

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
"VICTOR BABEȘ" DIN TIMIȘOARA
ȘCOALA DOCTORALĂ
DOMENIUL MEDICINĂ**



**FORME PARTICULARE DE INSUFICIENȚĂ
CARDIACĂ ÎN VESTUL ROMÂNIEI**

REZUMAT

PROFESOR UNIV. DR. MIRELA CLEOPATRA TOMESCU

**Timișoara
2022**

Această teză de abilitare este rezultatul activităților mele academice și de cercetare din ultimii 40 de ani, desfășurate în principal în domeniul controlului factorilor de risc cardiovascular și al reducerii morbidității și mortalității cardiovasculare.

Teza este împărțită în patru secțiuni: realizările științifice, realizările academice, activitatea profesională și perspectivele academice și științifice.

Realizări științifice. După teza de doctorat, care a evaluat riscul de apariție a aritmiilor ventriculare la pacienții cu insuficiență cardiacă, insuficiența cardiacă fiind o etapă finală în evoluția bolilor cardiovasculare, cercetările mele s-au concentrat pe diagnosticul precoce al disfuncției cardiovasculare latente și pe factorii predictor ai evenimentelor cardiovasculare majore la pacienții cu insuficiență cardiacă din vestul României.

Sintetic, activitatea științifică sa concretizat 93 de articole in extenso, 79 dintre ele în reviste indexate ISI (21 dintre ele ca prim sau autor principal), care au primit în total 2.832 citări. Astfel, a fost atins un Index Hirsch de 12 în Web of Science, factorul de impact cumulat al lucrărilor publicate în care candidatul este autorul principal fiind de 54.242. Este important de menționat că majoritatea lucrărilor de cercetare s-au desfășurat în echipe multidisciplinare.

Cercetarea post-doctorală și activitatea profesională reprezintă, în general, o continuare a cercetărilor din perioada doctorală, cuprinzând și o lărgire a ariei de cercetare prin unele colaborări, dar păstrând totuși accentul pe evaluarea factorilor de risc cardiovascular care generează și/sau agravează insuficiența cardiacă.

Activitatea principală de cercetare a fost axată pe trei direcții principale legate de evaluarea riscului cardiovascular la pacienții din vestul României care suferă de insuficiență cardiacă.

Prima direcție a constat în ***evaluarea morbidității și mortalității cardiovasculare la pacienții vârstnici internați cu insuficiență cardiacă***. Ne-am adresat atât pacienților vârstnici cu insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție ventriculară stângă (FEVS) redusă, cât și celor cu FEVS conservată și am analizat factorii asociați cu mortalitatea în spital și la un an după externare.

A doua direcție a fost ***evaluarea prognosticului sindroamelor coronariene acute în vestul României și identificarea precoce a markerilor de remodelare nocivă a ventriculului stâng care duce la insuficiență cardiacă.***

A treia direcție s-a adresat ***identificării disfuncției cardiovasculare subclinice la pacienții fără boală cardiovasculară stabilită, dar fiind cu risc crescut de a o dezvolta, din cauza prezenței sindromului metabolic sau datorită tratamentului cu doxorubicină, un agent anticancerigen cardiotoxic.*** Am dezvoltat importanța diagnosticului precoce al insuficienței cardiovasculare latente folosind metode imagistice moderne neinvazive, cum ar fi ecografia bidimensională *speckle-tracking* cardiacă și vasculară și am identificat predictorii independenți ai evenimentelor cardiovasculare majore în studii prospective.

Principalele realizări științifice sunt enumerate aici prin prezentarea pe scurt a rezultatelor celor mai importante studii la care am participat.

