

ROLUL PERSONALIZĂRII TRATAMENTULUI HIPERTENSIUNII ARTERIALE

Adrian POPOV

Laboratorul de genetică, Disciplina Cardiologie, USMF "Nicolae Testemițanu", Chișinău, Republica Moldova

Coordonator științific: **Ghenadie CUROCICHIN**, dr. hab. șt. med., prof. univ.,
USMF "Nicolae Testemițanu"

Rezumat. O preocupare în tratamentul hipertensiunii arteriale este complianța și atingerea valorilor țintă, fapt ce impune abordarea personalizată. Scopul lucrării este de a arăta rolul personalizării tratamentului hipertensiunii arteriale. Materiale și metode: au fost analizate rezultatele studiilor publicate în anii 2022-2023 în bazele de date PubMed și Google Scholar ce au comparat răspunsul antihipertensiv la tratamentul standart și cel personalizat. Au fost identificate 2 studii. Primul s-a bazat pe personalizarea genotip-ghidată a tratamentului ce a demonstrat o scădere a TAs cu $3,52 \pm 11,72 \text{ mmHg}$ vs. $0,92 \pm 9,14 \text{ mmHg}$ tratament standart, TAd cu $2,44 \pm 11,78 \text{ mmHg}$ vs. $1,56 \pm 8,50$ respectiv, rezultând o rată de control a TA cu 4,9% mai mare la cei cu tratament personalizat. Al doilea studiu a comparat tratamentul standart cu cel personalizat conform unui algoritm bazat pe caracteristicilor individuale a pacienților, demonstrând o scădere cu $14,22 \pm 0,5 \text{ mmHg}$ mai mare a TAs în grupul personalizat, fiind cu 77,57% mai bun decât cel standart. În concluzie putem spune că tratamentul hipertensiunii arteriale cere o abordare personalizată complexă datorită eficienței și acceptabilității superioare a metodei.

Cuvinte cheie: tratament personalizat, hipertensiunea arterială esențială.

Introducere

Fiind definită prin valori tensionale sistolice mai mari de 140 mmHg și/sau diastolice mai mari de 90 mmHg, prevalența hipertensiunii arteriale la nivel global în 2015 se estimase la 1,15 miliarde, dintre care 150 milioane în Europa centrală și de Est [1]. Se prezice că până în 2025 să ajungă la 1,56 miliarde cazuri [2]. Tot în 2015 tensiunea arterială sistolică mai mare de 140 mmHg a fost stabilită ca principalul contributor al deceselor ce puteau fi prevenite, fiind responsabilă de 7,8 milioane (14% din toate decesele) cazuri în lume, 41% din acestea fiind asociate cu patologia cardiovasculară care este reprezentată în 40,1% de boala coronariană ischemică, iar în 40,4% cazuri de boli cerebrovasculare (38,1% AVC ischemic și 42,5% AVC hemoragic) [3].

Importanța tratamentului antihipertensiv este evaluată într-o metaanaliză a studiilor clinice ce a arătat că scăderea cu doar 10 mmHg a tensiunii arteriale sistolice sau cu 5 mmHg a tensiunii arteriale diastolice duce la o scădere cu ~20% a tuturor evenimentelor cardio-vasculare majore, cu ~10-15% a mortalității de orice cauza, cu ~35% a accidentelor vasculare cerebrale, cu ~20% a evenimentelor coronariene și cu ~40% a insuficienței cardiace [1].

