

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
"VICTOR BABEȘ" TIMIȘOARA
FACULTATEA DE MEDICINĂ
Departamentul IV Biochimie și Farmacologie



Dr. CIPU DAN – SIMION

TEZĂ DE DOCTORAT

REZUMAT

**STUDIU FARMACOLOGIC, CLINIC ȘI EXPERIMENTAL
PRIVIND EVALUAREA TRIPLEI TERAPII CU AMLODIPINĂ,
VALSARTAN ȘI HIDROCLOROTIAZIDĂ PENTRU
OPTIMIZAREA ABORDĂRII PACIENTULUI GERIATRIC CU
HIPERTENSIUNE ARTERIALĂ**

Conducător Științific

PROF.UNIV.DR. DUMITRAȘCU VICTOR

Timișoara

2019

CUPRINS

PARTEA GENERALĂ [1]

1. STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII PRIVIND ABORDAREA PACIENTULUI GERIATRIC CU HIPERTENSIUNE ARTERIALĂ – DATE FARMACOLOGICE [1]

- 1.1. Principii de farmacologie geriatrică – modificări de ordin farmacocinetic induse de vârstă [1]
 - 1.1.1. Absorbția, biodisponibilitatea și distribuția medicamentelor [2]
 - 1.1.2. Metabolizarea hepatică [3]
 - 1.1.3. Afectarea funcției renale [4]
- 1.2. Evaluarea aderenței, complianței și persistenței la tratament în farmacologia geriatrică [5]
 - 1.2.1. Aderența și nonaderența la tratament [6]
 - 1.2.2. Complianța și persistența la tratamentul antihipertensiv administrat pacienților geriatrici [10]
 - 1.2.2.1. Individualizarea schemelor de tratament [11]
 - 1.2.2.2. Identificarea comorbidităților [13]
 - 1.2.2.3. Alegerea tratamentului adecvat pacientului hipertensiv geriatric [13]
 - 1.2.3. Dificultăți și provocări în farmacoterapia pacientului hipertensiv geriatric [14]
 - 1.2.3.1. Polipragmazia [14]
 - 1.2.3.2. Discontinuitatea tratamentului antihipertensiv [15]
 - 1.2.3.3. Monoterapia, tratamentul dual și tripla terapie în doze fixe [15]
- 1.3. Date farmacologice referitoare la amlodipină, valsartan și hidroclorotiazidă – administrate ca monoterapie [17]
 - 1.3.1. Proprietățile farmacocinetice și farmacodinamice ale amlodipinei [17]
 - 1.3.1.1. Linearitatea [20]
 - 1.3.1.2. Eliminarea plasmatică bifazică [20]
 - 1.3.2. Proprietățile farmacocinetice și farmacodinamice ale valsartanului [23]
 - 1.3.2.1. Biodisponibilitatea absolută [23]
 - 1.3.2.2. Cinetica de descompunere multiexponențială [23]
 - 1.3.3. Proprietățile farmacocinetice și farmacodinamice ale hidroclorotiazidei [24]

2. TRIPLA COMBINAȚIE CU DOZE FIXE DE AMLODIPINĂ, VALSARTAN ȘI HIDROCLOROTIAZIDĂ – DATE FARMACOLOGICE ȘI STUDII DE EFICIENȚĂ CLINICĂ [26]

PARTEA SPECIFICĂ

3. MATERIAL ȘI METODĂ [32]

- 3.1. Scopul studiilor [32]
- 3.2. Protocolul general de studiu - clinic, experimental și terapeutic [33]
 - 3.2.1. Descrierea lotului de studiu [33]
 - 3.2.2. Criterii de includere [33]
 - 3.2.3. Criterii de excludere [34]
- 3.3. Materiale și metode de studiu [34]
 - 3.3.1. Examenul clinic și anamnezic [35]
 - 3.3.2. Fișa de monitorizare a pacientului geriatric hipertensiv [39]
 - 3.3.3. Fișa de consimțământ informat pentru participarea la "Studiul farmacologic, clinic și experimental privind evaluarea triplei terapii cu amlodipină, valsartan și hidroclorotiazidă pentru optimizarea abordării pacientului geriatric cu hipertensiune arterială" [40]
 - 3.3.4. Măsurarea și monitorizarea tensiunii arteriale în grupul general de studiu [42]
 - 3.3.5. Metode de evaluare a biodisponibilității zincului din plasmă și urină; evaluarea concentrației plasmatice a cuprului și a raportului Cu/Zn [43]
 - 3.3.6. Metode de determinare a suprasaturației urinei, calciuriei și aprecierea riscului litogen [44]