În 2015 am publicat două studii privind factorii asociați cu spitalizarea prelungită, readmisia și decesul la ***pacienții vârstnici cu insuficiență cardiacă (IC) din vestul României*** și am analizat acești factori în funcție de tipul de insuficiență cardiacă (cu FEVS redusă sau conservată). Am constatat că pacienții vârstnici prezintă un risc ridicat de spitalizare prelungită, readmisie și deces după o primă spitalizare pentru insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție redusă. Cei mai puternici predictorii ai rezultatelor au fost severitatea insuficienței cardiace, prezența comorbidităților și spitalizarea prelungită la momentul inițial. La pacienții cu insuficiență cardiacă cu fracțiune de ejeție conservată cu vârsta ≥ 65 de ani, principala cauză a reinternării în timpul urmăririi de 1 an a fost agravarea IC. Riscul acestui rezultat a fost prezis independent de niveluri crescute ale neuropeptidelor cardiace, în timp ce riscul de reinternare de cauze necardiovasculare a fost prezis de niveluri crescute ale biomarkerilor inflamatori. Nivelurile crescute de TNF- α au prezis atât reinternările cardiovasculare, cât și pe cele necardiovasculare, în timp ce nivelurile crescute de proteină C-reactivă de înaltă sensibilitate nu au prezis niciunul dintre aceste rezultate în studiul nostru.

O cauză importantă a insuficienței cardiace este reprezentată de boala coronariană. De aceea ne-am continuat cercetările în 2017, incluzând pacienți cu ***sindroame coronariene acute***. Am studiat caracteristicile clinice și evoluția pacienților cu infarct

miocardic acut din vestul României, am analizat parametri asociați cu mortalitatea intra-spitalicească după intervenția coronariană percutanată primară și am evaluat riscul de remodelare a ventriculului stâng folosind ecocardiografia *2D-speckle tracking*. Am descoperit că valorile reduse ale *strain-ului* longitudinal global al ventriculului stâng prezic cu acuratețe apariția insuficienței cardiace post-infarct miocardic.

În 2018 am inclus în cercetarea noastră **pacienți cu cancer** fără afecțiuni cardiovasculare prezente și am studiat **cardiotoxicitatea doxorubicei**. Doxorubicina este o antraciclină utilizată pe scară largă în diverse regimuri de tratament citostatic, dar are aplicabilitate limitată, fiind cardiotoxică. Această cardiotoxicitate crește riscul de insuficiență cardiacă, crescând morbiditatea și mortalitatea cardiovasculară. Am folosit noi metode de imagistică ecocardiografică, cum ar fi *Tissue Doppler - și Speckle Tracking Imaging*, în recunoașterea precoce a disfuncției cardiace induse de tratamentul citostatic, la 60 de femei, cu vârsta medie de $52,6 \pm 13$ ani, cu cancer de sân HER2 negativ. De asemenea, am constatat că Nebivololul a avut efecte cardioprotectoare și a prevenit cardiotoxicitatea antraciclinelor pe termen scurt (6 luni).

Un alt studiu, publicat în Nature, 2020, a inclus 25 de pacienți cu vârsta cuprinsă între 18-65 de ani care au primit tratament cu doxorubicină pentru afecțiuni hematologice maligne, cu o probabilitate de supraviețuire > 6 luni și o FEVS > 50%. Acest studiu a arătat o corelație puternică între expresia genetică a receptorului Toll-like 4 și depunerea miocardică de fier T2* obținută prin tehnica CMR, corespunzătoare supraîncărcării cu fier a miocardului ca efect secundar imediat al tratamentului cu doxorubicină. FEVS, un marker acceptat pentru diagnosticul cardiotoxicității, s-a modificat în relații directe atât cu TLR4, cât și cu T2*. O urmărire clinică mai atentă și inițierea unor posibile tratamente pentru a contracara cardiotoxicitatea cu doxorubicină ar putea fi implementate dacă screening-urile ar fi efectuate la începutul evoluției bolii.

Sindromul metabolic (SM) este o tulburare binecunoscută caracterizată prin coexistența unui număr de factori de risc cardiovascular, incluzând dislipidemia, obezitatea abdominală, hiperglicemia, rezistența la insulină și hipertensiune arterială. Este mai răspândit la persoanele sedentare și obeze și este asociat cu un risc crescut de accident vascular cerebral, diabet, infarct miocardic și insuficiență cardiacă. În 2021

am publicat două studii care includ pacienți adulți cu sindrom metabolici fără boală cardiovasculară stabilită. Folosind 2D-STI am depistat **disfuncții subclinice ale ventriculului stâng și atriului stâng** la acești pacienți.