Conform datelor din 2010, în țările economic dezvoltate, hipertensiunea arterială afectase 28,5% din populație, din care 67% aveau diagnosticul stabilit, din ei doar 55,6% urmau tratament, iar atingerea valorilor țintă era doar în 51,1% din cei tratați [4]. În țările sărace și cele în curs de dezvoltare situația a fost mai gravă, 31,5% din populație fiind afectată, din aceștia 37,9% cunoșteau de prezența hipertensiunii, 29% din ei urmau tratament, iar valorile țintă erau atinse în doar 26,6% [4]. Eficiența tratamentului hipertensiunii este influențată de prescrierea unei combinații de medicamente în doze adecvate și aderența pacientului la tratamentul prescris [5]. Recomendațiile ghidurilor sunt generale și lasă la discreția clinicienilor decizia de a alege un anumit preparat pentru tratamentul hipertensiunii [6]. Abordarea personalizată sau de precizie poate fi utilizată în alegerea aceluia preparat și dozarea ce va avea cel mai bun efect antihipertensiv, evitarea preparatelor cu risc de efecte adverse sau fără efect [7]. Medicina personalizată se bazează

pe studiile genomice, epigenomice, transcriptomice, proteomice, metabolomice și farmacogenomice [8]. Farmacogenomica studiază impactul informației genetice al individului asupra răspunsului la medicație în baza informațiilor studiilor farmacogenetice a genelor ce influențează farmacocinetica medicamentelor, divizând persoanele în dependență de tipul de metabolizator sau care modulează farmacodinamia medicamentelor, influențând efectul final al substanței active în direcție pozitivă sau negativă [11, 12]. Evoluția tehnologiilor de secvențiere și accesibilitatea în țările economic dezvoltate precum China, au permis utilizarea acestora în diagnosticul și tratamentul precoce al diferitor afecțiuni precum tumori maligne, defecte congenitale, boli psihiatrice și dereglări metabolice genetice la copii [11]. Tehologia *Next-generation sequencing* are avantajul interogării numeroaselor ținte de ordinul sutelor sau miilor, chiar și milioanele în procesul de secvențiere a ADN-ului cromosomal, mitocondrial și ARN-ului, fiind posibilă secvențierea întregului genom într-o singură analiză și într-un timp relativ scurt, ceea ce îi oferă un mare potențial de aplicare în condiții clinice fiind detectate variante/mutații utilizate în diagnostic, prognoză, decizie terapeutică și evaluarea în dinamică a pacienților oferind noi oportunități medicinei personalizate [12].

Scopul studiului este de a arăta rolul personalizării tratamentului hipertensiunii arteriale.

Materiale și metode

Au fost accesate bazele de date PubMed și Google Scholar, fiind căutate studiile publicate în 2022-2023, ce au comparat răspunsul la tratamentul personalizat și cel practic-ghidat al hipertensiunii arteriale.

Rezultate

În bazele de date accesate majoritatea publicațiile din ultimii ani studiază farmacogenomica variantelor alelice a genelor ce influențează variabilitatea răspunsului terapeutic cât și implicarea în apariția reacțiilor adverse. Aceste studii permit identificarea preparatelor sau grupele de preparate ce au cel mai bun raport efect antihipertensiv/reacții adverse conform portajului unui anumit biomarker, fiind indispensabile pentru aplicarea principiilor medicinei personalizate.

Probabil primul studiu clinic ce a comparat eficacitatea tratamentului personalizat genotipic-ghidat și cel ghidat de experiența clinică (standart) s-a desfășurat în China, în perioada 2017-2018, având 660 participanți repartizați în grupul experimental și grupul de control în raport 3:1 [13]. Genele studiate în cadrul studiului dat au fost 7 locusuri polimorfice (CYP2D6*10, ADRB1, CYP2C9*3, AGTR1, ACE, CYP3A5*3 și NPPA) ce au influență asupra metabolismului, transportul și ținta medicamentelor din 5 grupe principale de antihipertensive (inhibitori ai enzimei de conversie, blocații receptorilor de angiotenzină, beta-blocante, blocații canalelor de calciu și diuretice) [13]. Tratamentul administrat în grupul experimental a fost ajustat conform portajului biomarkerilor genetici, în monoterapie sau tratament combinat, pe parcursul a 4 săptămâni [13]. În grupul de control tratamentul administrat timp de 4 săptămâni a fost indicat de un medic desemnat ce s-a condus de recomandările *Ghidului pentru prevenția și tratamentul hipertensiunii în China 2010* [13]. Cercetătorii au utilizat monitorizarea ambulatorie 24h a tensiunii arteriale înainte și după intervenție. Rezultatele studiului au arătat o scădere a tensiunii arteriale sistolice cu $3,52 \pm 11,72$ mmHg și diastolice cu $2,44 \pm 11,78$ mmHg în grupul experimental, iar în grupul de control tensiunea arterială sistolică a scăzut cu doar $0,92 \pm 9,14$ mmHg, iar tensiunea diastolică cu $1,56 \pm 8,50$ mmHg [13]. Rata de control a tensiunii arteriale în grupul experimental a fost cu 4,9% mai mare comparativ cu grupul de control [13].

