

7. Stratu Ecaterina, Victor Ghicavii, Mihai Todiraş. “Acțiunea Ravitenului asupra tonusului inelelor de aortă pe fondal de blocare a canalelor Ionice în perfuzat”. Probleme medico-biologice și fundamentale., vol.1., Conferința anuală a universității 2009, p.272.
8. Young WF. SHOCK. In: Stone CK, Humphries R editor(s). CURRENT Diagnosis and Treatment Emergency Medicine. 2008
9. Мухин Е.А., Гикавий В. И., Парий Б.И. «Гипертензивные средства». Кишинёв «Штиинца», 1983.
10. Прозоровский В.Б. Статистическая обработка результатов фармакологических исследований. // Психофармакол. биол. наркол. 2007. Т. 7, № 3-4.

## **MEDICINA PERSONALIZATĂ – UN IMPERATIV AL TIMPULUI**

**Lucia Țurcan, Lilia Podgurschi, Victor Ghicavii**

Catedra Farmacologie și farmacologie clinică

USMF “Nicolae Testemițanu”, Chișinău

### **Summary**

#### *Personalized Medicine: advantages and perspectives*

Personalised medicine has become increasingly important in the future of healthcare. Promises have been made of essential reductions in healthcare expenditure alongside improvements in the efficacy and safety of treatment that will be tailored to the specific needs of each individual. Personalised medicines for our citizen – toward more precise medicine for the diagnosis, treatment and prevention of disease.

### **Rezumat**

La nivel internațional, medicina personalizată devine pe an ce trece unul din cele mai importante elemente ale sistemului de sănătate: reducerea cheltuielilor de rând cu sporirea eficacității și inofensivității terapiei medicamentoase, ajustate la necesitățile fiecărui pacient în parte. Este de menționat că nu doar tehnologiile genomice sau alte omics-uri sunt esențiale, dar și factorii ecologici și stilul de viață sunt parte integrantă a medicinei personalizate.

Medicina personalizată reprezintă o prioritate a sistemului de sănătate: elaborarea și administrarea medicamentului corect pentru ținta corectă, la pacientul potrivit în doză corespunzătoare, destinat pentru diagnosticare, tratament sau profilaxie.

Domeniul medical a înregistrat progrese extraordinare în ultimele decenii, însă mereu este loc de mai bine: la nivel global, 90% dintre medicamentele folosite acum sunt eficiente la aproximativ 40% dintre pacienți, iar 5%-7% din totalul internărilor în spital sunt cauzate de reacții medicamentoase adverse, în timp ce o cincime dintre decese survin în urma efectelor adverse ale farmacoterapiei [1,6]. Cu toate că termenul „medicina personalizată” – a apărut cu vre-o 10 ani în urmă, această noțiune pentru țara noastră rămâne tractată foarte îngust cheiar și în rândurile specialiștilor din lumea medicală, limitându-se la noțiunea „tratează bolnavul, dar nu boala” [2,9,11,15], după cum a spus și profesorul M. Ia. Mudrov încă în secolul XVIII: “Fiecare bolnav conform deosebirilor constituționale ale lui, necesită un tratament deosebit. Boala este una și aceeași. De tratat trebuie nu boala, ci bolnavul”. Este de menționat, că acest termen deseori este asociat cu noțiunea de Farmacogenetică – termen ce se referă la răspunsul genetic la medicație, apărută ca rezultat al variației la nivelul genelor ce codifică metabolismul medicamentelor (farmacocinetica) sau al receptorilor (farmacodinamica). Aceste teste clasifică pacienții în cei cu risc sporit la reacții adverse și cei ce răspund diferențiat la dozele de medicamente [4,8,11], deci este parte integră a medicinei personalizate. Totodată, ținem să menționăm că noțiunea de medicina personalizată este mult mai vastă, și include în primul rând, stabilirea unui diagnostic cu un înalt grad de precizie, tratament individualizat, precum și

măsurile de profilaxie a bolii sau a complicațiilor cauzate de boală sau de tratamentele aplicate, bazat pe particularitățile individuale ale pacientului. Aceste particularități pot fi determinate folosind tehnologii molecular-genetice contemporane: testarea genetică, biomarkerii și altele [3,7,8,13]. Astfel, medicina personalizată permite de a spori eficacitatea și inofensivitatea tratamentului pacienților cu diferite afecțiuni.