Mai mult, într-o cercetare prospectivă cu o perioadă de urmărire de 3 ani, publicată în 2022, care a înrolat 220 de pacienți adulți cu SM ($60,7 \pm 7,5$ ani, 53% bărbați), ultrasunetele au fost utilizate pentru a determina *strain-ul* circumferențial de vârf (SC) și rata acestuia (RSC) la nivelul arterelor carotide comune. Rezultatele clinice au fost evaluate pe parcursul unei perioade de urmărire de trei ani. **SC carotidian și RSC au fost predictori independenți ai evenimentelor cardio- și cerebro-vasculare majore** (accident vascular cerebral, infarct miocardic acut, deces sau spitalizare pentru insuficiență cardiacă). Deformarea carotidiană ar putea fi valoroasă ca indicator de prognostic timpuriu al riscului cardiovascular la pacienții cu SM.

Pe lângă activitățile de cercetare clinică de bază, detaliate în această teză, am avut și câteva colaborări externe în echipe multidisciplinare: cu Departamentele de Gastro-Enterologie, Neurologie și Oncologie, cu Disciplina de Informatică Medicală și cu Facultatea de Farmacie a Universității noastre. Sunt coordonatorul Centrului Multidisciplinar de Cercetare a Inimii al Universității de Medicină și Farmacie „Victor Babes”, Timișoara.

Realizări academice. Sunt membră a personalului academic al Universității de Medicină și Farmacie „Victor Babeș” Timișoara din 1984. Teza de doctorat, intitulată „Aritmii în insuficiența cardiacă: etiopatogenie, semnificație prognostică, tratament” a fost redactată sub coordonarea d-lui profesor universitar dr. Costin Carp la Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila” București, și am obținut titlul de doctor în 1994. Am fost permanent preocupată de îmbunătățirea predării prin redactarea mai multor materiale didactice – manuale pentru studenți și rezidenți, prezentări power point de cazuri clinice. Din 2002, sunt profesor, șefa disciplinei la Semiologie Medicală, coordonator de rezidențiat în cardiologie, și membră în Senatului Universității de Medicină și Farmacie „Victor Babeș”. Din această poziție, am încercat să armonizez latura informativă a educației cu aspectele formative și să implic studenții și rezidenții medicali în echipe de cercetare. Din 2004, sunt coordonator științific pentru teze de doctorat și am condus cu succes 18 teze de doctorat până în prezent. Din 2016, sunt Director al Școlii Doctorale a Universității de

Medicină și Farmacie "Victor Babeș" din Timișoara. Scopul acestei teze de abilitare este acela de a îndeplini standardele naționale actuale pentru funcția de profesor universitar.

Activitate profesională. Sunt medic primar în Medicină Internă (din 1993) și Cardiologie (din 2000), și șefa Clinicii de Cardiologie a Spitalului Clinic Municipal de Urgență Timișoara din 2004. Angajamentul meu față de îmbunătățirea continuă a calificărilor mele profesionale a fost o componentă esențială a existenței mele de zi cu zi și a avut o legătură strânsă atât cu eforturile academice, cât și cu cele științifice. Ca rezultat, am reușit să mențin un standard înalt de practică clinică și de îngrijire pentru pacienții mei și studenții mei. În acest sens, am scris în total patru monografii în domeniul cardiologiei. Munca mea ca expert pentru evaluarea proiectelor de sănătate pentru Comisia Europeană la Bruxelles (PHC2 – 2015, Horizon 2020, SC1-BHC-24-2020) a avut un efect semnificativ atât asupra activității medicale, cât și asupra parcursului meu academic.

Perspectivile de viitor ale candidatului.