3.3.7. Determinarea compoziției calculilor reno-urinari prin metoda spectroscopiei de absorbție în infraroșu cu transformată Fourier (IR - FT) [45]

3.3.8. Determinarea compoziției calculilor reno-urinari prin metoda difracției în raze X [45]

3.3.9. Analiza și prelucrarea statistică-matematică a datelor [46]

4. REZULTATE [47]

4.1. Rezultate referitoare la aspectele socio-demografice și terapeutice ale lotului total de studiu [47]

4.2. Rezultate referitoare la Studiul I – Interferența dintre schemele de tratament antihipertensiv și biodisponibilitatea zincului la pacienții geriatrici [55]

4.3. Rezultate referitoare la Studiul II – Efectele benefice ale triplei terapii antihipertensive cu amlodipină, valsartan și hidroclorotiazidă asupra balanței cuprului într-un lot de pacienți geriatrici din sudvestul României [62]

4.4. Rezultate referitoare la Studiul III – Efectele biochimice, farmacologice și terapeutice ale triplei terapii cu amlodipină, valsartan și hidroclorotiazidă în pacienții hipertensivi geriatrici cu nefrolitiază fosfocalcică [64]

5. DISCUȚII [81]

5.1. Discutarea rezultatelor Studiul I – Interferența dintre schemele de tratament antihipertensiv și biodisponibilitatea zincului la pacienții geriatrici [81]

5.2. Discutarea rezultatelor Studiul II – Efectele benefice ale triplei terapii antihipertensive cu amlodipină, valsartan și hidroclorotiazidă asupra balanței cuprului într-un lot de pacienți geriatrici din sudvestul României [84]

5.3. Discutarea rezultatelor Studiul III – Efectele biochimice, farmacologice și terapeutice ale triplei terapii cu amlodipină, valsartan și hidroclorotiazidă în pacienții hipertensivi geriatrici cu nefrolitiază fosfocalcică [88]

5.4. Evaluarea rezultatelor personale cu privire la lotul total de 235 de pacienți geriatrici hipertensivi tratați cu tripla terapie cu amlodipină, valsartan și hidroclorotiazidă [95]

6. CONCLUZI ȘI CONTRIBUȚII PROPRII [102]

7. BIBLIOGRAFIE [106]

ANEXE

ANEXA I

Avizul Comisiei de Etică a Cercetării Științifice a UMFVBT

ANEXA II

Articolele publicate

Cuvinte cheie: combinația în doze fixe de amlodipină + valsartan + hidroclorotiazidă 10/320/25 mg, aderența, complianța și persistența la tratament, biodisponibilitatea zincului, concentrațiile serice ale cuprului, raportul cupru/zinc, reducerea riscului litogen, pacienți hipertensivi geriatrici.

REZUMAT

Prezenta teză de doctorat intitulată: **”Studiu farmacologic, clinic și experimental privind evaluarea triplei terapii cu amlodipină, valsartan și hidroclorotiazidă pentru optimizarea abordării pacientului geriatric cu hipertensiune arterială”** oferă o privire de ansamblu asupra hipertensiunii arteriale a vârstnicului, care reprezintă o problemă complexă a farmacogeriatricii.

Cercetarea a fost efectuată pe un număr de 235 de pacienți geriatrici hipertensivi cu multiple comorbidități, care au fost tratați cu tripla combinație în doze fixe de 10/320/25 mg cu amlodipină, valsartan și hidroclorotiazidă, pe o perioadă de studiu de trei ani, a căror tensiune arterială nu a fost anterior controlată adecvat cu alte scheme de tratament administrate sub formă de monoterapie sau terapie duală. Au fost aprofundate aspecte importante pentru activitatea medicului practician, respectiv eficiența și siguranța terapeutică a acestei scheme de tratament, aderența și factorii care o influențează, precum și alte efecte benefice exercitate de tripla terapie la pacientul geriatric (ameliorarea electrolitemiei, a excreției urinare de zinc, a raportului Cu/Zn, reducerea calcemiei și diminuarea riscului litogen la pacienții care au asociată ca și comorbiditate litiaza renală).

