

Personalizirano liječenje kardiovaskularnih bolesti uz pomoć analize farmakogena

Kujundžić, Josip

Master's thesis / Diplomski rad

2024

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:046860>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-30**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Josip Kujundžić

**Personalizirano liječenje kardiovaskularnih bolesti uz pomoć analize
farmakogena**

Diplomski rad



Zagreb, 2024.

*Ovaj diplomski rad izrađen je na Zavodu za medicinsku kemiju i biokemiju
Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, pod vodstvom doc. dr. sc. Tamare
Božina i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2023./2024.*

Popis kratica

ABC - engl. *ATP Binding Cassette*

ADP – adenzin difosfat

BCRP - engl. *breast cancer resistance protein*

CPIC - Konzorcij za provedbu kliničke farmakogenetike (engl. *The Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium*)

CYP - citokrom P450

DPWG - Nizozemska radna skupina za farmakogenetiku (engl. *The Dutch Pharmacogenetics Working Group*)

EH - epoksid-hidrolaza

G6PD - glukoza-6-fosfat dehidrogenaza

HMG-CoA - 3-hidroksi-3-metilglutaril-koenzim A

DNK - deoksiribonukleinska kiselina

GST - glutation S-transferaza

HLA - ljudski leukocitni antigen (engl. *human leukocyte antigen*)

MT - metiltransferaza

MDR1 - engl. *multi-drug resistance protein*

MRP2 - engl. *multi-drug resistance-associated protein 2*

NADPH - nikotinamid-adenin-dinukleotid-fosfat

NAT - N-acetiltransferaza

PAPS - 3-fosfoadenozin-5-fosfosulfat

P-gp - P-glikoprotein

SLC - engl. *Solute Carrier*

SNP - polimorfizam jednog nukleotida (engl. *single nucleotide polymorphism*)

SULT - sulfotransferaza

UGT - uridin-5-difosfat-glukuronoziltransferaza

VKORC1 - vitamin K epoksid reduktaza

SADRŽAJ

SAŽETAK

SUMMARY

1. UVOD	1
2. FARMAKOGENOMIKA	2
3. BIOTRANSFORMACIJA LIJEKOVA	4
3.1. REAKCIJE PRVE FAZE BIOTRANSFORMACIJE	6
3.2. REAKCIJE DRUGE FAZE BIOTRANSFORMACIJE	7
4. MEMBRANSKI PRIJENOS LIJEKOVA	8
4.1. MEMBRANSKI PRIJENOSNICI ABC	8
4.2. MEMBRANSKI PRIJENOSNICI SLC	10
5. POLIMORFIZMI FARMAKOGENA	11
6. LIJEKOVI KOJI SE KORISTE U LIJEČENJU KARDIOVASKULARNIH BOLESTI I SMJERNICE ZA PRILAGODBU TERAPIJE PREMA FENOTIPU/GENOTIPU	13
6.1. ANTITROMBOTICI	13
6.1.1. VARFARIN	13
6.1.2. ACENOKUMAROL I FENPROKUMON	16
6.1.3. KLOPIDOGREL	18
6.2. PRIPRAVCI KOJI MODIFICIRAJU LIPIDE	21
6.2.1. INHIBITORI HMG-COA REDUKTAZE (STATINI)	21
6.2.1.1. ATORVASTATIN	24

6.2.1.2. FLUVASTATIN	25
6.2.1.3. LOVASTATIN	28
6.2.1.4. PITAVASTATIN	29
6.2.1.5. PRAVASTATIN.....	30
6.2.1.6. ROSUVASTATIN.....	31
6.2.1.7. SIMVASTATIN.....	34
6.3. ANTIARITMICI	35
6.3.1. FLEKAINID	35
6.3.2. PROPAFENON.....	36
6.4. BLOKATORI BETA-ADRENERGIČKIH RECEPTORA.....	37
6.4.1. METOPROLOL.....	37
7. ZAKLJUČAK	38
8. ZAHVALE	39
9. LITERATURA	40
10. ŽIVOTOPIS	43

SAŽETAK

PERSONALIZIRANO LIJEČENJE KARDIOVASKULARNIH BOLESTI UZ POMOĆ ANALIZE FARMAKOGENA

Josip Kujundžić

Kardiovaskularne bolesti su globalno vodeći uzrok smrti. One se liječe primjenom brojnih lijekova iz raznih skupina. S obzirom na postojanje razlika među pojedincima u odgovorima na lijekove, u terapiji ovih bolesti je potreban precizan i učinkovit pristup. Farmakogenomika, koja proučava utjecaj genskih varijacija na odgovore bolesnika na lijek, donosi značajan napredak u personalizaciji terapije. U ovom preglednom radu analiziraju se važni farmakogeni koji utječu na farmakodinamiku i farmakokinetiku lijekova s djelovanjem na kardiovaskularni sustav. To uključuje pregled polimorfizama membranskih prijenosnika i enzima zaduženih za biotransformaciju lijekova. Primjeri enzima čiji se geni analiziraju su CYP2C9, CYP2C19 i CYP2D6. Njihovi aleli se mogu fenotipski razlikovati s obzirom na razinu enzimske aktivnosti, prema čemu se osobe konačno svrstavaju između sporog i vrlo brzog metabolizatora. Membranski prijenosnici također mogu imati promijenjenu transportnu funkciju zbog varijacija u genima, od kojih su *SLCO1B1* i *ABCG2* važni kod primjene statina. Zbog ovih razlika pacijenti mogu biti izloženi višim ili manjim količinama lijekova nego što je potrebno i posljedično imati neželjene nuspojave ili smanjen terapijski učinak. Društva kao što su CPIC i DPWG stoga daju kliničarima preporuke o odabiru terapije i doziranju ovisno o genotipu/fenotipu pacijenta.

Ključne riječi: kardiovaskularne bolesti; farmakogenomika; personalizirana medicina

SUMMARY

PERSONALIZED TREATMENT OF CARDIOVASCULAR DISEASES WITH THE HELP OF PHARMACOGENE ANALYSIS

Josip Kujundžić

Cardiovascular diseases are the leading cause of death globally. They are treated with numerous drugs from various classes. Given the differences among individuals in drug responses, a precise and effective approach is needed in the therapy of these diseases. Pharmacogenomics studies genetic variations that influence drug responses, advancing personalized therapy. This review paper analyzes important pharmacogenes that affect the pharmacodynamics and pharmacokinetics of drugs acting on the cardiovascular system. It includes a review of polymorphisms of membrane transporters and enzymes responsible for drug biotransformation. Examples of enzymes whose genes are analyzed include CYP2C9, CYP2C19, and CYP2D6. Their alleles can differ phenotypically regarding the level of enzymatic activity, categorizing individuals as slow to ultra-rapid metabolizers. Membrane transporters can also have altered transport functions due to gene variations, with *SLCO1B1* and *ABCG2* being important in the use of statins. Due to these differences, patients may be exposed to higher or lower amounts of drugs than necessary, resulting in unwanted side effects or reduced therapeutic efficacy. Groups such as CPIC and DPWG provide clinicians with recommendations on therapy selection and dosing based on the patient's genotype/phenotype.

Keywords: cardiovascular diseases; pharmacogenomics; personalized medicine

1. UVOD

Kardiovaskularne bolesti su vodeći uzrok smrti u razvijenom svijetu i kao takve predstavljaju ogroman zdravstveni, ali i ekonomski problem. One čine široku skupinu bolesti koje nastaju kao posljedica raznih patofizioloških mehanizama. Prema tome se i u njihovom liječenju koriste brojni lijekovi. Odavno je poznata činjenica da nemaju svi pojedinci jednaku sklonost i osjetljivost prema bolestima, te da među njima postoje i različiti odgovori na liječenje. Ta interindividualna razlika u reakciji na lijekove se dijelom može pripisati njihovim razlikama u genima. Ona se ponajviše odnosi na varijabilnost u metabolizmu lijeka i njegovom transportu u organizmu. Tako će neki pojedinci primjereno reagirati na liječenje, dok će kod drugih izazvati neželjene nuspojave ili neće ostvariti terapijski učinak. Razvojem znanosti, posebice u području genomike, došlo je do većeg razumijevanja utjecaja gena i njihovih varijacija na nastanak i liječenje bolesti, te se u kliničkoj praksi sve češće počinje koristiti termin „personalizirana medicina“. Ovaj pojam označava moderni pristup u liječenju pacijenata prema kojem se u prvi plan stavljaju njihove jedinstvene karakteristike, uključujući genetske i okolišne utjecaje, i sukladno tome im se pruža optimalna terapija.

Cilj ovog preglednog rada je prikazati smjernice za odabir najboljeg lijeka u liječenju kardiovaskularnih bolesti s obzirom na fenotip/genotip bolesnika.

2. FARMAKOGENOMIKA

Farmakogenomika se bavi proučavanjem genetičkih čimbenika koji su u podlozi razlika među pojedincima u odgovoru na razne lijekove. Ovaj pojam podrazumijeva uključenost više od jednog genskog polimorfizma koji doprinosi toj varijabilnosti (1).