Un alt studiu, unul retrospectiv ce a avut ca obiectiv structurarea unui model capabil să genereze un tratament personalizat bazat pe profilul individual al fiecărui pacient, utilizând datele demografice, semnele vitale, istoricul medical și înregistrările testelor clinice anterioare [14]. Cercetătorii au prezis viitorul răspuns al tensiunii arteriale sistolice utilizând datele anamnestică și răspunsul la tratament a pacienților ce au caracteristici similare [14]. Au fost comparate 4 modele

(DRLR informed KNN- *Distributionally Robust Linear Regression K-Nearest Neighbor*, OLS informed KNN- *Ordinary least square regression K-Nearest Neighbor*, LASSO- *Least Absolute Shrinkage and Regression Operator regression* și CART- *Classification and Regression Trees*) ce au utilizat Înregistrările Electronice a Sănătății a Centrului Medical din Boston, de unde au fost extrase informațiile a 432 096 vizite valide efectuate de 42 752 pacienți pe parcursul anilor 2012-2020 și care au administrat tratament antihipertensiv în monoterapie cu 7 tipuri de medicamente (inhibitori ai enzimei de conversie, blocanții receptorilor de angiotenzină, beta-blocante, blocanții canalelor de calciu, diuretice de ansă, diuretice tiazidice și antagoniștii receptorilor mineralocorticoizilor) [14]. Astfel modelul DRLR KNN a fost cel mai efectiv prin scăderii tensiunea arteriale sistolice cu $14,22 \pm 0,5$ mmHg, ceea ce este cu 70,30% mai efectiv comparativ cu răspunsul la tratamentul standart. Acest model este cu 7,08% mai efectiv comparativ cu al doilea cel mai bun model (OLS-informed KNN) [14]. Cercetătorii au stabilit top 10 cei mai importanți factori ce au corelat pozitiv cu tensiunea arterială sistolică prezisă, și anume: tensiunea arterială sistolică curentă, saturația cu oxigen, tensiunea arterială pe parcursul a două perioade anterioare, vârsta, tensiunea arterială diastolică curentă, neutrofile (%), lățimea distribuției eritrocitare, limfocitele (%), pulsul [14].

Concluzii

Sunt puține studii ce compară direct eficacitatea tratamentului personalizat și cel standart al hipertensiunii arteriale, fiind limitate la loturi mici din populația unei anumite regiuni geografice. Variabilitatea răspunsului antihipertensiv fiind influențat de numeroși factori genetici, comportamentali, caracteristici antropometrice, antecedentele heredocolaterale și alți determinanți, necesită o abordare personalizată complexă ce promite:

- obținerea unor valori tensionale mai mici chiar din primele zile de tratament;
- atingerea valorilor țintă într-un număr mai mare de cazuri;
- micșorarea numărului de medicamente administrate;
- scăderea riscului de apariție a reacțiilor adverse;
- creșterea aderenței la tratament și ratei de control.

Implementarea noilor tehnologii de secvențiere a ADN-ului va permite identificarea noilor locușuri ce influențează răspunsul la tratamentul hipertensiunii arteriale.