Teza de doctorat este structurată în două părți distincte; **în partea generală, destinată studiului datelor din literatura de specialitate în domeniul cercetat**, este prezentat un material selecționat și sintetic, care reflectă cele mai noi informații referitoare la datele farmacologice privind abordarea pacientului geriatric hipertensiv.

Partea generală, organizată în două capitole majore, descrie în cadrul primului capitol stadiul actual al cunoașterii privind modificările de ordin farmacologic care apar în organismul pacientului hipertensiv geriatric. Subcapitolul referitor la “farmacocinetica organismului pacientului geriatric” face o incursiune asupra datelor actuale referitoare la absorbția, distribuția și eliminarea medicamentelor. Sunt descrise probleme legate de administrarea tratamentului antihipertensiv pacientului geriatric, personalizarea schemelor terapeutice, aderența la tratament și factorii care o influențează. *Polipragmazia* constituie o mare problemă la pacientul geriatric hipertensiv. Sunt abordate și discutate *comorbiditățile* care impun necesitatea administrării unor scheme încărcate de tratament. Sunt abordate noțiuni legate de principiile alegerii medicamentelor antihipertensive, inițierea, monitorizarea terapiei și regulile care coordonează trecerea de la monoterapie, la tratamentul dual și la tripla terapie.

Sunt enumerate și explicitate cauzele care conduc la nonaderență și reducerea complianței terapeutice, abordarea de măsuri care să scadă riscul cardiovascular al pacienților geriatrici. Individualizarea schemelor de tratament este necesară cu particularizarea fiecărui caz, în funcție de gravitatea bolii de bază, numărul și severitatea comorbidităților fiecărui pacient și adaptat gradului de insuficiență al organelor vitale indus de procesul de senescență. Un aspect important pentru practica terapeutică îl constituie aprofundarea *interacțiunilor medicamentoase* care au repercursiuni asupra *nonaderenței la tratament*.

Ultima parte a datelor referitoare la incursiunea teoretică a domeniului cercetat se referă la o problemă de mare actualitate pentru medicul practician, respectiv – tripla combinație cu amlodipină, valsartan și hidroclorotiazidă în doze fixe, administrată sub forma unei pilule unice. Sunt prezentate date teoretice despre comportamentul farmacocinetic și farmacodinamic al fiecăruia dintre reprezentanții combinației în mod individual, remarcându-se *cinetica lineară* – care explică tolerabilitatea foarte bună și lipsa interacțiunilor medicamentoase. De asemenea, sunt explicate amply *comportamentul farmacologic al asocierii globale a triplei terapii* antihipertensive, precum și *datele de siguranță și eficiență terapeutică*, prin discutarea studiilor de specialitate efectuate în acest domeniu de cercetare.

Partea experimentală a tezei descrie metodologia de cercetare aplicată în cele trei studii experimentale efectuate pe un număr de 235 de pacienți geriatrici hipertensivi și

respectiv, comorbiditățile asociate. *Metodele de cercetare*, cantitative și calitative, se referă la o analiză retrospectivă pe o perioadă de 3 ani a bazei de date, obținute printr-un studiu efectuat între anii 2014 – 2017. Cercetarea s-a desfășurat în conformitate cu principiile Declarației de la Helsinki (*"Ethics and Epidemiology: International Guidelines"*), publicată de Consiliul pentru Organizațiile Internaționale de Științe Medicale. Fiecare dintre cele 3 studii a respectat cu rigurozitate criteriile de includere și excludere.

Fiecare pacient a fost analizat conform unui protocol general de studiu, iar metodologia de studiu este foarte complexă, experimentală, conferind tezei un caracter interdisciplinar valoros, rezultatele realizând o simbioză cu farmacologia, medicina internă, biochimia și mineralogia.

La lotul global de studiu s-au comparat valorile tensionale înanite și după tratamentul cu tripla terapie, iar aderența a fost evaluată pe baza Scalei Aderenței Terapeutice Morisky-Green-Levine (MMAS-4).

Cei 235 de pacienți eligibili cu hipertensiune arterială au fost distribuiți în trei grupe, în cadrul a trei studii efectuate, respectiv:

- 90 de pacienți geriatrici hipertensivi în studiul I;
- 82 de pacienți geriatrici hipertensivi în studiul II;
- 63 de pacienți geriatrici hipertensivi și cu litiază renală în studiul III.

