

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



**OPTIMIZAREA FARMACOTERAPIEI ȘI NOI ABORDĂRI
FARMACOLOGICE ÎN PATOLOGII CU COMPONENTĂ
INFLAMATORIE**

REZUMAT

Conf. univ. dr. farm. pr. BUDA VALENTINA – OANA

**Timișoara
2023**

Prezenta teză de abilitare intitulată "Optimizarea farmacoterapiei și noi abordări farmacologice în patologii cu componentă inflamatorie" prezintă, pe scurt, activitatea de cercetare a subsemnatei derulată după obținerea titlului științific de doctor în anul 2017.

Primul capitol al prezentei teze reunește realizările științifice, mai exact principalele direcții de cercetare dezvoltate, proiectele de cercetare derulate și rezultatele activității științifice. Principala direcție de cercetare a fost inițiată în cadrul studiilor doctorale, fiind ulterior extinsă pe întregul parcurs academic. Această direcție a vizat evaluarea funcției endoteliale și implicit a gradului de disfuncție endotelială, atât prin metode clasice de evaluare ecografică (IMT - grosimea intimă-medie la nivelul carotidei, FMD - vasodilatația mediată de flux), cât și prin analiza unor markeri biochimici, cuantificați din probele de sânge venos, de la cei clasici inflamatori – fibrinogen, proteina C-reactivă înalt selectivă, la markeri mai puțin studiați – pentraxină-3 (marker de inflamație acută, produs la nivel local de către mai multe celule, inclusiv celule endoteliale), endoglină solubilă (marker de fibrogeneză, implicat în tonusul, homeostazia și remodelarea vasculară), trombospondină-1 (marker implicat în reglarea adeziunii celulelor la nivel endotelial, migrarea celulară, apoptoză, angiogeneză). Studiile au avut ca punct de interes pacienți hipertensivi cu disfuncție endotelială aflați pe diverse strategii terapeutice antihipertensive. Scopul a fost de a identifica substanțele medicamentoase care "ameliorează" mai bine leziunile vasculare, pe lângă valorile tensionale, în scopul prevenirii complicațiilor cardiovasculare care pot apărea. De asemenea, ne-am propus să găsim biomarkeri non-invazivi, ușor de cuantificat în practica medicală curentă, care să evidențieze cât mai corect și cât mai devreme posibil leziunile endoteliale vasculare și afectarea homeostaziei locale, dar care să și evalueze eficacitatea terapiei farmacologice implementate. Astfel, au fost evaluate proprietățile pleiotrope a două molecule antihipertensive (perindopril și candesartan) atât în studii retrospective, observaționale (tratament cronic administrat în monoterapie, pe o perioadă > 1 an de zile), comparativ cu alte clase de medicamente antihipertensive (beta-blocante, blocante ale canalelor de calciu, diuretice), cât și în dinamică, prin efectuarea unor studii prospective, observaționale, pe o perioadă de 1 an de zile, pacienții fiind evaluați la momentul inițial și după 1 an de tratament. Au fost luați în studiu markeri mai puțin studiați (pentraxin-3, endoglină solubilă, trombospondină-1), dar cu implicații în homeostazia vasculară, pe care i-am cuantificat în diverse momente ale tratamentului sau sub diferite regimuri terapeutice și pe care i-am corelat cu metodele clasice de analiză a funcției endoteliale. Rezultatele științifice obținute au fost diseminate atât sub formă de

publicații în fluxul ISI cât și prin comunicări la conferințe naționale și internaționale de prestigiu.

În contextul studiilor implementate în perioada stagiului doctoral privind funcția endotelială, am participat la studii realizate în colaborare cu Disciplina de Psihiatrie a Facultății de Medicină din Timișoara. Astfel, activitatea mea științifică s-a focalizat și înspre relația dintre complicațiile cardiovasculare, bolile psihiatrice și tratamentul farmacologic implementat, în diverse contexte: evaluarea (1) factorilor de risc cardiovascular la pacienții cu patologie psihiatrică sub tratament antipsihotic; (2) gradului de inflamație endotelială în primul episod psihotic de schizofrenie și după 6 luni de tratament; și (3) riscurilor pe termen lung de dezvoltare a tulburărilor cardiovasculare la pacienții sub tratament cu antipsihotice cu acțiune prelungită. Punctul comun al acestor studii este reprezentat tot de cuantificarea inflamației și disfuncției endoteliale corelat cu existența altor factori de risc cardiovascular. Mai mult, aceste studii au subliniat necesitatea identificării precoce a factorilor de risc cardiovascular la toți pacienții cu patologie psihiatrică, cu scopul de a le îmbunătăți calitatea vieții și de a le scădea complicațiile - implicit morbi-mortalitatea de cauză cardiovasculară.

