncția renală preexistentă).

- **Capitolul 8** tratează două aspecte legate de *chirurgia cardiacă la pacienții renali*: (a) predictorii preoperatori de dezvoltare a injuriei acute renale; (b) o meta-analiză a principalelor complicații postoperatorii cardiovasculare la pacienții care deja au un transplant de organ (rinichi sau ficat).

Secțiunea III cuprinde obiectivele și direcțiile viitoare de perfecționare profesională, academică și științifică.

În ceea ce privește activitatea didactică, intenționez să includ studenții, medicii rezidenți și doctoranzii în cursuri dedicate pe teme de cardio-nefrologie (medicație și intervenții coronariene), mai ales că activitatea mea medicală este în continuare în cadrul laboratorului de Cardiologie Intervențională al IBCV Iași.

În ceea ce privește activitatea științifică, îmi propun să continui direcțiile lansate și prezentate până la momentul actual și să dezvolt altele noi:

- studierea tehnicilor de denervare renală la pacienții cu hipertensiune arterială rezistentă la tratament;
- utilizarea tehnicilor de inteligență artificială pentru generarea unor profile de risc hemoragic/trombotic la pacienții dializați cu indicație de tratament antitrombotic complex;
- întocmirea și analiza unui registru cardio-renal cu pacienții renali sau cu disfuncție renală care sunt revascularizați cu stent în centrul IBCV Iași;
- efectuarea de măsurători coronariene de înaltă performanță (rezerva fracțională de flux și ecografia intracoronariană) la pacienții dializați cu angina stabilă și leziuni coronariene intermediare.

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

SUMMARY OF THE THESIS

This habilitation thesis, entitled "*Cardio-nephrology – a complex interplay between cardiovascular diseases management and chronic kidney disease distinctive milieu*" provides an overview and a summary of my main concerns in an extremely new field, cardio-nephrology, a (potential) sub-specialization that tackle the management (epidemiology, diagnostic features, drugs and interventional/surgical therapies) of patients with chronic kidney disease (including dialysis or kidney transplantation patients) who have cardiovascular disease.

Several aspects of the diagnosis and treatment recommendations in the latest European Guidelines for Cardiology were addressed, with particular emphasis on the lack of evidence for advanced renal patients (who have often been excluded from clinical trials underpinning the indications) and the inability to administer some of the therapies (limitations due to impaired kidney function). This perspective of the thesis is of a cardiologist well versed in nephrological guidelines and, but also with experience in collaboration with elite nephrological and kidney transplant centers (both in the country and in Europe - EuDial).

This habilitation thesis is structured in accordance with the recommendations of the National Council for the Attestation of Titles, Diplomas and Certificates (CNATDCU). Therefore, it reviews my professional, academic and scientific activity during the post-doctoral period (2018-2022), from the University of Medicine and Pharmacy “Grigore T. Popa” in Iasi and the Institute of Cardiovascular Diseases “Prof. Dr. George IM Georgescu” Iasi (IBCV).

Following this Abstract, the Thesis consists of four sections, as follows:

Section I provides a summary of my professional, academic, and scientific accomplishments over the past 5 years, following my 2018 doctorate in medicine.

Section II briefly presents one of the most important directions of my postdoctoral research activity, focusing on various aspects (diagnosis and treatment) of cardio-nephrology. Research and investment in this cardio-nephrological field (which has not only one meaning - from the perspective of the renal patient who develops cardiac pathology, but also the reverse perspective - cardiovascular patients with reversible/or not kidney dysfunction) is extensive and involves many resources for several reasons: numerous patients, various cardiac pathology, complex cardiovascular interventions, modern and insufficiently studied medication.

This section has 8 chapters:

- **Chapter 1.** *Introduction to cardio-nephrology* (describing what this potential sub-specialty is, why it is needed and how it looks at different aspects of epidemiology, diagnosis and drug treatment, percutaneous or surgical intervention – both from the perspective of a cardiologist as well as nephrologist). Cardio-nephrology should not only ask questions about patients with such complex pathology, but also provide solutions and propose studies that increase the level of evidence of current therapies.
- **Chapters 2-4** should be considered as a whole because they present from several perspectives a very common problem in patients with advanced kidney disease, namely the indication for complex antithrombotic treatment (either antiplatelet, anticoagulant, or both), as follows: chapter 2: the whole spectrum of coronary heart disease in renal patients – synthesis of evidence and proposals for resolving existing therapeutic controversies; chapter 3: modalities to reduce thrombotic risk in these patients receiving

anticoagulation; chapter 4: The (sensitive) problem of bleeding in dialysis patients (with a solid indication for antithrombotic treatment): features of risk groups, defining bleeding, and alternative ways to prevent thrombus formation). The central idea is that patients with advanced kidney disease manifests a divergent coagulopathy (either prone to bleeding or thrombosis), hence antithrombotic medication (which is often not studied in dialysis patients) should be adjusted or even ruled out.

- **Chapter 5** deals with the (primary and secondary) prevention of various forms of stroke in renal patients (both ischemic and hemorrhagic stroke; in the last subchapter deals with the issue of the indication of percutaneous implantation of left atrial appendage occluder in case of contraindication of oral anticoagulation).

- **Chapter 6** details the problem of sudden cardiac death in patients with G5D kidney disease (pathophysiological mechanisms, dialysis practices, antiarrhythmic medication, and indications for implantable defibrillator).

- **Chapter 7** focuses on the use of modern (cardiac and coronary) ultrasonography techniques as predictors in advanced kidney disease or post-renal transplantation (e.g., assessment of right ventricular and left atrium function after initiation of dialysis, non-invasive measurement of pulmonary artery pressure as predictor of post-renal transplant adverse events, and the use of the intracoronary IVUS technique to implant a stent without the use of a contrast agent that could aggravate pre-existing renal dysfunction).

- **Chapter 8** deals with two aspects of cardiac surgery in renal patients: (a) preoperative predictors of the development of acute renal injury; (b) a meta-analysis of major postoperative cardiovascular complications in patients who already have an organ transplant (kidney or liver).

Section III sets out the objectives and future directions for professional, academic and scientific development.

Regarding the didactic activity, I intend to include students, resident doctors and doctoral students in dedicated courses on cardio-nephrology (medication and coronary interventions), especially since my medical activity is within the Interventional Cardiology laboratory of IBCV Iasi.

Regarding the scientific activity, I propose to continue the directions launched and presented until the present moment and to develop new ones:

- study of renal denervation techniques in patients with treatment-resistant hypertension;
- the use of artificial intelligence techniques (machine learning) to generate hemorrhagic / thrombotic risk profiles in dialysis patients with indication for complex antithrombotic treatment;
- design and analysis of a cardio-renal registry with kidney dysfunction patients who received a percutaneous coronary intervention with a stent in the IBCV Iasi center;
- performing high-performance coronary measurements (fractional flow reserve and intracoronary ultrasound) in dialysis patients with stable angina and intermediate coronary lesions.

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