Studiul I - intitulat *"Interferența dintre schemele de tratament antihipertensiv și biodisponibilitatea zincului la pacienții geriatrici"* a avut următorul **protocol de cercetare**: într-un studiu de 8 luni, deschis, experimental, comparativ și retrospectiv, desfășurat în perioada 01.01.2014-30.09.2014, la Centrul Județean Timiș din cadrul Ministerului Afacerilor Interne, Timișoara, România, au fost înrolați 90 de pacienți geriatrici, dintre care 42 de sex feminin (46,67%) și 48 de sex masculin (53,33%). Vârsta medie a fost de $74,2 \pm 3,4$ ani (intervalul de referință fiind 65-80 ani). Subiecții au fost repartizați în două grupuri de studiu, în funcție de terapia lor antihipertensivă:

- Grupul I - 45 de subiecți tratați numai cu captopril, sub formă de tablete de 50 mg, administrate în două prize zilnice;
- Grupul II - 45 de subiecți tratați cu triplă terapie cu doză fixă de Aml + Val + HCTZ 10/320/25 mg, sub forma unui singur comprimat pe zi.

Toți pacienții au primit un supliment de 44 mg sulfat de zinc administrat de două ori pe zi timp de 8 luni. Variațiile concentrațiilor zincului seric au fost evaluate înainte de începerea tratamentului și din nou 4 luni mai târziu, precum și la sfârșitul perioadei de studiu. Eșantioanele de zinc din urină au fost analizate comparativ înainte de începerea tratamentului și la finalul celor 8 luni de suplimentare zilnică.

Studiul II – intitulat *"Efectele benefice ale triplei terapii antihipertensive cu amlodipină, valsartan și hidroclorotiazidă asupra balanței cuprului într-un lot de pacienți geriatrici din sudvestul României"* a avut următorul **protocol de cercetare**: studiul a fost efectuat pe o perioadă de 3 ani, între aprilie 2014 și mai 2017 pe un număr de 82 de pacienți geriatrici hipertensivi, între 65 și 80 de ani, cu media de vârstă de $68,4 \pm 2,6$ ani. Pacienții au fost diagnosticați cu hipertensiune arterială pe baza criteriilor Societății Europene de Cardiologie. Scopul acestui studiu a fost acela de a evalua efectele farmacoterapice benefice ale triplei terapii cu Aml+Val+HCTZ asupra statusului cuprului în cadrul unui lot de pacienți geriatrici hipertensivi. În acest sens, valorile cupremiei s-au determinat prin spectrofotometrie de absorbție atomică. Valorile raportului Cu/Zn au fost determinate în dinamică prin spectrometrie atomică în cadrul Laboratorului de Toxicologie din cadrul Spitalului Județean de Urgență Timișoara. Determinările s-au efectuat comparativ - inițial și la finalul perioadei de studiu.

Studiul III – intitulat *"Efectele biochimice, farmacologice și terapeutice ale triplei terapii cu amlodipină, valsartan și hidroclorotiazidă la pacienții hipertensivi geriatrici cu nefrolitiază fosfocalcică"* a avut următorul **protocol de cercetare**: acest studiu experimental a fost efectuat

în perioada 1 iunie 2014 – 31 iulie 2017. Pacienților cu vârste cuprinse între 65 și 75 de ani, li s-a administrat tripla terapie în doză unică Aml + Val + HCTZ 10/320/25 mg. Toți pacienții înrolați în studiu *au avut litiază reno-urinară* – afecțiune de care au suferit timp de mai mulți ani înainte de administrarea triplei terapii ca și tratament antihipertensiv. Ținând cont de efectele exercitate de diureticele tiazidice (hidroclorotiazida) asupra reducerii riscului litogen – a fost confirmată această observație științifică pe lotul de studiu – prin monitorizarea episoadelor de calciurie, cristalurie și generare de calculi reno-urinari. *Evaluarea riscului litogen* a fost realizată prin monitorizarea suprasaturației urinei prin testul Finyalson, iar litiaza și microlitiaza au fost examinate prin spectroscopie în infraroșu cu transformată Fourier și difracție în raze X.

Capitolul de rezultate este cel mai extins și expune analiza rezultatelor celor trei studii efectuate, a căror prezentare este asigurată pe de o parte printr-o succesiune de tabele și grafice relevante pentru tema tezei de doctorat, precum și prin exemplificarea unor cazuri reprezentative.