Principi farmakogenomike se prvi put spominju još u doba antike, kad je Pitagora uočio da konzumacija bobica u nekih osoba dovela do teških zdravstvenih smetnji, a ponekad i do smrtnih ishoda. Kasnije je utvrđeno da je uzrok ovom poremećaju manjak enzima G6PD (2). Farmakogenomika se počela brzo razvijati nakon sekvenciranja cijelog genoma. U posljednjem desetljeću su cjelogenomske studije povezanosti (engl. *genome-wide association study*, GWAS), u kojima su testirane stotine tisuća genskih varijanti s obzirom na odgovore pojedinaca na lijekove, dovele do otkrića mnogih važnih polimorfizama koji utječu na učinkovitost lijekova i razvoj nuspojava. Zasad je uz polimorfizme u genima za enzime koji metaboliziraju lijekove otkriveno da geni koji kodiraju i za transportere, humani leukocitni antigen (HLA), citokine, te razne druge proteine također imaju značajan doprinos u varijabilnosti odgovora na liječenje (1). U svrhu implementacije i lakšeg korištenja genetičkih informacija u kliničkoj praksi su osnovana različita društva, poput Konzorcija za provedbu kliničke farmakogenetike (engl. *The Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium*, CPIC) ili Nizozemske radne skupine za farmakogenetiku (engl. *The Dutch Pharmacogenetics Working Group*, DPWG). Ona izdaju smjernice koje koriste kliničari u cilju propisivanja optimalne terapije (1,3).

Smatra se da genetička varijabilnost daje doprinos udjelom od 20-30 % u ukupnoj pojavnosti interindividualne razlike u odgovoru na lijek. Od toga poznate farmakogenetičke varijacije mogu objasniti otprilike polovicu te razlike, a ostatak

zasad ostaje nerazjašnjen, odnosno na njega utječu neki drugi čimbenici (4).

Trenutno se česte varijacije u barem 26 farmakogena koriste kao biomarkeri za prilagodbu terapije više od 90 lijekova (5).

Svakako, daljnji napredak u područjima molekularne biologije i genetike će doprinijeti otkrivanju novih farmakogena i njihovih varijacija, što potencijalno ima značajne implikacije za kliničku praksu u vidu unapređenja liječenja pacijenata prema načelima „personalizirane medicine“.

3. BIOTRANSFORMACIJA LIJEKOVA

Ljudi su svakodnevno izloženi raznim stranim tvarima koje se nazivaju ksenobioticima. Te tvari ulaze u organizam preko kože, dišnog ili probavnog susatava, bilo to u obliku lijekova ili nehotičnim unosom iz okoliša, što je većim dijelom iz hrane i vode. Smatra se da su sisavci prvotno razvili sustave biotransformacije u svrhu eliminacije štetnih biljnih i bakterijskih produkata i toksina, a kasnije su ti sustavi proširili svoju namjenu i prema ostalim okolišnim ksenobioticima, pa tako i lijekovima (6).

Bubrežno izlučivanje igra glavnu ulogu u okončavanju bioloških učinaka nekih lijekova, posebice onih male molekulske mase i koje imaju polarne karakteristike. Veliki broj lijekova ipak nema takva svojstva, što čini njihovu eliminaciju bubregom otežanom. Prekidanje djelovanja ovih lijekova odvija se alternativnim putem biotransformacije, gdje se oni metaboliziraju u polarnije spojeve koji se lakše izlučuju putem bubrega, a često tim procesom ujedno i postaju manje farmakodinamički aktivni ili potpuno inaktivni. Međutim, postoje i neki lijekovi čiji produkti nakon biotransformacije imaju pojačanu aktivnost ili čak stvaraju toksičan učinak. Konačno, postoje i lijekovi koji nemaju nikakav učinak pri ulasku u organizam, a postaju aktivni nakon biotransformacije. Takvi lijekovi se nazivaju predlijekovima (6).

Biotransformacija se u većini slučajeva odvija negdje između apsorpcije i bubrežnog izlučivanja lijeka. Klasična podjela ovog procesa je u reakcije I. faze i reakcije II. faze. U reakcijama I. faze se izvorni lijekovi pretvaraju u polarniji metabolit uvođenjem ili otkrivanjem funkcionalne skupine ($-OH$, $-NH_2$, $-SH$). Oni produkti I. faze koji nisu još dovoljno polarni za brzo izlučivanje bubregom prolaze i kroz reakcije II. faze, u kojima se na novonastale funkcionalne skupine vežu endogeni

supstrati poput glukuronske kiseline, sulfurne kiseline, octene kiseline ili aminokiseline, tvoreći konjugate visoke polarnosti. Većina lijekova slijedi ovakav obrazac biotransformacije, no neki izvorni lijekovi koji već posjeduju navedene funkcionalne skupine mogu izravno stvarati konjugate, bez prethodne reakcije I. faze (3,6).

Jetra su glavni organ u kojem se odvija metabolizam lijekova, iako i ostali organi imaju neku sposobnost njihovog metaboliziranja. Ostala tkiva koja pokazuju primjetnu aktivnost metaboliziranja lijekova su gastrointestinalni sustav, pluća, koža, bubrezi i mozak. Većina reakcija biotransformacije je katalizirana specifičnim enzimima koji se nalaze na raznim mjestima u stanici, uključujući endoplazmatski retikulum, mitohondrije, lizosome, jezgru, te citoplazmu i staničnu membranu (6).

3.1. REAKCIJE PRVE FAZE BIOTRANSFORMACIJE

Mnogi enzimi koji metaboliziraju lijekove se nalaze u lipofilnim membranama endoplazmatskog retikuluma jetre i drugih tkiva. Te membrane se kasnije reorganiziraju i tvore mikrosome, koji su bogati enzimima odgovornim za oksidativni metabolizam lijekova. Dva ključna mikrosomska enzima su važna u redoks reakcijama prilikom biotransformacije lijekova. To su flavoprotein P450 reduktaza i citokrom P450. Tako su za odvijanje reakcije potrebni NADPH i molekularni kisik, uz navedene enzime i lijek.

Dosad su identificirane brojne izoforme P450 u ljudskim jetrima, od kojih su klinički najvažniji CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C9, CYP2D6, CYP2E1, te CYP3A4. Na njih redom otpada 15 %, 4 %, 1 %, 20 %, 5 %, 10 %, te 30 % ukupne količine enzima P450 u jetrima ljudi. To navodi i na zaključak da su oni odgovorni za metabolizam velike većine lijekova. Treba napomenuti da je sam CYP3A4 odgovoran za metabolizam više od polovice propisanih lijekova koji se metaboliziraju u jetrima. Neki lijekovi koji su supstrati ovih enzima kod ponavljane primjene mogu dovesti do indukcije enzima na način da povećaju njihovu sintezu ili uspore razgradnju. To rezultira ubrzanom metabolizmom supstrata. Međutim, postoje i neki supstrati koji mogu inhibirati aktivnost citokrom P450 enzima. Taj učinak postižu kompetitivnom ili nekompetitivnom inhibicijom, pritom smanjujući mogućnost vezanja supstrata na aktivno mjesto enzima što usporava njegov metabolizam (6). Ove mehanizme svakako treba imati na umu u odabiru optimalne terapije jer oni mogu znatno smanjiti ili pojačati učinak lijeka.

3.2. REAKCIJE DRUGE FAZE BIOTRANSFORMACIJE

Lijek ili njegov metabolit nastao u reakciji I. faze koji sadrže određene funkcionalne skupine ($-OH$, $-NH_2$, $-SH$) ulaze u reakcije II. faze. Tada dolazi do nastanka konjugata vezanjem nekog endogenog supstrata na te skupine. Novonastali spoj je vrlo često inaktivan i polaran, što mu omogućuje lakše izlučivanje bubregom. Za odvijanje ovih reakcija potrebni su visokoenergetski spojevi, te enzimi transferaze koji se nalaze u mikrosomu ili citoplazmi. Najveći značaj među ovim enzimima imaju uridin-5-difosfat-glukuronoziltransferaze (UGT) koje vrše glukuronidaciju ksenobiotika, uključujući i nekih endogenih supstrata poput bilirubina. Od ostalih enzima koji sudjeluju u reakcijama II. faze poznate su i sulfotransferaze (SULT) koje koriste 3-fosfoadenozin-5-fosfosulfatom (PAPS) kao endogeni donor sulfatnih skupina. Također su prisutne glutation S-transferaze (GST) koje su važne za metabolizam prostaglandina i leukotriena, zatim N-acetiltransferaze (NAT) koje doniraju acetilnu skupinu, metiltransferaze (MT) koje su donori metilne skupine, te epoksid-hidrolaze (EH) koje metaboliziraju epoksidge.

Reakcije II. faze se odvijaju brže nego one koje su katalizirane P450 enzimima reakcija I. faze, što znači da one u tom kontekstu ubrzavaju biotransformaciju lijekova. Vrijedno je i napomenuti da prehrana također igra važnu ulogu u regulaciji reakcija konjugacije s obzirom da endogeni supstrati dolaze upravo iz hrane.

Nekad se vjerovalo da da reakcije konjugacije isključivo dovode do nastanka inaktivnih spojeva, međutim danas je poznato da u određenim slučajevima nastaju toksični metaboliti koji su odgovorni za štetne učinke lijekova. Primjer ovakve reakcije je acil-glukuronidacija nesteroidnih protuupalnih lijekova (6).

4. MEMBRANSKI PRIJENOS LIJEKOVA

Membranski proteini prijenosnici (transporteri) kontroliraju ulaz važnih nutrijenata i iona, te izbacuju tvari koje su štetne za stanicu. Oni su važan čimbenik u apsorpciji, raspodjeli i izlučivanju lijekova. Nalaze se na epitelnim stanicama mnogih tkiva i organa poput crijeva, bubrega i jetara. Uz enzime za metabolizam lijekova su bitna odrednica koncentracije lijekova i njihovih metabolita u plazmi i tkivu. Razlikuju se prema smjeru prijenosa preko stanične membrane na prijenosnike koji unose ili iznose supstrate iz stanice, a taj prijenos može biti aktivan (uz utrošak energije) ili olakšan (bez utroška energije). Funkcija transportera, osim genetičke varijabilnosti, također ovisi o učinku istovremene primjene više lijekova od kojih neki mogu inducirati ili inhibirati njihovu aktivnost. U prijenosu lijekova važnu ulogu imaju dvije glavne natporodice membranskih prijenosnika. To su ABC (engl. *ATP Binding Cassette*) i SLC (engl. *Solute Carrier*) (7).