Pe plan științific, rezultatele obținute până în acest moment, temele îndrăznețe care încă așteaptă o investigație mai profundă, precum și ambianța plăcută și benefică din cadrul grupurilor de cercetare cu care am colaborat - toate acestea îmi oferă argumente concrete pentru a continua cercetările științifice deja începute, privind reducerea morbidității și mortalității cardiovasculare în vestul României, privind identificarea predictorilor unui prognostic sever și inițierea promptă a intervenției medicale.

Pe agenda academică și profesională, noi instrumente și abordări de predare, cum ar fi o bază de date de cazuri clinice care include imagini și sunete, sau cursuri interactive asistate de computer, pot fi dezvoltate ca parte a agendei academice și profesionale.

La Universitatea de Medicină și Farmacie „Victor Babes”, toate proiectele de cercetare viitoare care au fost schițate necesită o colaborare extinsă cu experți din mai multe domenii și departamente academice diferite. Este esențial să se mențină și să extindă relațiile actuale cu cadre universitare din alte universități sau institute de cercetare, atât la nivel național, cât și internațional, pentru a lărgi populația de studiu și, în același timp, pentru a crește oportunitățile de sprijin financiar. Acest lucru poate fi realizat prin

menținerea și extinderea relațiilor actuale. În temele de cercetare abordate în prezent, studenții doctoranzi vor fi implicați activ în cercetarea medicală de ultimă oră, atât practic, cât și teoretic.

În plus, am mari speranțe că Universitatea de Medicină și Farmacie „Victor Babes” din Timișoara își va putea îndeplini obiectivele de dezvoltare pe termen lung grație contribuției pe care o aduce munca mea.

Profesia didactică are un impact semnificativ asupra societății și joacă un rol crucial în evoluția resurselor umane și în creșterea generațiilor viitoare.

În ultimii ani, misiunea pedagogică în România s-a remarcat, în special prin dezvoltarea capacității de adaptare a elevilor la fluxul continuu de cunoștințe și integrarea acestora în acest moment de schimbare către o educație globalizată. În această perspectivă, un profesor de succes este acela care își lasă amprenta asupra educației elevilor săi printr-o varietate de caracteristici de personalitate și abordări pedagogice.

Un educator profesionist trebuie să fie inovator, punând accent pe formarea abilităților intelectuale, comportamentale, morale și relaționale ale elevilor, mai degrabă decât doar pe învățarea tradițională prin acumulare de cunoștințe.

Un profesor trebuie să pună accentul pe dezvoltare, ceea ce înseamnă că ar trebui să se concentreze mai puțin pe învățarea strict conform metodei tradiționale de dobândire a cunoștințelor și să pună mai mult accent pe dezvoltarea abilităților intelectuale, comportamentale, emoționale și sociale ale elevilor lor - sau, în cuvinte a clasicilor, „să cuprindă, pe lângă cunoștințele informative, aspectele formative ale educației”. Acest lucru începe printr-o înțelegere aprofundată a fenomenelor și proceselor printr-o învățare cât mai atractivă, dar promovează și inovația, colaborarea, comunicarea eficientă și o abordare centrată pe pacient.

Un profesor bun trebuie să fie, de asemenea, corect, ceea ce înseamnă că trebuie să respecte standardele stabilite pentru studenți.

O altă calitate esențială este capacitatea de adaptare profesională și de a partaja informația într-un mod atractiv.

În calitate de profesor, este esențial să încurajăm munca în echipă a studenților și să încurajăm munca în echipă, care se bazează pe încredere, comunicare, consecvență, adaptabilitate și respect, pe lângă îmbunătățirea continuă și pregătirea personală individuală impecabilă.

Următoarele obiective generale ar fi incluse:

- Dezvoltarea continuă a competențelor și abilităților de vârf în domeniul predării, precum și în domeniile asociate;
- Dezvoltarea de cunoștințe, abilități și competențe noi, actuale, legate de activitatea educațională din cadrul departamentului
- Punerea în practică a tuturor cunoștințelor obținute și utilizarea tehnicilor moderne de predare
- Aplicarea și integrarea oricărei metodologii pe axa educație-cercetare-inovare.
- Îmbunătățirea continuă a abilităților pedagogice pentru a îmbunătăți procesul de predare, abordarea pedagogică și componenta socială a educației.