Bibliografie:

- [1] B. Williams et al., “2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH),” *Eur. Heart J.*, vol. 39, no. 33, pp. 3021–3104, Sep. 2018, doi: 10.1093/EURHEARTJ/EHY339.
- [2] P. M. Kearney, M. Whelton, K. Reynolds, P. Muntner, P. K. Whelton, and J. He, “Global burden of hypertension: Analysis of worldwide data,” *Lancet*, vol. 365, no. 9455, pp. 217–223, Jan. 2005, doi: 10.1016/S0140-6736(05)70151-3.
- [3] M. H. Forouzanfar et al., “Global Burden of Hypertension and Systolic Blood Pressure of at Least 110 to 115 mm Hg, 1990-2015,” *JAMA*, vol. 317, no. 2, pp. 165–182, Jan. 2017, doi: 10.1001/JAMA.2016.19043.
- [4] M. Burnier and B. M. Egan, “Adherence in Hypertension,” *Circulation Research*, vol. 124, no. 7, pp. 1124–1140, Mar. 2019, doi: 10.1161/CIRCRESAHA.118.313220.
- [5] B. Vrijens et al., “A new taxonomy for describing and defining adherence to medications,” *British Journal of Clinical Pharmacology*, vol. 73, no. 5, p. 691, May 2012, doi: 10.1111/J.1365-2125.2012.04167.X.
- [6] S. Melville and J. B. Byrd, “Personalized Medicine and the Treatment of Hypertension,” *Current Hypertension Reports*, vol. 21, no. 2, p. 13, Feb. 2019, doi: 10.1007/S11906-019-0921-3.

- [7] J. B. Byrd, “Personalized medicine and treatment approaches in hypertension: Current perspectives,” *Integrated Blood Pressure Control*, vol. 9. Dove Medical Press Ltd., pp. 59–67, Apr. 06, 2016, doi: 10.2147/IBPC.S74320.
- [8] C. Delpierre and T. Lefèvre, “Precision and personalized medicine: What their current definition says and silences about the model of health they promote. Implication for the development of personalized health,” *Frontiers in Sociology*, vol. 8, 2023, doi: 10.3389/FSOC.2023.1112159.
- [9] J. Oates and D. Lopez, “Pharmacogenetics: An Important Part of Drug Development with A Focus on Its Application,” *International Journal of Biomedical Investigation*, vol. 1, no. 2, pp. 1–16, Jun. 2018, doi: 10.31531/2581-4745.1000111.
- [10] D. M. Roden et al., “Pharmacogenomics,” *Lancet (London, England)*, vol. 394, no. 10197, p. 521, Aug. 2019, doi: 10.1016/S0140-6736(19)31276-0.
- [11] Z. Zhao and M. Zhou, “Exploring Pharmacogenetic Testing for Hypertension Management in China,” *China CDC Weekly.*, vol. 5, no. 35, p. 785, Sep. 2023, doi: 10.46234/CCDCW2023.149.
- [12] D. Qin, “Next-generation sequencing and its clinical application,” *Cancer Biology and Medicine*, vol. 16, no. 1, p. 4, 2019, doi: 10.20892/J.ISSN.2095-3941.2018.0055.
- [13] Z. L. Xiao, M. Yang, X. Bin Chen, X. M. Xie, and M. F. Chen, “Personalized antihypertensive treatment guided by pharmacogenomics in China,” *Cardiovasc Diagnosis & Therapy*, vol. 12, no. 5, pp. 635–645, Oct. 2022, doi: 10.21037/CDT-22-154/COIF.
- [14] Y. Hu, J. Huerta, N. Cordella, R. G. Mishuris, and I. C. Paschalidis, “Personalized hypertension treatment recommendations by a data-driven model,” *BMC Medical Informatics and Decision Making*, vol. 23, no. 1, Dec. 2023, doi: 10.1186/S12911-023-02137-Z.