Rezultatele referitoare la lotul total de studiu de 235 de pacienți au evidențiat în primul rând modificarea și evaluarea comparativă a valorilor tensionale sistolice ale pacienților geriatrici sub acțiunea triplei terapii de la media inițială de $168,17 \pm 5,64$ mmHg la valoarea medie finală de $139,97 \pm 4,69$ mmHg. Analiza statistică detaliată relevă pentru lotul de pacienți la momentul inițial faptul că valorile tensionale diastolice au scăzut de la media de $96,76 \pm 4,55$ mmHg la media de $79,34 \pm 5,07$ mmHg. După numărul de comorbidități prezente la înrolarea în studiu, s-au diferențiat următoarele situații sugestive: prezența a 2 comorbidități - 112 de pacienți (47,66%) și a 3 comorbidități - 80 de pacienți (34,04%). Polipragmazia a fost remarcată la 130 (55,32%) de pacienți, care au primit între 6 și 8 medicamente zilnic. Aderența la tratament a fost cuantificată după administrarea timp de 1 an a triplei terapii cu Aml+Val+HCTZ - conform scalei de aderență Morisky. La 82% dintre subiecți s-a remarcat o aderență înaltă, la 14% dintre cazuri – o aderență intermediară, iar la numai 4% dintre pacienții geriatrici – o aderență scăzută. Reacțiile adverse semnalate de pacienții geriatrici la finalul perioadei de monitorizare a tratamentului cu tripla terapie în doze fixe de Aml+Val+HCTZ s-au remarcat la numai 48 de pacienți din lotul total de 235, respectiv în procent de 20,42%.

Rezultatele referitoare la studiul I au evidențiat că toți pacienții geriatrici hipertensivi înrolați în studiu au avut nivele insuficiente de zinc, situate sub limita normală a standardului seric de zinc, (<70 $\mu\text{g/dL}$) la debut. Media și varianța în cele trei momente de evaluare ale concentrațiilor zincului seric au ilustrat următoarele variații: la debut, respectiv momentul inițial (Zinc Luna 0) – media zincului seric a fost de $58,44$ $\mu\text{g/dL}$, iar varianța a fost de $24,7$; după 4 luni de suplimentare zilnică (Zinc luna 4), concentrația medie a zincului seric a ajuns la $65,24$ $\mu\text{g/dL}$, iar varianța a fost de $39,69$; la finalul studiului (Zinc luna 8) concentrația medie a zincului seric a ajuns la $74,22$ $\mu\text{g/dL}$, depășind pragul de insuficiență, iar varianța a fost de $34,59$. Referitor la monitorizarea excreției de zinc din urina colectată pe 24 de ore, s-a remarcat o creștere semnificativă a excreției zincului urinar după 8 luni de tratament exclusiv în grupul de studiu 1, tratat cu captopril. Rezultatele referitoare la excreția zincului urinar în lotul de pacienți 2 - tratați cu tripla terapie Aml+Val+HCTZ – sunt mult diferite de primul grup, tratat cu Captopril, în aceste cazuri efectul benefic al combinației exercitându-se prin nivelul mult diminuat al zincuriei (media și deviația standard fiind inițial de $282,71 \pm 3,39$ mcg/24 h și după 8 luni de tratament a ajuns la $292,09 \pm 4,28$ mcg/24 h).

Rezultatele referitoare la studiul II au evidențiat la cei 82 de pacienți eligibili faptul că valorile concentrațiilor serice ale cuprului în momentele extreme ale studiului (inițial și la finalul celor 3 ani de administrare de Aml+Val+HCTZ 10/320/25 mg) au fost cuprinse între $8,2 \pm 12,10$ $\mu\text{mol/L}$ și $12 \pm 4,0$ $\mu\text{mol/L}$. Valorile concentrațiilor serice ale raportului Cu/Zn în momentele extreme ale studiului (inițial și la finalul celor 3 ani de administrare de Aml+Val+HCTZ 10/320/25 mg) au crescut de la $0,80 \pm 6,2$ $\mu\text{mol/L}$ la $0,9 \pm 1,4$ $\mu\text{mol/L}$.