4.1. MEMBRANSKI PRIJENOSNICI ABC

Većina membranskih prijenosnika ABC su primarni aktivni prijenosnici, ATP hidrolaze, koji aktivno transportiraju supstrate preko membrane u izvanstanični prostor, često protiv koncentracijskog gradijenta. Poznato je 49 gena koji kodiraju proteine ABC, te se oni mogu podijeliti u 7 podrazreda (ABCA do ABCG).

Najpoznatiji membranski prijenosnici u natporodici ABC su P-glikoprotein (P-gp), zvan i MDR1 (engl. *multi-drug resistance protein*), te transmembranski regulator cistične fibroze (CFTR). Međutim, tri su prijenosnika bitna za farmakokinetiku mnogih klinički važnih lijekova. To su P-gp, ABCC2/MRP2, ABCG2/BCRP.

P-glikoprotein (MDR1) ima funkciju izbacivačke crpke i modulira bioraspoloživost primijenjenih lijekova. Nalazi se u različitim tkivima i organima poput crijeva, posteljice, bubrega, jetara, gušterače, testisa, krvno-moždane barijere, limfocita, te makrofaga. U crijevima kontrolira apsorpciju lijeka nakon ingestije izbacujući ga iz stanice crijevnog epitela natrag u lumen crijeva. Prema tome, pojačan izražaj P-glikoproteina smanjuje bioraspoloživost lijeka, dok ju smanjena aktivnost povećava. Supstrata P-gp-a ima mnogo i uključuju lijekove poput takrolimusa, ciklosporina, rivaroksabana, apiksabana, tamoksifena, verapamila, atorvastatina.

ABCC2/MRP2 nalazi se dominantno na kanalikularnim membranama stanica jetara, apikalnim membranama stanica crijeva, luminalnim membranama stanica proksimalnih tubula bubrega, epitelnim stanicama posteljice i na krvno-moždanoj barijeri. U bubregu pretežno ima funkciju izbacivanja organskih aniona ili konjugata s glutationom i glukuronidom. Smanjena aktivnost ovog transportera uzrokuje Dubin-Johnsonov sindrom, koji se očituje konjugiranom hiperbilirubinemijom, ali se povezuje i s toksičnim učincima nesteroidnih protuupalnih lijekova. Ostali poznati supstrati MRP2 su metotreksat, cisplatina, vinkristin, furosemid, indometacin, ciklofosfamid, takrolimus, ciklosporin, fluvastatin, makrolidni antibiotici, valsartan, telmisartan, inhibitori reverzne transkriptaze i inhibitori HIV-proteaze.

ABCG2/BCRP je prvotno otkriven u tkivu dojke, ali je izražen i u probavnom sustavu, jetrima, bubrezima, mozgu, srcu i posteljici. Lokaliziran je na apikalnoj membrani gdje ima ulogu u jednosmjernom prijenosu supstrata na luminalnu stranu organa, što ga čini izlaznom crpkom. Njegove funkcije uključuju regulaciju crijevne apsorpcije te bilijarno i bubrežno izlučivanje supstrata. Sudjeluje u prijenosu mnogih lijekova, ali klinički su najvažniji statini, te antikoagulansi rivaroksaban i apiksaban s obzirom na određene polimorfizme gena koji kodiraju ovaj transporter (7).

4.2. MEMBRANSKI PRIJENOSNICI SLC

Natporodica prijenosnika SLC sadrži više od 300 transportera smještenih na brojnim membranama. Za razliku od ABC-a, većina SLC membranskih proteina omogućuje ulazak malih molekula u stanicu, uglavnom pasivnom difuzijom, ionskom izmjenom ili kotransportom. Najpoznatiji prijenosnici lijekova iz ove natporodice jesu organski anionski transportni polipeptidi, OATP, od kojih je klinički najznačajniji OATP1B1.

OATP1B1 (kodiran genom *SLCO1B1*) se nalazi većinom u bazolateralnoj membrani hepatocita. Njegova je uloga unos u jetra uglavnom slabo kiselih lijekova i endogenih spojeva, npr. statina, metotreksata i bilirubina. Poznato je da smanjena transportna aktivnost uslijed polimorfizma gena može dovesti do ozbiljnih nuspojava kod primjene statina, kao što su ozbiljna miopatija ili rhabdomioliza. Drugi lijekovi-supstrati OATP1B1 jesu metotreksat, SN-38 aktivni metabolit irinotekana, repaglinid, feksofenadin, rifampicin (7).

5. POLIMORFIZMI FARMAKOGENA

Polimorfizam je pojam koji označava bilo koju varijaciju u DNK koja se u populaciji pojavljuje s učestalošću od 1 % ili više. Ukoliko je učestalost varijacije manja od 1 %, ona se dogovorno naziva mutacijom (8).

Do 2017. godine su se razlikovala četiri specifična fenotipa metaboličkih enzima:

1. slabi/spori metabolizator (engl. *poor metabolizer*, PM)
2. srednje brzi metabolizator (engl. *intermediate metabolizer*, IM)
3. brzi/normalni metabolizator (engl. *extensive metabolizer*, EM)
4. vrlo brzi metabolizator (engl. *ultrarapid metabolizer*, UM).

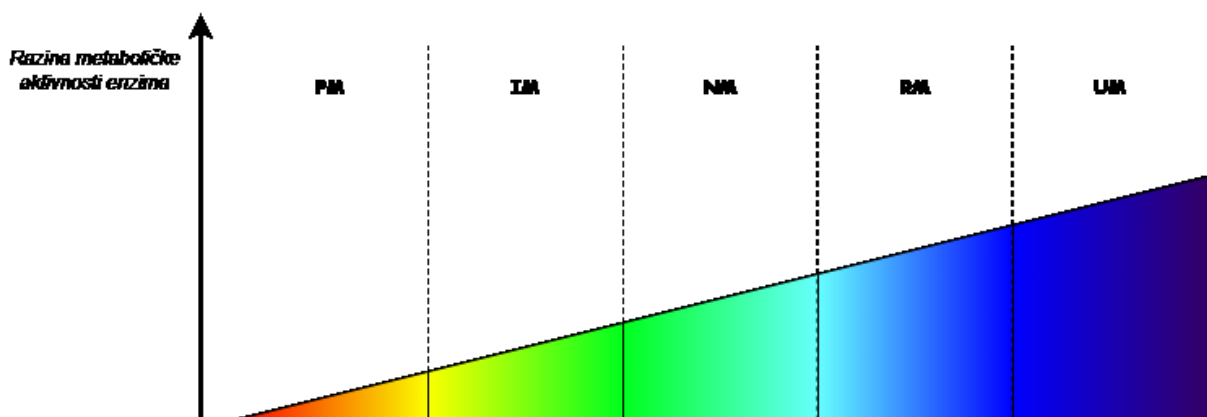
Prikupljanjem relevantnih novih saznanja o genotipovima počinje se sve više koristi novo nazivlje za određivanje brzine metaboliziranja u pojedinaca. Koriste se diplotipovi koji se sastoje od jednog majčinog i jednog očevog alela, te je u nazivlje uvedena zvjezdica (*) koja predstavlja specifičnu varijaciju sekvence unutar genskog lokusa, poput polimorfizama jednog nukleotida (engl. *single nucleotide polymorphisms*, SNP). Alel *1 uvijek je povezan s normalnom funkcijom enzima i predstavlja „referentni“ alel. Neki geni mogu biti potpuno izbrisani, pa se oni u tom slučaju označavaju kao vlastiti polimorfizam (npr. *CYP2D6*5*). Isto tako se geni mogu i multiplicirati te se njima uz specifičnu oznaku polimorfizma dodjeljuje i oznaka „N“, koja predstavlja broj kopija gena (npr. *1xN).

Funkcionalna aktivnost enzima izražava se zbrojem aktivnosti pojedinih alela jer je enzimska aktivnost obično kodominantna osobina. Oznake za funkcionalnu aktivnost su 0 (nefunkcionalnost), 0,5 (smanjena funkcija), te 1,0 (potpuna funkcija). Zbroj

alelne aktivnosti obično se kreće između 0 i 3 i najčešće se koristi za definiranje fenotipova:

1. 0 = PM (slabi/spori metabolizator)
2. 0,5 = IM (srednje brzi metabolizator)
3. 1,0 - 2,0 = EM (brzi/normalni metabolizator)
4. >2,0 = UM (vrlo brzi metabolizator) (3).

Varijacije gena membranskih prijenosnika se označavaju po istom obrascu kao i polimorfizmi enzima, a funkcionalna aktivnost se dijeli na potpunu (normalnu), smanjenu, te znatno smanjenu (slabu) transportnu funkciju.



SLIKA 1. Vizualna ljestvica metaboličke aktivnosti enzima prema fenotipu (3).

PM – slabi/spori metabolizator (engl. *poor metabolizer*), IM – intermedijarni metabolizator (engl. *intermediate metabolizer*), NM – normalni metabolizator (engl. *normal metabolizer*), RM – brzi metabolizator (engl. *rapid metabolizer*), UM – vrlo brzi metabolizator (engl. *ultrarapid metabolizer*).