În general, este recunoscut faptul că reputația unei universități depinde în mare măsură de realizările sale științifice. Aici, există două straturi distincte:

- (1) cercetarea propriu-zisă, care este de obicei efectuată de diverse echipe;
- (2) participarea studenților (doctoranzi, masteranzi, și chiar de licență) la activități de cercetare; pentru cercetarea clinică, putem include chiar și rezidenți.

Prin urmare, disciplinele clinice universitare ar trebui să ofere o aplicabilitate directă cercetării clinice, pe lângă latura didactică. Pentru a încuraja dezvoltarea și corelarea cercetării academice de aplicarea acestora în practica clinică, trebuie dezvoltate activități de antrenament.

Trebuie să ținem cont și de cercetarea științifică multidisciplinară și interinstituțională, care este centrată pe prioritățile strategiei naționale și europene și care, prin legarea cercetării românești de vastul sistem european de cercetare, prin executarea de programe comune, va produce efectiv cunoștințe valoroase în slujba serviciul de sănătate individuală și colectivă. Colaborările de cercetare cu universități locale și

internaționale, precum și colaborări interne cu alte discipline, sunt foarte utile pentru îmbunătățirea performanței științifice.

Pe baza acestor ipoteze, se pot sugera următoarele obiective generale:

- O înțelegere aprofundată a tendințelor dintr-un anumit domeniu, o listă de „teme fierbinți” și o listă actualizată de teme finanțate de diferite programe naționale sau europene
- O evaluare realistă a modului în care s-ar putea aborda o problemă de cercetare actuală în termeni de infrastructură, finanțare și documentare.
- Construirea unei echipe cooperative, interinstituționale (de tip consorțiu), în mod specific pentru fiecare proiect, folosind bazele de date existente ale Comisiei Europene (CORDIS) sau UEFISCDI (Brainmap) pentru posibili parteneri.
- Îmbunătățirea capacității de a scrie propuneri de cercetare.

Dezvoltarea abilităților și intereselor studenților în cercetarea științifică teoretică și aplicată în domeniul medicinei este de ajutor în ceea ce privește nivelul al doilea. „Nu cred că avem vreo justificare pentru a nu informa oamenii despre procedurile științifice, care sunt cele mai bune modele de studiu și să îi ajutăm să citească și să numere în mod științific”, spune autorul. (John Ioannidis, Universitatea Stanford) Aceasta are un impact asupra modului în care știința medicală este înțeleasă și dezvoltată, precum și asupra modului în care înțelegem informațiile noi din fiecare zi.

Prin urmare, este esențială implementarea unui program de pregătire sofisticat în domeniul cercetării științifice medicale. Cele mai importante metode pentru a produce schimbările esențiale în asistența medicală și pentru a ne asigura că domeniul medical ține pasul cu nevoile pacienților, sunt educația și cercetarea. Relația dintre teorie, cercetare și practică trebuie stabilită pentru ca cercetarea să avanseze în îmbunătățirea practicii medicale.

Dezvoltarea abilităților de cercetare la studenți și rezidenți trebuie să respecte standardele europene și trebuie să asigurăm un echilibru între predarea teoretică și cea aplicată.

Pentru a pregăti studenții, rezidenții și doctoranzii pentru procesul de cercetare, profesorul trebuie să utilizeze atât învățarea formală - inclusă în toate programele analitice - care se bazează pe un set de obiective, are loc într-o anumită perioadă de timp și se termină cu certificarea cunoștințelor — și învățarea non-formală/informală (care se realizează în cadrul activităților planificate, dar nu se încheie cu certificarea competențelor). În plus, tânărul cercetător va fi influențat pozitiv de o atitudine pozitivă și inspirată față de misiunea educațională și de studiu.