Rezultatele referitoare la studiul III au evidențiat că în acest studiu extins pe o perioadă de 3 ani, au fost înrolați 63 de pacienți, respectiv 28 (44,44%) de femei și 35 bărbați

(55,56%). Dintre subiecții eligibili, 5 pacienți (7,94%) au avut *calculi renali macroscopici*, iar 58 de pacienți (92,06%) au prezentat *episoade recurente de cristalurie cu microlitiază*. Toți pacienții au avut valori similare ale tensiunii arteriale, iar valorile tensionale au fost bine controlate pe parcursul întregului studiu sub acțiunea triplei terapii. În ansamblu, tratamentul cu tripla combinație în doză fixă de Aml + Val + HCTZ 10/320/25 mg a redus riscul litogen prin modificarea următorilor parametri care ilustrează suprasaturația urinară:

- fosfaturia – de la valorile inițiale de 904 ± 32 mg/zi la 612 ± 18 mg/zi;
- **calciuria** - de la valorile inițiale de 256 ± 14 mg/zi la 148 ± 28 mg/zi;
- oxaluria - de la valorile inițiale de 34 ± 18 mg/zi la 21 ± 16 mg/zi.

La finalul celor trei ani de studiu, a fost constatată reducerea semnificativă a recurențelor cu 50% - iar în cazul calculilor constituiți – la cei cinci pacienți, aceștia au avut exclusiv o compoziție fosfo-calcică și un grad mare de fragilitate, comparativ concrețiunilor pe care le-au prezentat în anii anteriori tratamentului cu triplă terapie (Aml+Val+HCTZ). Examinarea eșantioanelor de calcul s-a realizat prin două metode structurale – respectiv – spectroscopia IR-FT și difracția în raze X. Spectrele de absorbție în infraroșu cu transformare Fourier (IR-FT) și difractogramele provenite din concrețiunile obținute de la cei cinci pacienți - sunt ilustrate individual, alături de statusul metabolic al fiecărui caz, obiectivat prin *valorile detaliate ale calciuriei*, (care a înregistrat scăderea cea mai importantă), precum și a fosfatului urinar și ale oxaluriei. Fosfatul de magneziu și amoniu hexahidrat reprezintă faza mineralogică fosfatică cel mai frecvent întâlnită în calculi reno-urinari proveniți de la pacienții geriatrici, fiind sintetizați în condițiile unui pH ridicat (cuprins între 6,5 și 8).

Corelațiile statistico-matematice pe lotul total de studiu s-au efectuat prin prezentarea rezultatelor studiilor sub formă de tabele, procente, valori medii, deviații standard și mediane. Corelarea datelor și determinarea distribuției valorilor a fost utilizată cu instrumentele de analiză (Analysis Tools) din programul Excel din cadrul Microsoft Office 365. Pentru determinarea mediei și a varianței s-a utilizat metoda statistică ANOVA: Single Factor precum și Descriptive Statistics.

Partea de discuții a tezei de doctorat este cea mai valoroasă, complexitatea aspectelor evidențiate având rolul de a elucida procesele de farmacologie, dar și cele de terapeutică din domeniul farmacogeriatric.

Discuțiile referitoare la studiul I se referă la valorile zincului excretat în grupul I de pacienți tratat cu captopril, la care diferența între valoarea inițială și finală a fost mare – respectiv de 320 mcg/24h); în cel de al doilea grup – tratat cu tripla combinație de Aml+Val+HCTZ, diferența între valoarea inițială și cea finală a fost mică – de numai 100 mcg/24h. Rezultatele din studiul prezentat susțin aceste cercetări și explică creșterea semnificativă a excreției zincului urinar din urina colectată pe 24 de ore datorată terapiei cu captopril - prin interferența biodisponibilității zincului cu reacțiile catalizate de metal. Este meritul mai multor echipe de cercetători coordonați de Leary și colab. (1992), Fernandes și colab. (1996) precum și Golik și colab. (1998) - care au descoperit faptul că inhibitorii enzimei de conversie ai angiotensinei, respectiv captoprilul și enalaprilul, au grupări funcționale de tip sulfhidril sau carboxil a căror capacitate de legare a zincului determină statusul mineral al organismului. Normalizarea balanței zincului la pacienții geriatrici hipertensivi este foarte benefică în special la pacienții care au comorbidități reprezentate de bolile autoimune sau poliartritoza, prin exercitarea efectelor antioxidante și antiinflamatorii. Corelarea variațiilor concentrațiilor serice de zinc cu numărul și tipul de comorbidități ale fiecărui pacient geriatric hipertensiv, precum și asocierea unei anamneze complete privind dieta echilibrată și schimbarea modului de viață constituie o măsură foarte importantă pentru combaterea deficienței de zinc și redresarea balanței de minerale la pacientul geriatric hipertensiv.