6. LIJEKOVI KOJI SE KORISTE U LIJEČENJU KARDIOVASKULARNIH BOLESTI I SMJERNICE ZA PRILAGODBU TERAPIJE PREMA FENOTIPU/GENOTIPU

6.1. ANTITROMBOTICI

6.1.1. VARFARIN

Varfarin je oralni antikoagulantni lijek koji se koristi u prevenciji i liječenju duboke venske tromboze i plućne embolije, te u prevenciji sistemskih tromboembolija u bolesnika s fibrilacijom atriya ili bolesnika s umjetnim srčanim zaliscima. Učinak postiže kompetitivnom inhibicijom podjedinice 1 vitamin K epoksid reduktaze (VKORC1), enzima zaslužnog za stvaranje reduciranog oblika vitamina K koji je važan kofaktor u sintezi aktivnih oblika koagulacijskih čimbenika II, VII, IX i X. Varfarin je smjesa enantiomera, od kojih je S-varfarin najaktivniji. Njegov metabolizam se odvija primarno putem enzima CYP2C9. Oba navedena enzima (VKORC1 i CYP2C9) su polimorfni, što uzrokuje značajnu razliku u potrebnim dozama varfarina među pojedincima. Usto, varfarin je lijek koji ima usku terapijsku širinu, stoga je potrebno oprezno pristupiti njegovom uvođenju i doziranju (9).

Prema smjernicama CPIC-a, za doziranje varfarina se koriste rezultati genotipizacije gena *VKORC1* i *CYP2C9*. CPIC daje snažne preporuke za korištenjem algoritama prema kojima se određuju doze varfarina u slučaju dostupnosti informacija o prisutnosti polimorfizama *VKORC1-1639G>A*, *CYP2C9*2* i **3* u osoba koje nisu afričkog porijekla (10). Aleli *CYP2C9*2* i **3* su povezani sa smanjenom enzimskom

aktivnošću, a njihove učestalosti u hrvatskoj populaciji su 14 % i 8 %. Homozigotni i heterozigotni nositelji ovih alela (*2/*2, *2/*3, *3/*3) imaju spori metabolički fenotip, te ih u hrvatskoj populaciji ima 4 % (9).

TABLICA 1. Algoritmi doziranja varfarina (11).

Model doziranja	Algoritam
Doza održavanja	<p>Tjedna doza (mg/tjedan) = $[5.6044 - 0.02614 \times \text{Dob [u godinama]} + 0.0087 \times \text{Visina [cm]} + 0.0128 \times \text{Tjelesna masa [kg]} - 0.8677 \times \text{VKORC1 A/G} - 1.6974 \times \text{VKORC1 A/A} - 0.5211 \times \text{CYP2C9 } *1/*2 - 0.9357 \times \text{CYP2C9 } *1/*3 - 1.0616 \times \text{CYP2C9 } *2/*2 - 1.9206 \times \text{CYP2C9 } *2/*3 - 2.3312 \times \text{CYP2C9 } *3/*3 - 0.5503 \times \text{amiodaron}]^2$</p> <p>U slučaju prisustva <i>VKORC1</i> (-1639G>A, rs9923231), <i>CYP2C9</i> i korištenja amiodarona se u formulu uvrštava 1, a u suprotnom 0. Dnevna doza (D) se dobiva dijeljenjem tjedne doze sa 7.</p>
Inicijalne doze	<p>Udarana doza kroz 3 dana se računa prema formuli: $LD3 = D / (1 - e^{(-kt)})(1 + e^{(-kt)} + e^{(-2kt)})$.</p> <p>D predstavlja dnevnu dozu u mg. k je konstanta brzine eliminacije za <i>CYP2C9</i> genotipove: $*1/*1 = 0.0189 \text{ h}^{-1}$, $*1/*2 = 0.0158 \text{ h}^{-1}$, $*1/*3 = 0.0132 \text{ h}^{-1}$, $*2/*2 = 0.0130 \text{ h}^{-1}$, $*2/*3 = 0.009 \text{ h}^{-1}$, $*3/*3 = 0.0075 \text{ h}^{-1}$ t je interval doziranja varfarina (24 h).</p> <p>Tijekom režima inicijalnog doziranja udarna doza se postepeno snižavala (doza 1. dana > doza 2. dana > doza 3. dana). Ovaj režim je postavljen prema razlici između procijenjene dnevne doze (D) i udarne doze kroz 3 dana (LD3) na sljedeći način:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Udarana doza 1. dan: $(LD3 - D) \times 1.5 + D$ -Udarana doza 2. dan: $(LD3 - D) \times 1 + D$ -Udarana doza 3. dan: $(LD3 - D) \times 0.5 + D$
Korekcija doze (4. ili 5. dan)	<p>Tjedna doza (mg/tjedan) = $e^{(3.10894 - 0.00767 \times \text{dob} - 0.51611 \times \ln(\text{INR}) - 0.23032 \times \text{VKORC1} - 0.14745 \times \text{CYP2C9} *2 - 0.3077 \times \text{CYP2C9} *3 + 0.24597 \times \text{UPT} + 0.26729 \times \text{Ciljni INR} - 0.1035 \times \text{amiodaron} + 0.0169 \times \text{doza}_{-2} + 0.02018 \times \text{doza}_{-3} + 0.01065 \times \text{doza}_{-4})}$.</p> <p>Koristi se INR dobiven 4. ili 5. dana. Za <i>VKORC1</i> (-1639G>A, rs9923231) se u formulu uvrštava 0 u homozigota G/G, 1 u heterozigota, te 2 u homozigota A/A. Za <i>CYP2C9</i>*2 i <i>CYP2C9</i>*3 se uvrštava 0 ako aleli nisu prisutni, 1 u heterozigota, te 2 u homozigota. Doza₋₂ je doza primijenjena 2 dana nakon mjerenja INR-a, doza₋₃ je doza primijenjena 3 dana nakon mjerenja INR-a, i doza₋₄ je doza primijenjena 4 dana nakon mjerenja INR-a. Doza₋₄ se koristi samo ako je INR mjeren 5. dana. Ukupna površina tijela (UPT) se računa prema formuli: $(\text{tjelesna masa (kg)}^{0.425} \times \text{visina (cm)}^{0.725}) / 139.2$ Za osobe koje koriste amiodaron se uvrštava 1, a 0 za one koji ga ne koriste.</p>

6.1.2. ACENOKUMAROL I FENPROKUMON

Acenokumarol i fenprokumon su antikoagulantni lijekovi koji su prema mehanizmu djelovanja istovjetni varfarinu (antagonisti vitamina K), te imaju iste indikacije kao varfarin. Također dijele isti put biotransformacije putem enzima CYP2C9.

Iako su određeni polimorfizmi enzima CYP2C9 povezani sa njihovom slabijom aktivnošću, na temelju njihova prisustva trenutno ne postoje smjernice za prilagodbu doze ili odabir drugog lijeka. S druge strane, DPWG daje smjernice za doziranje acenokumarola i fenprokumona prema VKORC1 genotipu. U tablici 2. su prikazane preporuke za terapijsko postupanje s obzirom na pojedine polimorfizme VKORC1 enzima (12).

TABLICA 2. DPWG preporuke za doziranje acenokumarola i fenprokumona prema genotipu VKORC1 (12).

Genotip/fenotip	Lijek	Opis	Preporuka
VKORC1 rs9923231 TT (-1639 AA)	Acenokumarol	INR \geq 6 se pojavljuje u 8-12% ovih pacijenata u prvim tjednima standardnog liječenja, što povećava rizik od krvarenja. Ovaj polimorfizam povećava osjetljivost na acenokumarol.	Preporuča se davanje 50% standardne inicijalne doze uz učestalo praćenje INR-a.
	Fenprokumon	INR \geq 6 se pojavljuje u 17% ovih pacijenata u prvim tjednima standardnog liječenja, što povećava rizik od krvarenja. Ovaj polimorfizam povećava osjetljivost na fenprokumon.	Preporuča se davanje 50% standardne inicijalne doze uz učestalo praćenje INR-a.
VKORC1 rs9923231 CT (-1639 AG)	Acenokumarol	Ovaj polimorfizam povećava osjetljivost na acenokumarol, ali bez značajnog rizika od razvoja nuspojava kod redovitog praćenja pacijenata.	Ne preporuča se nikakva izmjena u provođenju terapije.
	Fenprokumon	Ovaj polimorfizam povećava osjetljivost na fenprokumon, ali bez značajnog rizika od razvoja nuspojava kod redovitog praćenja pacijenata.	Ne preporuča se nikakva izmjena u provođenju terapije.

6.1.3. KLOPIDOGREL

Klopidogrel je lijek koji pripada skupini inhibitora agregacije trombocita. Koristi se u liječenju infarkta miokarda bez elevacije ST-segmenta (NSTEMI) i infarkta miokarda s elevacijom ST-segmenta (STEMI). Također se koristi u sekundarnoj prevenciji aterotrombotičkih događaja nakon infarkta miokarda, moždanog udara, te kod postavljanja koronarnog stenta. Svoj antiagregacijski učinak postiže ireverzibilnom blokadom P2Y₁₂ receptora na trombocitima, što priječi vezanje ADP-a (13).

Klopidogrel je predlijek, koji se u svoj aktivni metabolit pretvara većim dijelom putem enzima CYP2C19. Ipak, većina primijenjenog klopidogrela se metabolizira karboksilesterazom (CES) u metabolit koji nije aktivan. Određeni polimorfizmi gena *CYP2C19* su povezani sa njegovom promijenjenom enzimskom aktivnošću. Alel *2 je povezan sa smanjenom ili odsutnom aktivnosti enzima što dovodi do smanjenja aktivacije klopidogrela i njegovog učinka. S druge strane, alel *17 se povezuje s pojačanom funkcijom enzima koja rezultira povećanom pretvorbom predlijeka u aktivni metabolit, time pojačavajući učinak klopidogrela. Učestalost fenotipa PM (*2/*2) u hrvatskoj populaciji iznosi 2,4%, dok je učestalost UM (*17/*17) (9).