La nivel internațional, medicina personalizată devine pe an ce trece unul din cele mai importante elemente ale sistemului de ocrotire a sănătății: reducerea cheltuielilor de rînd cu sporirea eficacității și inofensivității terapiei medicamentoase, ajustate la necesitățile fiecărui pacient în parte. Spre exemplu numai warfarina administrată în baza testării farmacogenetice permite economia a cca 5000 \$ la 100 pacienți tratați anual [11].

Actualmente, elementele medicinei personalizate sunt pe larg aplicate în oncologie, cardiologie, patologiiile rar întâlnite, dar odată cu experiența acumulată, aceste elemente urmează să fie extrapolate și în celelalte domenii medicale: gastrologie, endocrinologie, pulmonologie, etc.

Terapia medicamentoasă personalizată folosește indicatori biologici sau „biomarkeri” - cum ar fi secvențe de ADN sau prezența ori absența unor receptori de substanțe chimice - ca indicatori ai modului în care pacienții ar trebui tratați, dar și pentru a estima probabilitatea ca intervenția să producă efectele dorite sau nedorite. Este de menționat că nu doar tehnologiile genomice sau alte omics-uri sunt esențiale, dar și factorii ecologici și stilul de viață sunt parte integrantă a medicinei personalizate [3,8,10,14].

Conceptul nu e nou: se știe, de exemplu, de câteva decenii că oamenii care au o deficiență genetică a unei enzime denumite G-6-FDG (glucozo-6-fosfatdehidrogenaza) pot ajunge foarte rapid la forme grave de anemie dacă se expun anumitor substanțe medicamentoase (spre exemplu: primachina, clorochina, dapsonul, sulfacilul sodic, nitrofurantoina, acidul acetilsalicilic, acidul nalidixic, cloralfenicolul și altele). Incidența acestei enzimopatii constituie 1-15 %, la europeni fiind mai mică [5,6,12]. În mod similar, grupurile etnice și indivizii diferă foarte mult în privința capacității de epurare a medicamentelor, din cauza diferențelor în activitatea enzimelor care metabolizează sau scindează substanțele chimice. Acest factor este important pentru că cei cu metabolism lent, denumiți „metabolizatori lenți”, sunt purtători de mutații ale genelor ce determină inhibarea sintezei sau sinteza unei enzime ineficiente, ce participă la metabolismul preparatelor medicamentoase. În acest caz medicamentul va rămâne în circuit mai mult timp, efectul terapeutic va fi mai intens, efectele adverse mai pronunțate, fapt ce impune necesitatea micșorării dozei. „Metabolizatorii rapizi” sau „superactivi” sunt persoane, la care activitatea enzimelor este mai mare ca de obicei și care contribuie la sporirea metabolizării și eliminării medicamentului și respectiv la micșorarea sau lipsa efectului la preparat. La acești pacienți medicamentul este necesar de administrat în doze mai mari ca cele terapeutice medii [5]. Astfel, cunoscând aceste particularități am putea evita la primii riscul unei supradozări cu apariția efectelor adverse și a complicațiilor, iar la cei din urmă am preveni administrarea unor cantități insuficiente și respective a unui tratament ineficient. Biomarkerii de prognoză au început să facă o mare diferență și în terapiile oncologice.

Cunoscând informații esențiale despre genele unui pacient, numărul celor supuși unor tratamente inutile, însoțite de efecte secundare și costuri considerabile, ar putea fi redus semnificativ. Îmbunătățirea eficacității și reducerea efectelor secundare ale terapiei medicamentoase este fără îndoială, un mare succes pentru medici și un avantaj incontestabil pentru pacienți.

Totodată este de menționat faptul că medicina personalizată rămâne un avantaj și pentru companiile farmaceutice. Astfel, un avantaj de partea producătorilor de medicamente este că prezența biomarkerilor va permite acestora să desfășoare studii clinice focusate pe un număr limitat de pacienți. În orice tip de experiment, un principiu fundamental este că încrederea în rezultatele studiului crește proporțional cu numărul subiecților sau repetărilor. Excepție este cazul în care efectele intervenției sunt profunde, iar studiile pe un număr limitat de subiecți nu prezintă date statistic semnificative. Astfel, biomarkerii pot ajuta producătorii să conceapă studii

clinice care vor demonstra eficacitatea și siguranța unui medicament pentru o anumită categorie de pacienți. În cazul când medicamentele sunt autorizate pentru punerea pe piață pe baza folosirii biomarkerilor, indicațiile terapeutice aprobate ar putea deveni mai restrictive - va reduce, cu alte cuvinte, grupul de pacienți pentru care este destinat medicamentul. De exemplu, un medicament aprobat generic pentru artrită, care poate fi cauzată de diverse procese declanșate în urma unor afecțiuni diferite, poate fi prescris la o scară mai largă decât unul aprobat pentru tratamentul exclusiv al artritei care însoțește psoriazisul sau guta. În realitate, situația e mai complexă. Evaluarea siguranței nu merge deseori în tandem cu cea a eficacității, astfel, deși studiile clinice de mai mică anvergură și mai bine delimitate pot oferi dovezi mai clare privind eficacitatea medicamentului, însă studii mult mai largi pentru demonstrarea siguranței medicamentului pot fi solicitate. Colaborarea pe scară largă este esențială având în vedere faptul că medicina personalizată depinde de implicarea unui număr fără precedent de părți interesate. Pentru că presupune analizarea informațiilor biologice individuale obținute de la pacienți cu ajutorul unor tehnici noi, aceasta necesită interacțiunea dintre discipline ca biologia, matematica, statistica, fiziopatologia. Medicina personalizată necesită noi instrumente în domeniul tehnologiei informației și comunicării, noi conexiuni între diagnostic și tratament, o nouă structură a cercetării, noi metode de abordare de către autoritățile de reglementare și o nouă relație între medic și pacient.

Medicina personalizată va permite un tratament mai eficient, oferind pacienților medicamente eficiente la nivel individual, pentru fiecare în parte, erorile pot fi evitate și reacțiile adverse reduse [10,13]. Progresul va depinde însă de abilitatea medicilor de a se adapta la noile descoperiri precum și de capacitatea industriei farmaceutice de a ține pasul cu necesitățile acestui sector. De asemenea, este nevoie de colaborare și parteneriat între mediul academic și industrie, precum și între industria farmaceutică și domeniul de diagnostic. Este important ca guvernele să recunoască raportul calitate-preț al acestor soluții inovatoare și să se asigure că prevederile cadrului de reglementare în domeniul ocrotirii sănătății este în pas cu progresul științific. Este esențial ca rolul medicinei personalizate să fie amplificat, astfel încât și pacienții țării noastre să beneficieze de un acces mai bun la noile descoperiri științifice.

Reieșind din experiența Uniunii Europene referitor la implementarea medicinei personalizate, putem să subliniem obiectivele principale trasate de comunitatea europeană cu referire la genomica aplicată în sănătatea publică în UE, un prim exercițiu de creare a unei rețele și identificarea necesităților unor orientări coerente în ceea ce privește genomica aplicată în domeniul sănătății. De asemenea a fost elaborate un plan de acțiuni și orientări: Orientările privind cele mai bune practici europene pentru asigurarea calității, furnizarea și utilizarea de informații și de tehnologii bazate pe genom din cadrul proiectului UE PHGEN I și II, aprobate oficial de toate țările europene, sub numele de „Declarația de la Roma 2012”, precum și de principalele instituții și organizații europene, inclusiv Agenția Europeană pentru Medicamente (EMA).

Aceste orientări fac referire la următoarele aspecte:

Cercetare – promovarea finanțării pentru cercetare, pentru producerea de informații fiabile și neutre.

- Monitorizarea în domeniul sănătății – crearea unor sisteme de supraveghere pentru datele medicale cu caracter personal.

- Diagnosticare și investigare - ameliorarea tehnicilor de diagnosticare pentru a identifica informațiile relevante pentru o anumită persoană.

- Informare, educație, responsabilitate – promovarea cunoștințelor legate de sănătate în rândul tuturor părților interesate, pentru a le permite cetățenilor, inclusiv cadrelor medicale) să acceseze, să înțeleagă, să evalueze și să aplice informațiile în beneficiul cetățenilor și al societății.

- Elaborarea de politici – recomandările elaborate le vor oferi tuturor țărilor implicate, date utile și argumentate privind integrarea responsabilă și la timp a informațiilor și tehnologiilor genomice în sistemul de sănătate și în beneficiul sănătății publice.

### **Concluzie**

Avantajele medicinei personalizate sunt incontestabile, atât pentru fiecare pacient în parte, cât și pentru întreg sistemul de sănătate, și motivează în mare măsură inițierea aplicării principiilor medicinei personalizate atât în domeniul oncologiei și cardiologiei, cât și în celelalte domenii ale medicinei. Noile tehnologii cu aplicație în medicină pot pava calea către o terapie personalizată reală, dar pentru aceasta sunt necesare investiții în crearea centrelor specializate în domeniul medicinei personalizate, pregătirea corespunzătoare a medicilor, educarea pacienților, precum și îmbunătățirea comunicării medicului cu pacientul.

Medicina personalizată are beneficii la nivel individual, pentru fiecare pacient care are acces la ea, dar și pentru sistemul de sănătate, prin diminuarea costurilor per total, prin stabilirea diagnosticului precis, selectarea tratamentului corect, evitarea polipragmaziei și diminuarea efectelor adverse.

### **Bibliografie**

1. Bates D.W. et al. Incidence of adverse drug events and potential adverse drug events: Implications for prevention. *JAMA*. 1995; 274:29-34.
2. Bates S. Progress towards personalized medicine. *Drug Discov Today* 2010;15:115-20.
3. Waldman S. A. et al. A Paradigm for Personalized Medicine. *Clinical and Translational Sciences* 2010;2:436-8
3. Dowsett M., Dunbier A. K. Emerging biomarkers and new understanding of traditional markers in personalized therapy for breast cancer. *Clin Cancer Res* 2008;14:8019-26.
4. Garber A. M., Tunis S. R. Does comparative-effectiveness research threaten personalized medicine? *N Engl J Med* 2009;360:1925-7.
5. Ghicavii V.I., Bacinschi N., Gușuila Gh.: *Farmacologie*. Ed. a 3-a „Tipografia centrală”, Chișinău, 2012, 47-53.
6. Ghicavii V.I. Medicamentul: beneficiu sau prejudiciu. *FEP „Tipografia centrală”*, Chișinău, 2009, 61-98.
7. Ginsburg G. S., Willard H. F. Genomic and personalized medicine: foundations and applications. *Transl Res* 2009;154:277-87.
8. Harris L., Fritsche H., Mennel R., et al. American Society of Clinical Oncology 2007 update of recommendations for the use of tumor markers in breast cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:5287-312
9. Hood L., Friend SH. Predictive, personalized, preventive, participatory (P4) cancer medicine. *Nat Rev Clin Oncol* 2011; 8 (3):184-7
10. Langreth R., Waldholz M. New era of personalized medicine: targeting drugs for each unique genetic profile. *Oncologist* 1999;4:426-7.
11. Meckley L. M., Neumann P. J. Personalized medicine: factors influencing reimbursement. *Health Policy* 2010;94:91-100.
12. National Research Council Committee on a Framework for Developing a New Taxonomy of Disease. *Toward Precision Medicine: Building a Knowledge Network for Biomedical Research and a New Taxonomy of Disease*, 2012.
13. Waldman S. A., Terzic A. Therapeutic targeting: a crucible for individualized medicine. *Clin Pharmacol Ther* 2008;83:651-4.
14. Weston AD, Hood L. System biology, proteomics, and the future of health care: toward Predictive, preventive, and personalized medicine. *J. Proteome Res* 2004; 3(2):179-96.