Discuțiile referitoare la studiul II Numeroase studii observaționale au evidențiat faptul că zincul (Zn), cuprul (Cu), magneziul (Mg) și manganul (Mn) din ser au un rol esențial în procesele fiziopatologice implicate în hipertensiunea arterială a pacientului geriatric. S-a

demonstrat că aceste biometale acționează asupra balanței oxidative intracelulare și asupra sistemului renină-angiotensină. **Cuprul** este un oligoelement complex cu efecte pleiotrope, dar modificările stării sale elementare în fluidele umane la pacienți geriatrici sunt divergente și încă neelucidate complet.

Unul dintre factorii predictivi este **raportul Cu/Zn**, asociat cu severitatea afectării cardiovasculare.

- Pacienții geriatrici înrolați în studiu inițial au avut o carență importantă de cupru, ca expresie a deficienței nutriționale de microelemente specifice acestei grupe de vârstă. Nivelul cuprului seric inițial a fost de $8,2 \pm 12,1 \mu\text{mol/L}$, fără diferențe între pacienții dintre cele două sexe ($p = 0,682$). După 3 ani de tratament cu tripla terapie în combinația cu doze fixe cu Aml + Val + HCTZ 10/320/25 mg, s-a constatat o creștere semnificativă a valorilor la $12,3 \pm 4,0 \mu\text{mol/L}$;
- Valorile cupremiei au ajuns să fie situate la limita inferioară a intervalului de referință pentru concentrațiile serice ale cuprului; din aceste motive – se impune o dietă echilibrată cu suplimentarea de cupru – la pacienții geriatri hipertensivi;
- Nivelul raportului Cu/Zn inițial a fost de $0,8 \pm 6,2 \mu\text{mol/L}$. După 3 ani de tratament cu tripla terapie în combinația cu doze fixe cu Aml + Val + HCTZ 10/320/25 mg, s-a constatat o creștere semnificativă a valorilor la $0,9 \pm 1,4 \mu\text{mol/L}$, aspect care contribuie la reducerea riscului cardiovascular la pacienții înrolați în studiu.

Discuțiile referitoare la studiul III În ultimul deceniu, s-au efectuat cercetări în domeniul interdisciplinar al farmacogeriatricii care arată că tiazidele pot exercita o acțiune favorabilă la pacienții cu litiază renală și HTA prin scăderea calciuriei și prevenirea riscului litogen. Până în prezent nu există cercetări care să ateste efectele triplei terapii cu amlodipină, valsartan și hidroclorotiazidă asupra reducerii riscului litogen la pacienții geriatrici hipertensivi. În acest sens, am efectuat un studiu pe 63 de pacienți geriatrici hipertensivi cu litiază reno-urinară preexistentă. Dintre pacienții luați în studiu, 42 (70%) au fost litiazici de peste 10 ani, cu un risc ridicat pentru recurența episoadelor de litiaza renală. *Riscul litogen a fost monitorizat prin frecvența recurențelor* – manifestate clinic prin episoade de cristalurie sau constituirea de concrețiuni urinare, confirmate ecografic sau radiografic.

Studiile efectuate în această teză de doctorat permit formularea următoarelor **contribuții originale și concluzii pentru practică:**

Interferența dintre schemele de tratament antihipertensiv și biodisponibilitatea zincului la pacienții geriatrici

- Medicamentele antihipertensive selective pot afecta statusul mineral la pacienții geriatrici și influențează în mod special biodisponibilitatea zincului;
- Zincul și-a dovedit eficiența în cazul pacienților geriatrici cu hipertensiune arterială, deoarece este un mineral care are rolul de important antioxidant și agent antiinflamator, exercitând totodată și efecte benefice împotriva aterosclerozei și insuficienței cardiace, îmbunătățind calitatea vieții acestor pacienți;
- Rezultatele inițiale ale studiului efectuat au ilustrat deficiența de zinc – ca un factor carențial electrolitic prezent la toți pacienții geriatrici hipertensivi, atât în grupul I, cu pacienți tratați numai cu Captopril precum și în grupul II, cu triplă terapie cu doză fixă de Aml + Val + HCTZ 10/320/25 mg administrată în doză unică;
- Rezultatele finale referitoare la excreția zincului urinar în lotul de pacienți tratați cu tripla terapie Aml+Val+HCTZ – sunt mult diferite de primul grup, tratat numai cu Captopril, în aceste cazuri efectul benefic al combinației exercitându-se prin nivelul mult diminuat al zincuriei;

- Terapia de lungă durată cu IECA (Captopril) provoacă o deficiență excesivă de zinc la pacienții vârstnici hipertensivi în comparație cu tripla terapie antihipertensivă combinată cu doză fixă, care este mai sigură și cu mai puține efecte secundare;

Efectele benefice ale triplei terapii antihipertensive cu amlodipină, valsartan și hidroclorotiazidă asupra balanței cuprului într-un lot de pacienți geriatrici din sudvestul României

- Cuprul face parte dintre biometalele care acționează asupra balanței oxidative intracelulare și asupra sistemului renină-angiotensină, importante pentru pacientul geriatric hipertensiv;
- Corelația dintre valorile scăzute ale cuprului seric și anemia feriprivă la pacientele hipertensive este importantă pentru medicul practician;
- Tripla terapie în combinația cu doze fixe cu Aml + Val + HCTZ 10/320/25 mg determină creșterea valorilor raportului Cu/Zn și diminuarea riscului cardiovascular, cu implicații benefice mai ales pentru pacienții geriatrici hipertensivi care au comorbidități.

Efectele biochimice, farmacologice și terapeutice ale triplei terapii cu amlodipină, valsartan și hidroclorotiazidă în pacienții hipertensivi geriatrici cu nefrolitiază fosfocalcică

- Mecanismul de acțiune al hidroclorotiazidei se bazează pe scăderea calciuriei, precum și pe modificările de pH urinar care au loc în urina suprasaturată;
- La pacienții geriatrici hipertensivi – tratamentul cu concentrația de 25 mg/zi hidroclorotiazidă din combinația în doză fixă de Aml + Val + HCTZ 10/320/25 mg este eficientă pentru reducerea riscului litogen;
- Riscul litogen a fost monitorizat prin frecvența recurențelor – manifestate clinic prin episoade de cristalurie sau constituirea de concrețiuni urinare, confirmate ecografic sau radiografic și a scăzut cu 50% la pacienții care au urmat tratament cu tripla terapie în doze fixe cu Aml+Val+HCTZ 10/320/25 mg timp de 3 ani;
- Hidroclorotiazida previne recurențele litogene pe termen lung, fiind indicată pacienților geriatrici cu nefrolitiază; concrețiunile constituite la pacienții geriatrici hipertensivi au o compoziție predominant fosfo-calcică și sunt mai friabile și solubile;
- Controlul electrolitiemiei este necesar pentru prevenirea efectelor adverse generate de tratamentul îndelungat cu hidroclorotiazidă;
- Folosind în premieră spectroscopia în infraroșu cu transformată Fourier (IR-FT) și difracția în raze X ca metode de analiză de mare performanță, am cercetat evoluția procesului litogen și riscul recurențelor la pacienții geriatrici hipertensivi tratați cu diuretice tiazidice (hidroclorotiazidă).

Concluzii referitoare la lotul total de pacienți geriatrici hipertensivi tratați cu tripla terapie cu amlodipină, valsartan și hidroclorotiazidă

- În concordanță cu studiile de referință de farmacologie și eficiență clinică, pe lotul general de pacienți s-a obținut o scădere semnificativă a valorilor tensionale sub acțiunea triplei terapii (Aml + Val + HCTZ) 10/320/25 mg, iar modificările benefice obținute s-au remarcat după șase luni de administrare și persistența la tratament a fost ridicată;
- La 82% dintre subiecți s-a remarcat o aderență înaltă la tripla terapie cu Aml+Val+HCTZ;
- Cazurile de nonaderență au fost datorate comorbidităților multiple, dar și vârstei înaintate a unor pacienți, la care s-au instalat tulburări cognitive;
- Pastila unică constituie o soluție terapeutică foarte utilă pentru acești pacienți, prin combaterea polipragmaziei și creșterea calității vieții.

Prezenta cercetare se încadrează în domeniul farmacogeriatric, prin abordarea plurietiologică și interdisciplinară a hipertensiunii arteriale a pacientului geriatric, aducând elemente suplimentare originale pentru cunoașterea aprofundată a acestei afecțiuni.