CPIC izdaje smjernice za primjenu klopidogrela u pacijenata s kardiovaskularnim i cerebrovaskularnim indikacijama prema *CYP2C19* genotipu, koje su prikazane u tablicama 3. i 4.

TABLICA 3. Smjernice za primjenu klopidogrela prema genotipu *CYP2C19* u pacijenata s kardiovaskularnim indikacijama (14).

CYP2C19 genotip/fentoip	Opis	Preporučena terapija
*17/*17 Vrlo brzi metabolizator (UM)	Ubrzano stvaranje aktivnog metabolita klopidogrela; povećana inhibicija agregacije trombocita; nema povezanosti s većim rizikom od krvarenja	Standardna doza klopidogrela (75 mg/dan)
*1/*17 Brzi metabolizator (RM)	Normalno/ubrzano stvaranje aktivnog metabolita klopidogrela; normalna/povećana inhibicija agregacije trombocita; nema povezanosti s većim rizikom od krvarenja	Standardna doza klopidogrela (75 mg/dan)
*1/*1 Normalni metabolizator (NM)	Normalno stvaranje aktivnog metabolita klopidogrela; normalna inhibicija agregacije trombocita	Standardna doza klopidogrela (75 mg/dan)
*1/*2 *2/*17 Intermedijarni metabolizator (IM)	Smanjeno stvaranje aktivnog metabolita klopidogrela; niža inhibicija agregacije trombocita; povećan rizik za pojavu neželjenih kardiovaskularnih i cerebrovaskularnih događaja	Izbjegavati standardnu dozu klopidogrela (75 mg/dan). Koristiti prasugrel ili tikagrelor u standardnoj dozi.
*2/*2 Spori metabolizator (PM)	Znatno smanjeno stvaranje aktivnog metabolita klopidogrela; znatno niža inhibicija agregacije trombocita; povećan rizik za pojavu neželjenih kardiovaskularnih i cerebrovaskularnih događaja	Izbjegavati klopidogrel. Koristiti prasugrel ili tikagrelor u standardnoj dozi.

TABLICA 4. Smjernice za primjenu klopidogrela prema genotipu CYP2C19 u pacijenata s cerebrovaskularnim indikacijama (14).

CYP2C19 genotip/fenotip	Opis	Preporučena terapija
*17/*17 Vrlo brzi metabolizator (UM)	Ubrzano stvaranje aktivnog metabolita klopidogrela; povećana inhibicija agregacije trombocita	Nema preporuke
*1/*17 Brzi metabolizator (RM)	Normalno/ubrzano stvaranje aktivnog metabolita klopidogrela; normalna/povećana inhibicija agregacije trombocita	Nema preporuke
*1/*1 Normalni metabolizator (NM)	Normalno stvaranje aktivnog metabolita klopidogrela; normalna inhibicija agregacije trombocita	Standardna doza klopidogrela (75 mg/dan)
*1/*2 *2/*17 Intermedijarni metabolizator (IM)	Smanjeno stvaranje aktivnog metabolita klopidogrela; niža inhibicija agregacije trombocita; povećan rizik za pojavu neželjenih kardiovaskularnih i cerebrovaskularnih događaja	Koristiti alternativni P2Y ₁₂ inhibitor (prasugrel ili tikagrelor) u standardnoj dozi.
*2/*2 Spori metabolizator (PM)	Znatno smanjeno stvaranje aktivnog metabolita klopidogrela; znatno niža inhibicija agregacije trombocita; povećan rizik za pojavu neželjenih kardiovaskularnih i cerebrovaskularnih događaja	Izbjegavati klopidogrel. Koristiti alternativni P2Y ₁₂ inhibitor (prasugrel ili tikagrelor) u standardnoj dozi.

6.2. PRIPRAVCI KOJI MODIFICIRAJU LIPIDE

6.2.1. INHIBITORI HMG-COA REDUKTAZE (STATINI)

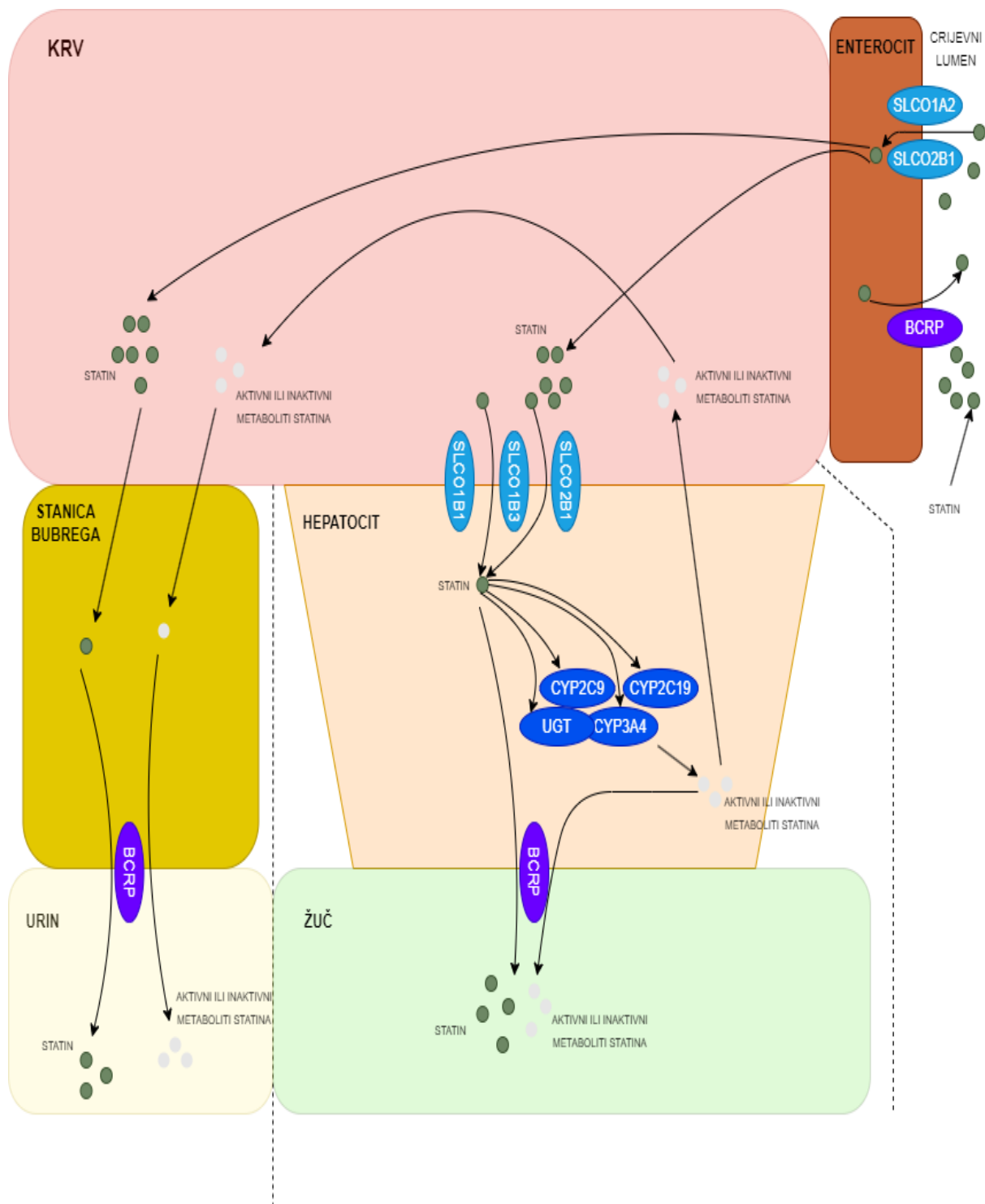
Statini su lijekovi koji se koriste u liječenju hiperkolesterolemije, te u prevenciji ponovnog nastanka akutnog koronarnog sindroma. Njihovo djelovanje se pripisuje inhibiciji jetrenog enzima 3-hidroksi-3-metilglutaril-koenzim A (HMG-CoA) reduktaze koji je važan u biosintezi kolesterola, što rezultira snižavanjem njegove koncentracije u krvi (15).

Statini u krvotok ulaze pasivnim i aktivnim transportom kroz stanice crijeva uz pomoć prijenosnika iz natporodica ABC i SLC. Ti prijenosnici su također odgovorni i za raspodjelu statina u tijelu, te njihovu eliminaciju. Transporter kodiran genom *SLCO1B1* najvećim dijelom je izražen u jetrenim stanicama, a uloga mu je prijenos raznih tvari iz krvi u hepatocite, uključujući i statine. Uz njega je također vrlo važan prijenosnik ABCG2, poznat kao BCRP, koji se nalazi na apikalnim membranama enterocita, hepatocita i stanica bubrega. On je izbacivački/efluksni transporter, što znači da mu je uloga u farmakokinetici statina njihova eliminacija putem žuči i urina, ili ograničavanje apsorpcije zbog njihovog izbacivanja iz stanica crijevnog epitela. Statini se, u većoj ili manjoj mjeri, metaboliziraju putem jetrenih enzima skupine citokrom P450, od kojih su najznačajniji CYP2C9, CYP2C19 i CYP3A4, te enzimima skupine UGT. Na slici 2 je prikazana pojednostavljena shema farmakokinetike statina.