De-a lungul anilor, am acordat o atenție deosebită managementului farmacoterapiei la populația vârstnică (pacienți peste 65 de ani), o categorie de pacienți extrem de fragilă. Inițial, la trei ani după finalizarea studiilor de licență, în 2013, am absolvit un program de studii masterale de un an pe această temă ("Managementul farmacoterapiei la persoanele vârstnice"), iar în 2017 am efectuat un stagiul de trei luni în Belgia în cadrul secției de geriatrie, sub îndrumarea prof. Anne Spinewine, prof. Paul Tulkens și prof. Olivia Dalleur în cadrul Université Catholique de Louvain din Bruxelles. În acest context, la întoarcerea în țară, am efectuat mai multe cercetări privind prescrierea inadecvată și obiceiurile de prescriere a medicamentelor administrate în tratament cronic la populația vârstnică din România, atât în mediul rural cât și în cel urban. Scopul cercetărilor efectuate a fost acela de a determina în ce măsură modul de prescriere a medicamentelor se aliniază cu recomandările internaționale, în special cu ghidurile europene și americane privind o farmacoterapie rațională și optimă la adulții în etate – cei mai mari consumatori de medicamente. Rezultatele au evidențiat nu doar practici de prescriere inadecvate (probleme de alegere a medicamentelor, suprautilizare și subutilizare a anumitor medicamente), ci și diferențe în ceea ce privește o farmacoterapie optimală, rațională, între mediul rural și cel urban.

Începând cu anul 2018, colaborez cu prof.univ. Corina Danciu în caracterizarea fitochimică și evaluarea acțiunilor farmacologice (antioxidantă, antiproliferativă, anti-/pro-apoptotică, antimicrobiană) *in vivo* și/sau *in vitro* a diverse tipuri de extracte, sucuri de fructe și uleiuri esențiale. Un subiect particular care m-a interesat a fost combaterea rezistenței la antimicrobienele "clasice" , prin găsirea de noi substanțe cu proprietăți antimicrobiene care pot reprezenta fie alternative terapeutice, fie pot fi folosite ca principii active biologic complementare în vederea potențării efectului antimicrobian al unui agent clasic. Combaterea rezistenței la antimicrobiene (AMR) se numără printre cele zece probleme de sănătate globale identificate de către Organizația Mondială a Sănătății (OMS) în 2021. În timp ce AMR este un proces natural, utilizarea inadecvată a antibioticelor în diferite situații și lacunele legislative prezente au dus la progresia extrem de rapidă a acestui proces. Ca rezultat, AMR a devenit în prezent o amenințare globală extrem de serioasă, care afectează atât oamenii cât și animalele, iar drept consecință întregul ecosistem. Astfel, implementarea de măsuri profilactice eficiente, precum și găsirea de agenți antimicrobieni mai puternici și netoxici, este imperios necesară, în contextul actual.

În ceea ce privește capacitatea individuală de a coordona activități de cercetare (incluzând aici capacitatea de a gestiona echipe), de a efectua activități de mentorat cu studenții, rezidenții și doctoranzii, menționez faptul că am fost director al două proiecte de cercetare, obținute prin competiție: a. PII-C4-TC-2016/16441-09 - Rolul perindoprilului și al candesartanului în disfuncția endotelială la pacienții hipertensivi și b. 5DOC/1425/03.02.2020 – A comprehensive *in vitro* and *in vivo* evaluation of *Aronia melanocarpa* (Michx.) Elliot standardized bio juice on blood pressure levels and endothelial damage. A prospective study. De asemenea, am avut calitatea de membru în echipa de cercetare în alte două proiecte câștigate prin competiție.

Începând cu anul 2017 și până în prezent am coordonat 30 lucrări de licență ale studenților Facultății de Farmacie din cadrul UMFVBT, secțiile română și franceză și din 2022 sunt coordonatoare a rezidențiatului de Farmacie clinică din Timișoara. De asemenea, sunt membră în trei comisii de îndrumare a studenților doctoranzi în cadrul UMFVBT, iar din luna mai a anului 2023, am devenit membră a comitetului de educație al Societății Europene a Farmaciștilor clinicieni, alături de alți colegi farmaciști clinicieni din alte țări, ca o recunoaștere a activității mele didactice, de cercetare și a celei clinice.

Până în prezent, am publicat 51 articolele (BDI sau ISI) în calitate de autor principal sau co-autor, la peste 60% dintre ele fiind autor principal (FI cumulat autor principal = 75.966; FI cumulat co-autor = 78.225). Articolele publicate cuantifică un număr de 434 de citări, h-index calculat fiind de 10 (la 21 octombrie 2023).

Al doilea capitol al tezei de abilitare prezintă realizările academice. Cariera mea didactică a început în anul 2010, imediat după absolvirea Facultății de Farmacie din Timișoara, inițial în regim de plata cu ora, în cadrul Disciplinei de Farmacologie – Farmacie clinică. În vara anului 2013 am ocupat prin concurs postul de asistent universitar în cadrul aceleiași discipline, lucrând de-a lungul anilor cu studenții anilor III, IV și V, seria română și franceză, în cadrul lucrărilor practice de Farmacologie și Farmacie clinică. În vara anului 2020 am promovat prin concurs pe postul de șef lucrări și din februarie 2021 ocup poziția de conferențiar universitar în cadrul Disciplinei de Farmacie clinică, Comunicare în farmacie, Asistență farmaceutică. Am avut în permanență studentul în centrul preocupărilor mele educaționale, pentru care am încercat să mă perfecționez continuu (atât în țară – modul de psihopedagogie cât și în străinătate – 2 stagii clinice efectuate în Europa), astfel încât să fiu la curent cu ultimele standarde în ceea ce privește activitatea unui farmacist clinician. Am încurajat în permanență dialogul, creativitatea, inițiativa și implicarea studenților și a rezidenților în procesul educațional. Mizez foarte mult în activitatea mea pe dezvoltarea unor abilități practice necesare farmacistului clinician, fără de care acesta nu și-ar putea desfășura ulterior activitatea. Mai mult, de la intrarea în mediul academic și până în prezent, am continuat activitatea de farmacist, atât în farmacia de circuit deschis, cât și în cea de spital (ultimii 2 ani de activitate). Astfel, prin prisma experienței mele profesionale, din farmacia de circuit deschis și cea de spital, am încercat de fiecare dată să vin cu exemple concrete de situații clinice care necesită implicarea farmacistului clinician, astfel încât aspectele predate și discutate să fie cât mai conforme practicii clinice actuale și cerințelor domeniului farmaceutic.

Al treilea capitol este dedicat activității mele profesionale. Imediat după absolvirea facultății (promoția 2010) am optat pentru un program de studii masterale de Biostatistică medicală, de 2 ani, în cadrul Universității București, activând totodată și în funcția de farmacist diriginte într-o farmacie comunitară, în Timișoara. La 2 ani de la finalizarea studiilor de licență, am urmat cursurile programului masteral „Managementul farmacoterapiei la persoanele vârstnice” din cadrul UMFVBT, iar în luna ianuarie a anului 2013 am devenit rezidentă pe specializarea Farmacie clinică, în Timișoara. În perioada

octombrie 2011 – octombrie 2016 am urmat studiile de doctorat în cadrul UMFVBT, domeniul Medicină, sub coordonarea doamnei prof. univ. Mirela Tomescu. Ulterior susținerii doctoratului, am efectuat un stagiu de pregătire în cadrul Universității Catolice din Louvain, Bruxelles, Belgia, perioada martie 2017 – iunie 2017, în domeniul Farmacie clinică. La începutul anului 2020 am urmat un alt stagiu teoretic și practic în cadrul Erasmus University Medical Center, din Rotterdam, Olanda, de Medicină personalizată, sub coordonarea domnului prof. univ. Peter van der Speak, în cadrul Departamentului de Bioinformatică medicală. Am devenit farmacist primar în vara anului 2021. În aceeași perioadă am ocupat, prin concurs, funcția de farmacist clinician în cadrul Spitalului Orășenesc Ineu.

Ultimul capitol detaliază perspectivele de dezvoltare ale carierei academice pe cinci direcții principale: (I) procesul educațional; (II) activitatea științifică; (III) colaborările naționale și internaționale; (IV) integrarea clinică și (V) formarea profesională continuă. În vederea îmbunătățirii procesului educațional îmi propun: actualizarea periodică a materialului de curs și de lucrări practice conform ultimelor cercetări în domeniu și pe baza ultimelor ghiduri terapeutice în vigoare, fiind cunoscut faptul că strategiile terapeutice sunt într-o continuă dezvoltare și modificare, iar aceste aspecte trebuie aduse la cunoștința studentului farmacist; elaborarea de materiale didactice suport în format dual (tipărit și electronic); prezentarea celor mai importante resurse informatice care pot asista farmacistul în activitățile sale profesionale; armonizarea curriculumului universitar pentru a fi în concordanță cu standardele internaționale; creșterea implicării active a studenților în procesul educațional și stimularea colaborării între studenți/rezidenți/doctoranzi prin organizarea de cursuri, workshop-uri și cercuri studențești care vor aborda diverse tematici, pliate pe nevoile lor; precum și facilitarea implementării unor stagii clinice cu studenții anului V, de Farmacie clinică, pe secțiile unităților medicale. În ceea ce privește activitatea științifică, îmi propun continuarea direcțiilor de cercetare actuale; dezvoltarea unei echipe de cercetare multidisciplinară, națională și internațională; atragerea de fonduri prin accesarea de granturi. Pentru a fi la curent cu ultimele informații din domeniu și a deschide noi porți pentru colaborări interne și externe fructuoase, îmi propun participarea anuală la cel puțin un congres național și unul internațional în domeniul Farmaciei clinice.