Polimorfizmi gena koji su uključeni u farmakokinetiku statina imaju mogućnost izazivanja neželjenih nuspojava kao što su mijalgija, miopatija i rabdomioliza. Tako je

alel *SLCO1B1**5 povezan sa smanjenom transportnom aktivnošću, što povećava koncentraciju statina u plazmi. Njegova učestalost u hrvatskoj populaciji je čak 20 %. Opisan je i polimorfizam gena *ABCG2* 421C>A, koji smanjuje transportnu funkciju *ABCG2* proteina, a njegova učestalost u hrvatskoj populaciji je 10 %. Varijabilnost gena *CYP* također može imati učinak na povišenje koncentracije statina i razvoj nuspojava. Međutim, treba napomenuti da se statini međusobno razlikuju po svojim kemijskim i fizičkim svojstvima, te određeni polimorfizmi mogu imati drugačije učinke na njihovu farmakokinetiku (9).

S obzirom na navedene razlike, pojedini statini su opisani u zasebnim poglavljima uz pripadajuće smjernice za njihovu primjenu.



SLIKA 2. Shema farmakokinetike statina (7,9).

6.2.1.1. ATORVASTATIN

Atorvastatin se uglavnom metabolizira putem CYP3A4 enzima. Iako postoji povezanost između polimorfizama CYP3A4, trenutno nema smjernica za doziranje atorvastatina. Opisano je postojanje rizika za nastankom miopatije i rabdomiolize u slučaju njegove istovremene primjene s lijekovima koji su jaki inhibitori CYP3A4 ili transportnih proteina. Istraživanja ukazuju i na povezanost alela *ABCG2 421C>A* i smanjenja transportne funkcije, međutim ni za tu interakciju trenutno ne postoje smjernice (9).

CPIC daje preporuke za doziranje atorvastatina ovisno o *SLCO1B1* genotipu, koje su prikazane u tablici 5.

TABLICA 5. Smjernice za doziranje atorvastatina prema genotipu/fenotipu *SLCO1B1* (9,16).

Genotip/fenotip	Opis	Preporuka za doziranje
*1/*5 Smanjena transportna funkcija	Povećana izloženost atorvastatinu; povećan rizik za razvoj miopatije	Započeti terapiju u dozi ≤ 40 mg/dan uz kasniju prilagodbu doze; ako je za željeni učinak potrebna doza > 40 mg/dan, treba razmotriti primjenu alternativnog statina
*5/*5 Slaba transportna funkcija	Povećana izloženost atorvastatinu; visok rizik za razvoj miopatije	Započeti terapiju u dozi ≤ 20 mg/dan uz kasniju prilagodbu doze; ako je za željeni učinak potrebna doza > 20 mg/dan, treba razmotriti primjenu alternativnog statina ili kombiniranu terapiju (atorvastatin+nestatinski antilipemik)

6.2.1.2. FLUVASTATIN

Glavni enzim u procesu biotransformacije fluvastatina je CYP2C9, a u manjoj mjeri sudjeluje i CYP2C19. Prijenosnik ABCG2 (BCRP) je važan za eliminaciju fluvastatina putem žuči, a OATP1B1 za njegov prijenos iz krvi u hepatocite (9).

Iako postoje polimorfizmi navedenih gena koji su povezani s razvojem nuspojava kod primjene fluvastatina, CPIC daje smjernice za njegovo doziranje samo za određene polimorfizme gena *SLCO1B1* i *CYP2C9*, koji su prikazani u tablicama 6, 7 i 8.

TABLICA 6. Smjernice za doziranje fluvastatina prema genotipu/fenotipu *SLCO1B1* (9,16).

Genotip/fenotip	Opis	Preporuka za doziranje
*1/*5 Smanjena transportna funkcija	Povećana izloženost fluvastatinu; Uobičajeni rizik za razvoj miopatije pri dozama ≤ 40 mg/dan	Uobičajena početna doza uz kasniju prilagodbu doze. Paziti na razvoj nuspojava, posebno kod doza > 40 mg/dan.
*5/*5 Slaba transportna funkcija	Povećana izloženost fluvastatinu; Uobičajeni rizik za razvoj miopatije pri dozama ≤ 40 mg/dan	Započeti terapiju u dozi ≤ 40 mg/dan uz kasniju prilagodbu doze; ako je za željeni učinak potrebna doza > 40 mg/dan, treba razmotriti primjenu alternativnog statina ili uvođenje kombinirane terapije.

TABLICA 7. Smjernice za doziranje fluvastatina prema genotipu/fenotipu CYP2C9 (9,16).

Genotip/fenotip	Opis	Preporuka za doziranje
*1/*1 Normalni metabolizator	Normalna izloženost fluvastatinu	Uobičajena početna doza
*1/*2, *1/*3 Intermedijarni metabolizator	Povećana izloženost fluvastatinu; Povećani rizik za razvoj miopatije	Započeti terapiju u dozi ≤ 40 mg/dan uz kasniju prilagodbu doze; ako je za željeni učinak potrebna doza > 40 mg/dan, treba razmotriti primjenu alternativnog statina ili uvođenje kombinirane terapije.
*2/*2, *2/*3, *3/*3 Slabi metabolizator	Povećana izloženost fluvastatinu; Visoki rizik za razvoj miopatije	Započeti u dozi ≤ 20 mg/dan uz kasniju prilagodbu doze; ako je za željeni učinak potrebna doza > 20 mg/dan, treba razmotriti primjenu alternativnog statina ili uvođenje kombinirane terapije.

TABLICA 8. Smjernice za doziranje fluvastatina prema kombinaciji fenotipova SLCO1B1 i CYP2C9 (9,16).

	CYP2C9 Normalni metabolizator	CYP2C9 Intermedijarni metabolizator	CYP2C9 Slabi metabolizator
SLCO1B1 Potpuna, normalna transportna funkcija	Uobičajena početna doza	Započeti terapiju u dozi ≤ 40 mg/dan uz kasniju prilagodbu doze; ako je za željeni učinak potrebna doza > 40 mg/dan, treba razmotriti primjenu alternativnog statina ili uvođenje kombinirane terapije.	Započeti terapiju u dozi ≤ 20 mg/dan uz kasniju prilagodbu doze; ako je za željeni učinak potrebna doza > 20 mg/dan, treba razmotriti primjenu alternativnog statina ili uvođenje kombinirane terapije.
SLCO1B1 Smanjena transportna funkcija	Uobičajena početna doza uz kasniju prilagodbu doze. Paziti na razvoj nuspojava, posebno kod doza > 40 mg/dan.	Započeti terapiju u dozi ≤ 20 mg/dan uz kasniju prilagodbu doze; ako je za željeni učinak potrebna doza > 20 mg/dan, treba razmotriti primjenu alternativnog statina ili uvođenje kombinirane terapije.	Alternativni statin.
SLCO1B1 Slaba transportna funkcija	Započeti terapiju u dozi ≤ 40 mg/dan uz kasniju prilagodbu doze; ako je za željeni učinak potrebna doza > 40 mg/dan, treba razmotriti primjenu alternativnog statina ili uvođenje kombinirane terapije.	Alternativni statin.	Alternativni statin.

6.2.1.3. LOVASTATIN

Lovastatin se uglavnom metabolizira putem CYP3A4 enzima. Unatoč postojanju povezanosti između polimorfizama CYP3A4, trenutno nema smjernica za doziranje lovastatina. Postoji rizik za nastankom miopatije i rhabdomiolize u slučaju njegove istovremene primjene s lijekovima koji su jaki inhibitori CYP3A4 ili transportnih proteina. Istaživanja ukazuju i na povezanost alela *ABCG2 421C>A* i smanjenja transportne funkcije, međutim ni za tu interakciju trenutno ne postoje smjernice (9).

CPIC daje preporuke za doziranje lovastatina ovisno o *SLCO1B1* genotipu, koje su prikazane u tablici 9.

TABLICA 9. Smjernice za doziranje lovastatina prema genotipu/fenotipu *SLCO1B1* (9,16).

Genotip/fenotip	Opis	Preporuka za doziranje
*1/*5 Smanjena transportna funkcija	Povećana izloženost lovastatinu; povećan rizik za razvoj miopatije	Alternativni statin. Ukoliko je primjena lovastatina opravdana potrebno je ograničiti dozu na ≤ 20 mg/dan.
*5/*5 Slaba transportna funkcija	Povećana izloženost lovastatinu; visok rizik za razvoj miopatije	Alternativni statin.

6.2.1.4. PITAVASTATIN

Pitavastatin se primarno metabolizira putem enzima UGT1A3 i UGT2B7, a u manjoj mjeri putem CYP2C9 i CYP2C8. Transporteri koji su odgovorni za prijenos pitavastatina iz krvi u hepatocite su OATP1B1, koji je odgovoran za 90% tog učinka, te OATP2B1 i OATP1B3. Za bilijarno izlučivanje i izbacivanje iz intestinalnog epitela ovog lijeka su odgovorni transporteri BCRP, P-gp i MRP2 (17).

CPIC daje smjernice za doziranje pitavastatina s obzirom na *SLCO1B1* genotip, što je prikazano u tablici 10.

TABLICA 10. Smjernice za doziranje pitavastatina prema genotipu/fenotipu *SLCO1B1* (9,16).

Genotip/fenotip	Opis	Preporuka za doziranje
*1/*5 Smanjena transportna funkcija	Povećana izloženost pitavastatinu; povećan rizik za razvoj miopatije	Započeti terapiju u dozi ≤ 2 mg/dan uz kasniju prilagodbu doze; ako je za željeni učinak potrebna doza > 2 mg/dan, treba razmotriti primjenu alternativnog statina ili uvođenje kombinirane terapije.
*5/*5 Slaba transportna funkcija	Povećana izloženost pitavastatinu; visok rizik za razvoj miopatije	Započeti terapiju u dozi ≤ 1 mg/dan uz kasniju prilagodbu doze; ako je za željeni učinak potrebna doza > 1 mg/dan, treba razmotriti primjenu alternativnog statina ili uvođenje kombinirane terapije.

6.2.1.5. PRAVASTATIN

Pravastatin ima izraženije izlučivanje putem bubrega i manje se metabolizira putem citokroma P450 u odnosu na ostale statine, što se može pripisati njegovoj hidrofilnosti. Iz istog razloga su za njegovu farmakokinetiku izrazito važni prijenosnici OATP1B1, ABCB1, ABCC2, ABCG2 (9).

Smjernice koje izdaje CPIC se odnose na doziranje pravastatina prema *SLCO1B1* genotipu, koje su navedene u tablici 11.

TABLICA 11. Smjernice za doziranje pravastatina prema genotipu/fenotipu *SLCO1B1* (9,16).

Genotip/fenotip	Opis	Preporuka za doziranje
*1/*5 Smanjena transportna funkcija	Povećana izloženost pravastatinu; Uobičajeni rizik za razvoj miopatije pri dozama ≤ 40 mg/dan	Uobičajena početna doza uz kasniju prilagodbu doze. Paziti na razvoj nuspojava, posebno kod doza > 40 mg/dan.
*5/*5 Slaba transportna funkcija	Povećana izloženost pravastatinu; Uobičajeni rizik za razvoj miopatije pri dozama ≤ 40 mg/dan	Započeti terapiju u dozi ≤ 40 mg/dan uz kasniju prilagodbu doze; ako je za željeni učinak potrebna doza > 40 mg/dan, treba razmotriti primjenu alternativnog statina ili uvođenje kombinirane terapije.

6.2.1.6. ROSUVASTATIN

Rosuvastatin se samo u manjoj mjeri metabolizira jetrenim enzimima, od čega najviše otpada na CYP2C9. Povećan rizik od razvoja miopatije je uočen kod istodobne primjene rosuvastatina i lijekova koji su inhibitori prijenosnika OATP1B1 i ABCG2. Polimorfizmi *SLCO1B1* i *ABCG2* su također povezani s većom učestalošću razvoja nuspojava na rosuvastatin (9).

CPIC izdaje smjernice za doziranje rosuvastatina prema genotipu *SLCO1B1* i *ABCG2*, koje su prikazane u tablicama 12, 13 i 14.

TABLICA 12. Smjernice za doziranje rosuvastatina prema genotipu/fenotipu *SLCO1B1* (9,16).

Genotip/fenotip	Opis	Preporuka za doziranje
*1/*5 Smanjena transportna funkcija	Povećana izloženost rosuvastatinu; Uobičajeni rizik za razvoj miopatije pri dozama ≤ 20 mg/dan	Uobičajena početna doza uz kasniju prilagodbu doze. Paziti na razvoj nuspojava, posebno kod doza > 20 mg/dan.
*5/*5 Slaba transportna funkcija	Povećana izloženost rosuvastatinu; Uobičajeni rizik za razvoj miopatije pri dozama ≤ 20 mg/dan	Započeti terapiju u dozi ≤ 20 mg/dan uz kasniju prilagodbu doze; ako je za željeni učinak potrebna doza > 20 mg/dan, treba razmotriti primjenu alternativnog statina ili uvođenje kombinirane terapije.

TABLICA 13. Smjernice za doziranje rosuvastatina prema fenotipu ABCG2 (9,16).

Fenotip	Opis	Preporuka za doziranje
Normalna transportna funkcija	Normalna izloženost rosuvastatinu; uobičajeni rizik za razvoj miopatije	Uobičajena početna doza
Smanjena transportna funkcija	Povećana izloženost rosuvastatinu; nepoznat rizik za razvoj miopatije	Uobičajena početna doza uz kasniju prilagodbu doze.
Slaba transportna funkcija	Povećana izloženost rosuvastatinu; nepoznat rizik za razvoj miopatije	Započeti terapiju u dozi ≤ 20 mg/dan uz kasniju prilagodbu doze; ako je za željeni učinak potrebna doza > 20 mg/dan, treba razmotriti primjenu alternativnog statina ili uvođenje kombinirane terapije.

TABLICA 14. Smjernice za doziranje rosuvastatina prema kombinaciji fenotipova SLCO1B1 i ABCG2 (9,16).

	ABCG2 Potpuna, normalna transportna funkcija	ABCG2 Smanjena transportna funkcija	ABCG2 Slaba transportna funkcija
SLCO1B1 Potpuna, normalna transportna funkcija	Uobičajena početna doza	Uobičajena početna doza	Započeti terapiju u dozi ≤ 20 mg/dan uz kasniju prilagodbu doze; ako je za željeni učinak potrebna doza > 20 mg/dan, treba razmotriti primjenu alternativnog statina ili uvođenje kombinirane terapije.
SLCO1B1 Smanjena transportna funkcija	Uobičajena početna doza uz kasniju prilagodbu doze. Paziti na razvoj nuspojava, posebno kod doza > 20 mg/dan.	Uobičajena početna doza uz kasniju prilagodbu doze. Paziti na razvoj nuspojava, posebno kod doza > 20 mg/dan.	Započeti terapiju u dozi ≤ 10 mg/dan uz kasniju prilagodbu doze; ako je za željeni učinak potrebna doza > 10 mg/dan, treba razmotriti primjenu alternativnog statina ili uvođenje kombinirane terapije.
SLCO1B1 Slaba transportna funkcija	Započeti terapiju u dozi ≤ 20 mg/dan uz kasniju prilagodbu doze; ako je za željeni učinak potrebna doza > 20 mg/dan, treba razmotriti uvođenje kombinirane terapije.	Započeti terapiju u dozi ≤ 20 mg/dan uz kasniju prilagodbu doze; ako je za željeni učinak potrebna doza > 20 mg/dan, treba razmotriti uvođenje kombinirane terapije.	Započeti terapiju u dozi ≤ 10 mg/dan uz kasniju prilagodbu doze; ako je za željeni učinak potrebna doza > 10 mg/dan, treba razmotriti uvođenje kombinirane terapije.

6.2.1.7. SIMVASTATIN

Simvastatin se uglavnom metabolizira putem CYP3A4, a za njegov prijenos u organizmu su odgovorni OATP1B1 i ABCG2. Polimorfizmi transportera OATP1B1, ali i njegovi inhibitori koji mu smanjuju transportnu funkciju su povezani s povišenim rizikom za razvojem miopatije i rabdmiolize kod primjene ovog lijeka. Isti je mehanizam za nastanak ovih nuspojava opisan kod polimorfizama i inhibitora ABCG2 (9).

Međutim, smjernice koje objavljuje CPIC odnose se samo na doziranje simvastatina u odnosu na SLCO1B1 genotip, što je prikazano u tablici 15.

TABLICA 15. Smjernice za doziranje simvastatina prema genotipu/fenotipu SLCO1B1 (9,16).

Genotip/fenotip	Opis	Preporuka za doziranje
*1/*5 Smanjena transportna funkcija	Povećana izloženost simvastatinu; povećan rizik za razvoj miopatije	Alternativni statin. Ukoliko je primjena simvastatina opravdana potrebno je ograničiti dozu na ≤ 20 mg/dan
*5/*5 Slaba transportna funkcija	Povećana izloženost simvastatinu; visoki rizik za razvoj miopatije	Alternativni statin.

6.3. ANTIARITMICI

6.3.1. FLEKAINID

Flekainid je antiaritmik koji pripada skupini 1C. On se koristi u liječenju supraventrikularnih aritmija kod pacijenata sa strukturno zdravim srcem. Svoje djelovanje postiže blokadom natrijevih i kalijevih kanala (18).

Flekainid se metabolizira putem enzima CYP2D6 te se izlučuje urinom a manjim dijelom i fecesom (19). DPWG daje smjernice za doziranje flekainida prema fenotipu CYP2D6, koje su prikazane u tablici 16.

TABLICA 16. Smjernice za doziranje flekainida prema fenotipu CYP2D6 (12).

Fenotip	Opis	Preporuka za doziranje
CYP2D6 Slabi/spori metabolizator (PM)	Smanjena je pretvorba flekainida u inaktivne metabolite, što povećava rizik za razvojem nuspojava.	Smanjiti dozu na 50% standardne i pratiti koncentracije lijeka u plazmi i EKG.
CYP2D6 Intermedijarni metabolizator (IM)	Smanjena je pretvorba flekainida u inaktivne metabolite, što povećava rizik za razvojem nuspojava.	Smanjiti dozu na 75% standardne i pratiti koncentracije lijeka u plazmi i EKG. (osim kod Brugada sindroma)
CYP2D6 Vrlo brzi metabolizator (UM)	Povećana je pretvorba flekainida u inaktivne metabolite. To zahtijeva moguće povećanje doze da bi se postigao učinak.	Nema podataka.

6.3.2. PROPAFENON

Propafenon je antiaritmik koji također pripada skupini 1C i koristi se u liječenju fibrilacije atrijske u pacijenata koji imaju strukturno zdravo srce. Ima isti mehanizam djelovanja kao flekainid. Propafenon se najvećim dijelom metabolizira putem enzima CYP2D6, CYP1A2 i CYP3A4. Metaboliti koji pritom nastaju su 5-hidroksipropafenon (putem CYP2D6), koji je aktivni metabolit, te norpropafenon (putem CYP1A2 i CYP3A4). Istraživanja su pokazala da polimorfizmi CYP2D6 imaju značajan utjecaj na farmakokinetički profil propafenona (20).

DPWG smjernice za doziranje propafenona prema fenotipu CYP2D6 su prikazane u tablici 17.

TABLICA 17. Smjernice za doziranje propafenona prema fenotipu CYP2D6 (12).

Fenotip	Opis	Preporuka za doziranje
CYP2D6 Slabi/spori metabolizator (PM)	Zbroj koncentracija propafenona i 5-hidroksipropafenona u plazmi je povećan; Veći rizik od nuspojava.	Smanjiti dozu na 30% standardne i pratiti koncentracije lijeka u plazmi i EKG.
CYP2D6 Intermedijarni metabolizator (IM)	Zbroj koncentracija propafenona i 5-hidroksipropafenona u plazmi je povećan; Veći rizik od nuspojava.	Pratiti koncentracije lijeka u plazmi i EKG. Razmotriti uvođenje alternativnog antiaritmika.
CYP2D6 Vrlo brzi metabolizator (UM)	Zbroj koncentracija propafenona i 5-hidroksipropafenona u plazmi je snižen; Moguća je smanjena učinkovitost lijeka.	Pratiti koncentracije lijeka u plazmi i EKG. Razmotriti uvođenje alternativnog antiaritmika.

6.4. BLOKATORI BETA-ADRENERGIČKIH RECEPTORA

6.4.1. METOPROLOL

Metoprolol pripada skupini selektivnih β_1 -blokatora. On se upotrebljava u liječenju hipertenzije, ishemijske bolesti srca, srčanih aritmija i zatajenja srca (21).

Metoprolol se velikim dijelom metabolizira putem enzima CYP2D6, čiji polimorfizmi imaju značajan utjecaj na farmakokinetiku lijeka. Tako spori metabolizatori imaju više koncentracije metoprolola koji se dulje zadržava u plazmi za razliku od vrlo brzih metabolizatora (22).

DPWG daje smjernice za doziranje metoprolola ovisno o fenotipu CYP2D6, prikazane u tablici 18.

TABLICA 18. Smjernice za doziranje metoprolola prema fenotipu CYP2D6 (12).

Fenotip	Opis	Preporuka za doziranje
CYP2D6 Slabi/spori metabolizator (PM)	Smanjena je pretvorba metoprolola u inaktivne metabolite, ali su nuspojave ograničene na asimptomatsku bradikardiju.	Za postepeno smanjenje srčane frekvencije (ili u slučaju simptomatske bradikardije) daje se 25% standardne doze. Povećanje doze je postepeno.
CYP2D6 Intermedijarni metabolizator (IM)	Smanjena je pretvorba metoprolola u inaktivne metabolite, ali su nuspojave ograničene na asimptomatsku bradikardiju.	Za postepeno smanjenje srčane frekvencije (ili u slučaju simptomatske bradikardije) daje se 50% standardne doze. Povećanje doze je postepeno.
CYP2D6 Vrlo brzi metabolizator (UM)	Povećana je pretvorba metoprolola u inaktivne metabolite, što može zahtijevati povećanje doze.	Koristiti maksimalnu dozu za indikaciju. Ako to ne postigne odgovarajući učinak, onda se daje do 2,5 puta veća doza od standardne ili se odabire alternativni lijek.

7. ZAKLJUČAK

Analiza farmakogena pokazuje značajan potencijal za poboljšanje liječenja kardiovaskularnih bolesti prilagodbom terapije prema genotipu bolesnika.

Razumijevanje utjecaja genetičkih varijacija na farmakodinamiku i farmakokinetiku lijekova kliničarima pruža mogućnost odabira optimalnog lijeka i pravilnog doziranja u svrhu smanjenja nuspojava i poboljšanja učinkovitosti. U ovom pogledu uvelike pomažu organizacije kao što su CPIC i DPWG koje daju vrijedne preporuke za prilagodbu liječenja prema relevantnim istraživanjima, te ih redovito ažuriraju na temelju novih podataka.

Ograničenja u kliničkoj implementaciji podataka iz područja farmakogenomike ponajviše se odnose na probleme u sekvenciranju gena i nedovoljnom broju informativnih istraživanja, te na manjak upućenosti kliničara u ovu problematiku. Prema tome će nas daljnji napredak u metodama sekvenciranja te veća osviještenost i educiranost liječnika u ovom području približiti idealnom pristupu liječenju prema načelima „personalizirane medicine“.

8. ZAHVALE

Zahvaljujem se mentorici doc. dr. sc. Tamari Božina na stručnom vodstvu i suradnji prilikom pisanja ovog rada.

Također se zahvaljujem obitelji na potpori tijekom cijelog studija.

9. LITERATURA

1. Hibma JE, Giacomini KM. Pharmacogenomics. U: Katzung BG, ur. Basic & Clinical Pharmacology. 14. izd. New York: Mcgraw-Hill Education; 2018. Str. 74-87.
2. Pirmohamed M. Pharmacogenetics and pharmacogenomics. Br J Clin Pharmacol. 2001 Dec 20;52(4):345–7.
3. Božina N, Ganoci L, Šimičević L. Farmakogenetika/farmakogenomika u personaliziranoj medicini. U: Božina N, ur. Primjena farmakogenomike u kliničkoj praksi – primjer personalizirane medicine. Zagreb: Medicinska naklada; 2023. Str. 1-18.
4. Lauschke VM, Zhou Y, Ingelman-Sundberg M. Pharmacogenomics Beyond Single Common Genetic Variants: The Way Forward. Annu Rev Pharmacol Toxicol. 2024 Jan 23;64(1):33–51.
5. Sadee W, Wang D, Hartmann K, Toland AE. Pharmacogenomics: Driving Personalized Medicine. Pharmacol Rev. 2023 Jul;75(4):789-814.
6. Correia MA. Drug Biotransformation. U: Katzung BG, ur. Basic & Clinical Pharmacology. 14. izd. New York: Mcgraw-Hill Education; 2018. Str. 56-73.
7. Božina T, Palić J. Farmakogenomika prijenosnika lijekova. U: Božina N, ur. Primjena farmakogenomike u kliničkoj praksi – primjer personalizirane medicine.. Zagreb: Medicinska naklada; 2023. Str. 19-28.
8. Karki R, Pandya D, Elston RC, Ferlini C. Defining “mutation” and “polymorphism” in the era of personal genomics. BMC Med Genomics [Internet]. 2015 Jul 15 [pristupljeno 16. 6. 2024.];8(1). Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4502642/>

9. Šimičević L, Vrkić Kirhmajer M, Božina T. Farmakogenomika u kardiovaskularnoj medicini. U: Božina N, ur. Primjena farmakogenomike u kliničkoj praksi – primjer personalizirane medicine.. Zagreb: Medicinska naklada; 2023. Str. 69-92.
10. Johnson JA, Caudle KE, Gong L, Whirl-Carrillo M, Stein CM, Scott SA, i sur. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for Pharmacogenetics-Guided Warfarin Dosing: 2017 Update. Clin Pharmacol Ther. 2017;102(3):397-404.
11. Pirmohamed M, Burnside G, Eriksson N, Jorgensen AL, Toh CH, Nicholson T, i sur. A Randomized Trial of Genotype-Guided Dosing of Warfarin. N Engl J Med. 2013 Dec 12;369(24):2294–303.
12. KNMP. Pharmacogenetic Recommendation Text 20230501 [internet]. Hag: KNMP; 2023 [pristupljeno 19. 6. 2024.]. Dostupno na: <https://www.knmp.nl/media/1058>
13. Zehnder JL. Drugs Used in Disorders of Coagulation. U: Katzung BG, ur. Basic & Clinical Pharmacology. 14. izd. New York: Mcgraw-Hill Education; 2018. Str. 608-25.
14. Lee CR, Luzum JA, Sangkuhl K, Gammal RS, Sabatine MS, Stein CM, i sur. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline for CYP2C19 Genotype and Clopidogrel Therapy: 2022 Update. Clin Pharmacol Ther. 2022 Nov;112(5):959-67.
15. Malloy MJ, Kane JP. Agents Used in Dyslipidemia. U: Katzung BG, ur. Basic & Clinical Pharmacology. 14. izd. New York: Mcgraw-Hill Education; 2018. Str. 626-42.
16. Cooper-DeHoff RM, Niemi M, Ramsey LB, Luzum JA, Tarkiainen EK, Straka RJ, i sur. The Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline for

- SLCO1B1, ABCG2, and CYP2C9 genotypes and Statin. Clin Pharmacol Ther. 2022 May;111(5):1007-21.
17. Lee HW, Kang WY, Jung W, Gwon MR, Cho K, Yang DH, i sur. Evaluation of the Pharmacokinetic Drug-Drug Interaction between Micronized Fenofibrate and Pitavastatin in Healthy Volunteers. Pharmaceutics. 2020 Sep 12;12(9):869.
18. Harvey RD, Grant AO. Agents Used in Cardiac Arrhythmias. U: Katzung BG, ur. Basic & Clinical Pharmacology. 14. izd. New York: Mcgraw-Hill Education; 2018. Str. 226-53.
19. Arunachalam K, Alzahrani T. Flecainide. U: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [pristupljeno 19. 6. 2024.]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK542291/>
20. Tran QT, Baek I, Han N, Yun H, Chae J. The Effect of CYP2D6 Phenotypes on the Pharmacokinetics of Propafenone: A Systematic Review and Meta-Analysis. Pharmaceutics. 2022 Jul 11;14(7):1446.
21. Robertson D, Biaggioni I. Adrenoceptor Antagonist Drugs. U: Katzung BG, ur. Basic & Clinical Pharmacology. 14. izd. New York: Mcgraw-Hill Education; 2018. Str. 156-72.
22. Morris J, Awosika AO, Dunham A. Metoprolol. U: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [pristupljeno 19. 6. 2024.]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532923/>

10. ŽIVOTOPIS

Josip Kujundžić je rođen 31. siječnja 1997. godine u Zagrebu. Pohađao je Osnovnu školu Silvija Strahimira Kranjčevića do 2012. godine. Iste godine upisuje XVI. gimnaziju u Zagrebu. 2017. godine upisuje studij na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu.