

Utjecaj genskog polimorfizma CYP2C19 na terapijski odgovor klopidogrela te inhibitora protonske pumpe

Košić, Alojzije

Master's thesis / Diplomski rad

2023

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Rijeka, Faculty of Medicine / Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:533805>

Rights / Prava: [Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International/Imenovanje-Nekomercijalno-Bez prerada 4.0 međunarodna](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-12-27**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository](#)



SVEUČILIŠTE U RIJECI

MEDICINSKI FAKULTET

SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PRIJEDIPLOMSKI I DIPLOMSKI

STUDIJ MEDICINA

Alojzije Košić

UTJECAJ GENSKOG POLIMORFIZMA CYP2C19 NA TERAPIJSKI ODGOVOR

KLOPIDOGRELA TE INHIBITORA PROTONSKE PUMPE

Diplomski rad

Rijeka, 2023.

SVEUČILIŠTE U RIJECI

MEDICINSKI FAKULTET

SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PRIJEDIPLOMSKI I DIPLOMSKI

STUDIJ MEDICINA

Alojzije Košić

UTJECAJ GENSKOG POLIMORFIZMA CYP2C19 NA TERAPIJSKI ODGOVOR

KLOPIDOGRELA TE INHIBITORA PROTONSKE PUMPE

Diplomski rad

Rijeka, 2023.

Mentor rada: prof. dr. sc. Sandra Milić, dr. med.

Diplomski rad ocijenjen je dana _____ na Katedri za internu medicinu Medicinskog fakulteta

Sveučilišta u Rijeci, pred povjerenstvom u sastavu:

1. izv. prof. dr. sc. Goran Poropat, dr. med. (predsjednik povjerenstva)

2. doc. dr. sc. Vanja Licul, dr. med.

3. doc. dr. sc. Neven Franjić, dr. med.

Rad sadrži 40 stranica, 3 slike, 5 tablica, 42 literaturna navoda

ZAHVALA

Veliko hvala svima koji su na bilo koji način doprinijeli formiranju mene kao osobe, posebno mojoj obitelji - mami Meri i tati Edi, sestrama Kristini i Esteri te braći Davidu i Albertu, kao i bakama Nedi i Tereziji. Hvala i učiteljima te profesorima koji su pobudili moje zanimanje za prirodoslovljem te medicinom – profesoricama Đurđici Teodorović te Tanji Šalamon. Hvala mojim prijateljima na svakoj lijepoj uspomeni i trenutku tijekom studentskih dana.

Posebno hvala obitelji Kundić na pomoći prilikom studiranja.

Naposlijetku, zahvaljujem se mentorici prof. dr. sc. Sandri Milić na savjetima i pomoći u savladavanju posljednje stepenice fakultetskog obrazovanja.

SADRŽAJ RADA:

1. UVOD	1
2. SVRHA RADA.....	2
3. FARMAKOGENOMIKA.....	3
3.1. Metabolički fenotipovi	4
3.2. Fenotipovi s obzirom na transportere te receptore	5
3.3. Edukacija medicinskog osoblja	5
4. PREGLED IZABRANIH LIJEKOVA	8
4.1. Klopido­grel.....	8
4.1.1. Farmakokinetika	9
4.1.2. Farmakodinamika	9
4.1.3. Indikacije	9
4.1.4. Nuspojave.....	10
4.1.5. Rezistencija.....	10
4.2. Inhibitori protonske pumpe.....	12
4.2.1. Farmakokinetika	13
4.2.2. Farmakodinamika	15
4.2.3. Indikacije	15
4.2.4. Nuspojave	17
5. UTJECAJ POLIMORFIZMA CYP2C19 NA TERAPIJSKI ODGOVOR	19
5.1. Klopido­grel.....	20
5.1.1. Fenotipovi.....	21
5.1.2. Smjernice.....	21
5.2. Inhibitori protonske pumpe.....	24
5.2.1. Fenotipovi.....	25
5.2.2. Smjernice.....	26
6. RASPRAVA	28
7. ZAKLJUČAK	31
8. SAŽETAK	32
9. SUMMARY	33
10. LITERATURA	34
11. ŽIVOTOPIS.....	40

POPIS SKRAĆENICA I AKRONIMA

CYP – citokrom

engl. – engleski

HALMED – Agencija za lijekove i medicinske proizvode

SNP – polimorfizam jednog nukleotida

DNA – deoksiribonukleinska kiselina

CIPC - Klinički konzorcij za implementaciju farmakogenetike (engl. *Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium*)

PharmGKB – Pharmacogenomics Knowledge Base

EMA – Europska agencija za lijekove (engl. *European Medicines Agency*)

FDA – Agencija za hranu i lijekove Sjedinjenih Američkih Država (engl. *US Food and Drug Administration*)

ADP – adenzin difosfat

GERB – gastroezofagealna refluksna bolest

NSAID – nesteroidni protuupalni lijekovi

PCI – perkutana koronarna intervencija

1. UVOD

U svrhu što boljeg ishoda po pacijenta te što veću korist po društvo u cjelini, medicina današnjice pokušava u što većoj mjeri implementirati glavni postulat personalizirane, odnosno, precizne medicine koji glasi „prava terapija pravom pacijentu u pravo vrijeme na pravi način“ (1). Kako bi se terapija što više individualizirala, pacijentu se pristupa s više gledišta – prati se dostupnost zdravstvenoj skrbi, izloženost različitim okolišnim čimbenicima, ponašanje te osobnost pacijenta, a koristi se i čitav spektar dijagnostičkih metoda, od tkivnih biomarkera, radioloških te slikovnih metoda do onih najspecifičnijih - molekularnih koji uključuju analizu genetskog te epigenetskog potencijala pojedinca. S pojeftinjenjem te poboljšanjem metoda sekvenciranja humanog genoma taj je dijagnostički postupak sve dostupniji pacijentima, a važnost ima u ranoj dijagnostici te pri odabiru optimalnog liječenja, kao i u praćenju pacijenta na primijenjenu terapiju. Optimizacijom liječenja s obzirom na genetičku predispoziciju te mogućnost metaboliziranja određenog lijeka bavi se farmakogenetika. Za razliku od farmakogenetike, farmakogenomika se bavi čitavim genomom te međudjelovanjem više gena.

2. SVRHA RADA

Svrha ovog diplomskog rada je pomoću relevantne literature prikazati najnovije spoznaje u farmakogenomici odabranih lijekova te objasniti važnost njihove primjene u liječničkoj praksi, kao i utvrditi stupanj implementacije informacija o farmakogenomici lijeka u lijekovima registriranim od strane Agencije za lijekove i medicinske proizvode – HALMED. Također, u svrhu što boljeg odgovora na propisanu terapiju ističe se važnost racionalne provedbe farmakogenomskog testiranja pacijenata.

3. FARMAKOGENOMIKA

Farmakogenomika je znanstvena disciplina koja se bavi proučavanjem genskih varijanti te njihovih utjecaja na terapiju, uključujući farmakokinetiku i farmakodinamiku lijeka (2). Ona objedinjuje znanje dvaju područja – farmakologije te genomike.

Naime, postoje određene genske razlike između osoba u transportnom te metaboličkom kapacitetu, a prema tome i kinetici lijekova te drugih ksenobiotika. Najčešće se radi o polimorfizmu jednog nukleotida (engl. SNP – *single nucleotide polymorphism*) (3). SNP je oblik polimorfizma prilikom kojeg je jedan od četiriju nukleotida (adenin (A), timin (T), citozin (C), gvanin (G)) zamijenjen drugim u područjima kodirajuće te nekodirajuće molekule DNA u barem 1 % stanovništva (2). Važno je napomenuti da se radi o varijantama, a ne mutacijama. O mutacijama govorimo ukoliko do navedenih promjena dolazi kod manje od 1% stanovništva (4). U kodirajućim regijama razlikujemo sinonimne te nesinonimne SNP. Sinonimni ili tihi SNP ne dovode do promjene vrste aminokiseline u polipeptidnom lancu, dok kod nesinonimnih SNP dolazi do sinteze promijenjenih lanaca, a posljedično i do posljedica na molekularnoj, staničnoj te fiziološkoj razini (5). Nesinonimne SNP možemo podijeliti na besmislene (engl. *nonsense*) te pogrešno smislene varijante (engl. *missense*). Kod besmislenih varijanti dolazi do prijevremenog stvaranja stop kodona, odnosno, stvaranja nefunkcionalnog te kraćeg proteina, dok kod pogrešno smislenih dolazi do ugradnje pogrešne aminokiseline u proteinski produkt (2).

Geni važni za djelovanje lijeka uključuju proteine u sklopu receptora, enzima te proteine uključene u transport lijeka. I u njima može doći do promjene slijeda nukleotida, što rezultira promjenom učinkovitosti lijeka, odnosno, može dovesti do povećanja, smanjenja ili pak učinkovitost lijeka ne treba biti promijenjena (2).

3.1. Metabolički fenotipovi

S obzirom na sposobnost metaboliziranja nekog lijeka, pacijente možemo svrstati u nekoliko skupina:

- vrlo brz metabolizator – engl. *ultrarapid metabolizer*,
- brz metabolizator - engl. *rapid metabolizer*,
- normalni metabolizator - engl. *normal metabolizer*,
- srednji metabolizator - engl. *intermediate metabolizer*,
- slabi metabolizator - engl. *poor metabolizer* (6).

Kod normalnih metabolizatora procesi biotransformacije provode se normalnom brzinom.

Zbog smanjenja ili nepostojanja enzima koji sudjeluju u biotransformaciji lijeka kod slabih i srednjih metabolizatora dolazi do nagomilavanja lijeka. Ukoliko se radi o aktivnom lijeku, on pokazuje toksični učinak po pacijenta, a ako se radi o predlijeku koji se aktivira citokromom P450 njegova će učinkovitost biti smanjena. Genotip slabog metabolizatora karakterizira promjena SNP i/ili delecija oba alela vezanih uz fenotipsku ekspresiju (7).

Vrlo brzog te brzog metabolizatora zbog amplifikacije, odnosno, umnažanja gena karakterizira povećana razgradnja lijeka te njegova neučinkovitost ukoliko se radi o aktivnom lijeku, a u slučajevima s predlijekom koji se aktivira nekim od citokroma dolazi do povećanja njegove učinkovitosti te pojave nuspojava (7).

Ukoliko je jedan alel divljeg tipa, a drugi mutiran, govorimo o srednjem metabolizatoru (7).

3.2. Fenotipovi s obzirom na transportere te receptore

Zbog polimorfizma u genima koji kodiraju transportere te receptore razlikujemo tri vrste fenotipa – onaj s normalnom, smanjenom te pojačanom funkcijom. Promijene na genima za transportere dovode do usporenja ili do ubrzanja apsorpcije lijeka, dok promjene receptora do pojačanja ili smanjenja vezanja supstrata na receptor. Zbog toga ponekad nije dovoljno samo prilagoditi dozu lijeka, već je potrebno propisati drugi koji neće biti supstrat produkta polimorfnog gena (7).

3.3. Edukacija medicinskog osoblja

Brz razvitak farmakogenomike trenutno nije popraćen adekvatnom edukacijom medicinskog osoblja. Naime, većom edukacijom liječnika mogle bi se iskoristiti sve njene dobrobiti – smanjenje troškova liječenja, manja incidencija nuspojava lijekova, bolji klinički odgovor na lijek, smanjenje broja neuspješnih kliničkih ispitivanja kao i skraćenje vremena za odobrenje lijekova u kliničkoj praksi, slabiji učinak bolesti na tijelo te psihi pacijenta.

Prilikom odlučivanja o slanju pacijenta na farmakogenomsko testiranje potrebno je odgovoriti na iduća pitanja:

- koji pacijenti će imati najveće koristi od farmakogenomskog testiranja?
- koji test izabrati?
- uključuje li rezultat testiranja objašnjenje te klinički relevantne preporuke o propisivanju lijeka (8)?

U svrhu što kvalitetnije primjene znanja farmakogenomike došlo je do formiranja više međusobno povezanih baza podataka. Tako je uz osnivanje Kliničkog konzorcija za implementaciju farmakogenetike (engl. *Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium* – CIPC) došlo do stvaranja internetske baze podataka PharmGKB

(*Pharmacogenomics Knowledge Base*). Takve baze podataka sadrže informacije o propisivanju lijekova, odnosno, promjeni doze ili samog lijeka ovisno o genotipu pacijenta. Preporuke su kategorizirane ovisno o kvaliteti te količini dostupnih informacija o korelaciji gen-lijek. Osim smjernica, dostupne su informacije o lijeku – farmakodinamika te farmakokinetika, kao i preporuke o farmakogenomskom testiranju pacijenata izdanih od strane različitih stručnih društava te agencija za lijekove. Odobravanjem, evaluiranjem te praćenjem lijekova na području Europske unije, a tako i Hrvatske, bavi se Europska agencija za lijekove (engl. *European Medicines Agency – EMA*) (9). Od strane EMA-e ukupno 181 lijek u svojim uputama ili na pakiranju ima preporuke o PGx testiranju, dok pri Agenciji za hranu i lijekove Sjedinjenih Američkih Država (engl. *US Food and Drug Administration – FDA*) sveukupno 397 lijek (10). Broj lijekova s određenom vrstom informacije prikazan je u Tablici 1.

Tablica 1. Kategorizacija farmakogenomskih informacija o lijeku registriranih od strane EMA-e te FDA (10)

KATEGORIJA	AGENCIJA	
	EUROPSKA AGENCIJA ZA LIJEKOVE - EMA	AGENCIJA ZA HRANU I LIJEKOVE SJEDINJENIH AMERIČKIH DRŽAVA - FDA
POTREBNO TESTIRATI	71	121
PREPORUČENO TESTIRATI	5	6
NE ZAHTIJEVA SE TESTIRANJE	43	143
INFORMATIVNA UPUTA	62	127

EMA je registrirala 71, a FDA 121 lijek koji zahtijeva testiranje, odnosno, kod kojih informacije u lijeku navode da je prije primjene terapije potrebno izvršiti neku vrstu testiranja gena, proteina ili kromosoma. Takva testiranja mogu biti indicirana samo kod određene podskupine ljudi (10, 11).

Testiranje se preporučuje kod pet lijekova od strane EMA-e, dok FDA preporučuje testiranje kod njih šestoro. Kod njih informacije o lijeku navode da se prije primjenjivanja terapije preporučuje genetičko testiranje, ispitivanje proteina ili citogenetičko testiranje. Kao i u prvoj skupini, i ovdje se navodi da se preporuka može odnositi samo na jednu skupinu ljudi (10, 11).

Treća kategorija uključuje lijekove kod kojih se ne zahtijeva testiranje gena, proteina ili kromosoma, iako sama informacija o lijeku sadrži informacije o promjenama u učinkovitosti, doziranju ili toksičnosti zbog postojanja određenih varijanti gena (11). EMA je registrirala 43, dok FDA 143 lijeka s takvom informacijom (10).

Zadnja četvrta skupina uključuje lijekove s informacijama o genu ili proteinu koji je uključen u metabolizam lijeka, no bez navoda koji upućuju na varijante gena, odnosno, proteina koje dovode do promijene terapijskog odgovora (11). Registrirana su 62 lijeka s takvom informacijom od strane EMA-e te 127 od FDA (10).

4. PREGLED IZABRANIH LIJEKOVA

4.1. Klopidoĝrel

Klopidoĝrel je inhibitor agregacije trombocita posredovane adenozin difosfatom – ADP-om (12). Pripada drugoj generaciji tienopiridina. U tablici 2. prikazani su zaštićeni nazivi, doze te oblici lijekova dostupni na hrvatskom tržištu.

Tablica 2. Klopidoĝrel dostupan za kliničku uporabu u Republici Hrvatskoj (prema HALMED-u)

Generičko ime lijeka	Zaštićeno ime, doza te oblik
Klopidoĝrel	<i>Angiclod 75mg, filmom obložene tablete</i>
	<i>Clopidogrel Krka 75 mg, filmom obložene tablete</i>
	<i>Clopidogrel TAD 75 mg, filmom obložene tablete</i>
	<i>Clopidogrel Taw Pharma 75 mg, filmom obložene tablete</i>
	<i>Clopidogrel Zentiva 300 mg/75 mg, filmom obložene tablete</i>
	<i>Gardin 75 mg, filmom obložene tablete</i>
	<i>Grepid 75 mg, filmom obložene tablete</i>
	<i>Iscover 300 mg/75 mg, filmom obložene tablete</i>
	<i>Klopidex 75 mg, filmom obložene tablete</i>
	<i>Klopidogrel HCS 75 mg, filmom obložene tablete</i>
	<i>Klopidogrel PharmaS 75 mg, filmom obložene tablete</i>
	<i>Klopidogrel Teva 75 mg, filmom obložene tablete</i>
	<i>Klopidogrel ratiopharm 75 mg, filmom obložene tablete</i>
	<i>Kogrel 75 mg, filmom obložene tablete</i>
	<i>Pigrel 75 mg, filmom obložene tablete</i>
	<i>Plavix 300 mg/75 mg, filmom obložene tablete</i>
<i>Zyllt 75 mg, filmom obložene tablete</i>	

4.1.1. Farmakokinetika

Klopidogrel je inaktivni prolijek koji se aktivira u jetri putem sustava citokroma P450 u aktivni metabolit (13). Tek se oko polovice oralno primijenjene doze lijeka apsorbira u gastrointestinalnom traktu od čega se 15 % metabolizira i prelazi u aktivnu formu u jetri. Apsorpcija se vrši putem transportera P-glikoproteina te se ulaskom u krvotok veže za proteine plazme (13, 14). Bioraspoloživost lijeka nije ovisna o hrani (14). U metabolizam klopidogrela uključeni su idući citokromi P450: CYP1A2, CYP2C9, CYP3A4, CYP3A5 te CYP2C19, a lijek pokazuje različit učinak ovisno o polimorfizmu gena za CYP2C19 (15). 50 % lijeka eliminira se putem urina, dok 46 % stolicom. Učinak klopidogrela ovisi o visini doze pa je tako unutar pet sati od doze od 300 mg agregacijska trombocitna aktivnost smanjena za 80 %. Nakon udarne doze prelazi se na dozu održavanja od 75 mg kojom se postiže maksimalna inhibicija trombocita koja traje od 7 do 10 dana (13).

4.1.2. Farmakodinamika

Klopidogrel svoje antiagregacijsko djelovanje postiže kovalentnim vezanjem na P2Y₁₂ receptor na membrani trombocita (12). Posljedično dolazi do nemogućnosti vezanja ADP-a za receptor te ADP-om posredovanog aktiviranja kompleksa GPIIb/IIIb što dovodi do nemogućnosti agregacije trombocita. S obzirom da se radi o ireverzibilnom vezanju lijeka za receptor, izloženi trombociti ne vraćaju sposobnost agregacije. Normalizacija krvnih nalaza ovisna je o brzini stvaranja novih trombocita (12).

4.1.3. Indikacije

U pacijenata sa kardiovaskularnom bolešću agregacija trombocita potaknuta je ozljedom ili disfunkcionalnošću endotela krvnih žila što posljedično dovodi do formiranja tromba te tromboembolijskih događaja (13). Klopidogrel se koristi u sekundarnoj prevenciji ishemijskih događaja – kod odraslih bolesnika nakon akutnog infarkta miokarda, ishemijskog

moždanog udara ili u pacijenata koji imaju utvrđenu bolest perifernih arterija. Također, indiciran je i kod odraslih s akutnim koronarnim sindromom, ali u kombinaciji s acetilsalicilnom kiselinom. Koristi se uz acetilsalicilnu kiselinu i kod pacijenata sa fibrilacijom atrijske atrijske fibrilacije u svrhu prevencije aterotrombotičkih te tromboembolijskih događaja (16). Iako su u međuvremenu razvijeni potentniji peroralni inhibitori P2Y₁₂ receptora, prasugrel te tikagrelor, klopidoogrel se i dalje propisuje u onih sa stabilnom koronarnom bolešću, bolesnika na trajnoj antikoagulantnoj terapiji ili u slučajevima kad je primjena novih P2Y₁₂ inhibitora kontraindicirana (14).

4.1.4. Nuspojave

Za razliku od tienopiridina prve generacije, klopidoogrel je učinkovitiji te ima manje nuspojave (14). Najčešće nuspojave vezane su uz krvarenja – hematome, epistaksu te gastrointestinalna krvarenja. Manje česte uključuju trombocitopeniju, leukopeniju, eozinofiliju, intrakranijalno krvarenje, hematuriju, parestezije, glavobolje, intraokularno krvarenje, peptički ulkus, mučninu, konstipaciju, flatulencije, osip, svrbež te purpuru. Rijetko su zabilježene neutropenija, retroperitonealno krvarenje te vrtoglavice. Zabilježena je i trombotična trombocitopenična purpura, aplastična anemija, pancitopenija, stečena hemofilija A, alergijska vazospastična angina, poremećaji okusa, vaskulitisi, hemartroza te krvarenja u dišnom sustavu (16).

4.1.5. Rezistencija

Terapijski odgovor na klopidoogrel ovisi o komorbiditetima, staničnim, genetičkim te ostalim čimbenicima. Akutni koronarni sindrom, šećerna bolest, pretilost te hiperkolesterolemija najčešće su bolesti koje mogu doprinijeti neadekvatnom odgovoru na klopidoogrel. Od staničnih čimbenika značajniji su povećana sinteza trombocita, pojačana ekspozicija ADP-a te aktivacija putem P2Y₁₂ neovisnog puta, dok genetički čimbenici

uključuju polimorfizme gena za CYP2C19, membranske receptore trombocita te gena za P-glikoprotein transporter. Ostali čimbenici su nesuradljivost, neadekvatna doza, interakcije lijekova te starija životna dob pacijenata (14).

Rezistencijom smatramo promjenu u maksimalnoj agregaciji trombocita za ≤ 10 od bazične vrijednosti, koristeći ADP kao agonist u svjetlosnoj agregometriji. Ovisno o razlici u funkciji trombocita preterapijski i terapijski razlikujemo osjetljive ($>20\%$), slabije osjetljive ($10-20\%$) te pacijente neosjetljive, odnosno, rezistentne na terapiju klopidogrelom (≤ 10) (17).

Incidencija rezistencije na klopidogrel varira ovisno o izvoru između pet te 75% zbog razlika u metodama kojima je mjeren odgovor na terapiju (18).

4.2. Inhibitori protonске pumpe

Skupinu lijekova inhibitora protonске pumpe čini šest lijekova – *omeprazol*, *esomeprazol*, *lanzoprazol*, *dekslanzoprazol*, *rabeprazol* te *pantoprazol* (18). U Republici Hrvatskoj su za kliničku uporabu dostupni svi osim dekslanzoprazola (19). U tablici 3. prikazani su zaštićeni nazivi, dostupne doze te oblici lijekova dostupni na hrvatskom tržištu.

Tablica 3. Inhibitori protonске pumpe dostupni za kliničku uporabu u Republici Hrvatskoj
(prema HALMED-u)

Generičko ime lijeka	Zaštićeno ime lijeka, doza i oblik
Omeprazol	<i>Ortalox 20 mg, želučanootporne kapsule</i>
	<i>Utop 10 mg/20 mg/40 mg, želučanootporne tvrde kapsule</i>
	<i>Target Plus 20 mg, želučanootporne tvrde kapsule</i>
Esomeprazol	<i>Emanera 20 mg/40 mg, želučanootporne kapsule</i>
	<i>Nexium 20 mg/40 mg, želučanootporne tablete</i>
	<i>Nexium Control 20 mg, želučanootporne tvrde kapsule</i>
	<i>Nexium i.v. 40 mg prašak za otopinu za infuziju/injekciju</i>
Lanzoprazol	<i>Lanzul 30 mg, tvrde kapsule</i>
	<i>Lanzul S 15 mg, želučanootporne kapsule</i>
	<i>Larona 15 mg/30 mg, želučanootporne kapsule</i>
Rabeprazol	<i>Ares 10 mg/20 mg, želučanootporne tablete</i>
	<i>Zulbex 10 mg/20 mg, želučanootporne tablete</i>
Pantoprazol	<i>Acipan 20 mg/40 mg, želučanootporne tablete</i>
	<i>Acipan S 20 mg, želučanootporne tablete</i>
	<i>Apazol A 20 mg/40 mg, želučanootporne tablete</i>
	<i>Controloc 20 mg/40 mg, želučanootporne tablete</i>
	<i>Controloc Control 20 mg, želučanootporne tablete</i>

	<i>Nolpaza 20 mg/40 mg, želučanootporne tablete</i>
	<i>Nolpaza 40 mg, prašak za otopinu za injekciju</i>
	<i>Nolpaza control 20 mg, želučanootporne tablete</i>
	<i>Pantoprazol Alkaloid 20 mg/40 mg, želučanootporne tablete</i>
	<i>Pantoprazol AptaPharma 40 mg, prašak za otopinu za injekciju/infuziju</i>
	<i>Pantoprazol PharmaS 20 mg/40 mg, želučanootporne tablete</i>
	<i>Pantoprazol Sandoz 40 mg, prašak za otopinu za injekciju</i>
	<i>Pantozol Control 20 mg, želučanootporne tablete</i>
	<i>SOMAC Control 20 mg, želučanootporne tablete</i>
	<i>Zipantola 20 mg/40 mg, želučanootporne tablete</i>
	<i>Zipantola Protect 20 mg, želučanootporne tablete</i>
	<i>Zoltex 20 mg/40 mg, želučanootporne tablete</i>
	<i>Zoltex 40 mg, prašak za otopinu za injekciju</i>
	<i>Zoprax 20 mg/40 mg, želučanootporne tablete</i>

4.2.1. Farmakokinetika

Svi navedeni inhibitori protonske pumpe dostupni su isključivo u obliku neaktivnih prolijekova. Kako bi se spriječila brza razgradnja lijeka u želucu te njegova aktivacija prije ulaska u sistemsku cirkulaciju, oralne se formulacije sastoje od inaktivnog prolijeka koji je acidorezistentan. Ulaskom u alkalnu okolinu tankog crijeva, isti se aspsorbira te prelazi u aktivan oblik vezan za ATP-azu (19). Bioraspoloživost inhibitora protonske pumpe pada do čak 50 % ovisno o konzumaciji hrane pa se zato konzumiraju natašte 1 sat prije doručka kako bi došlo do podudaranja vremena postizanja vršne koncentracije lijeka u serumu te maksimalne aktivnosti protonske pumpe. Vrijeme polueliminacije svih inhibitora protonske pumpe je oko 1 i pol sat, no njihovo djelovanje zbog ireverzibilne inaktivacije protonske pumpe traje do čak

24 sata. Za potpuno poništavanje učinka lijeka, kao i maksimalnu učinkovitost, potrebno je tri do četiri dana (18). U tablici 4. prikazana je bioraspoloživost, vrijeme polueliminacije te vrijeme potrebno za postizanje maksimalne doze lijeka u serumu različitih inhibitora protonske pumpe.

Tablica 4. Farmakološke karakteristike različitih inhibitora protonske pumpe (18)

Lijek	bioraspoloživost	t_{1/2} (h)	T_{max} (h)
Omeprazol	40-65	0,5-1,0	1-3
Esomeprazol	> 80	1,5	1,6
Lanzoprazol	> 80	1,0 - 2,0	1,7
Pantoprazol	77	1,0 – 1,9	2,5-4,0
Rabeprazol	52	1,0 – 2,0	3,1

Inhibitori protonske pumpe podliježu prvom prolasku kroz jetru te njezinom metabolizmu, dok je eliminacija putem bubrega oskudna. Nije potrebna prilagodba doze kod pacijenata sa smanjenim klirensom kreatinina ili kod onih s blagom do umjerenom jetrenom bolešću. Dozu lijeka potrebno je prilagoditi samo kod pacijenata sa teškim jetrenim oštećenjem (18). Najvažniji citokromi P450 u metabolizmu inhibitora protonske pumpe su CYP2C19 te CYP3A4 (20). Metabolizam prve generacije inhibitora protonske pumpe – pantoprazola, omeprazola te lanzoprazola ovisniji je o CYP2C19, u odnosu na one druge generacije (21).

Kao što je prikazano u tablici 3. jedino esomeprazol te pantoprazol uz formulacije namijenjene uzimanju *per os* imaju i formulacije namijenjene intravenskoj primjeni. Intravenske je pripravke potrebno davati u ponavljajućim bolusima ili u kontinuiranoj infuziji pošto dani lijek djeluje inhibicijski samo na one pumpe kod kojih trenutno dolazi do sekrecije.

Kako je vrijeme polueliminacije kod većine inhibitora protonske pumpe otprilike jedan i pol sat, vrlo brzo dolazi do ponovne sekrecije kod pumpi koje prilikom davanja lijeka nisu bile aktivne pa se davanjem terapije u obliku kontinuirane infuzije ili ponavljajućih bolusa postiže dulja inhibicija lučenja kiseline u želucu (18).

Kod pacijenata s disfagijom te kod djece moguća je primjena lanzoprazola, omeprazola te esomeprazola. Naime, navedeni lijekovi dostupni su i u obliku kapsula čijim se otvaranjem oslobađaju mikrogranule koje se zatim mogu miješati s mekom hranom ili sokovima od jabuke ili naranče (18).

4.2.2. Farmakodinamika

Inhibitori protonske pumpe djeluju na zadnji korak sekrecije kiseline u želucu – na protonsku pumpu, odnosno, enzim H^+/K^+ -ATP-azu parijetalnih stanica želučane sluznice (18). Isti nalazimo na apikalnoj strani membrane stanica gdje luči vodikove ione (H^+) u zamjenu za ione kalija (K^+), koji u lumenu želuca zajedno sa anionima klora (Cl^-) čine klorovodičnu kiselinu (HCl). Kovalentnim vezanjem benzimidazolskog prstena na enzim dolazi do njegove supresije te posljedičnog smanjenja lučenja klorovodične kiseline u lumenu želuca (19).

4.2.3. Indikacije

Korištenje inhibitora protonske pumpe indicirano je kod:

- gastroezofagealne refluksne bolesti (GERB),
- peptičkog ulkusa,
- stress ulkusa,
- hipersekretornih stanja (Zollinger-Ellison sindrom) (22).

U liječenju pacijenata s GERB-om, u njih 85-90 % dostatno je uzimati jednostruku dozu, dok se kod njih 15 % preporučuje uzimati terapiju dva puta dnevno. Inhibitori protonske

pumpe uz to što djeluju na smanjenje simptoma, djeluju i na komplikacije refluksne bolesti (npr. peptičke strikture te Barrettov jednjak), kao i na ekstraintestinalne simptome (npr. laringitis, kronični kašalj, bol u prsima nekardiogenog porijekla). Po prestanku terapije, u 80 % bolesnika dolazi do povrata bolesti (18).

Inhibitori protonske pumpe pokazuju brže djelovanje te doprinose bržem cijeljenju peptičkih ulkusa u odnosu na inhibitore H₂ receptora. Čak 90 % duodenalnih ulkusa cijeli u mjesec dana, dok gastrični ulkusi cijele unutar 6 do 8 tjedana. Cilj terapije u ovom slučaju ovisi o vrsti nokse koja je dovela do pojave ulkusa. Kod nastalih zbog infekcije bakterijom *Helicobacter pylori* inhibitori se protonske pumpe koriste u svrhu cijeljenja ulkusa te eradikacije uzročnika u kombinaciji s antibioticima. Kod ulkusa nastalih zbog nesteroidnih protuupalnih lijekova (NSAID) preporučuje se, ukoliko je moguće, prekid terapije NSAID-ovima te uvođenje inhibitora protonske pumpe. Naime, NSAID-ovi doprinose sporijem cijeljenju ulkusa. Osim cijeljenju, inhibitori protonske pumpe doprinose i smanjenoj incidenciji komplikacija ulkusa kao što su krvarenje te perforacija. Kod pacijenata s visokim rizikom od krvarenja povišenje intragastričnog pH iznad šest dokazano poboljšava koagulaciju te agregaciju trombocita. U slučaju krvarenja preporučuje se započeti s visokim dozama esomeprazola ili pantoprazola u dozi od 80 mg te nastaviti s kontinuiranom infuzijom u dozi od 8 mg/h (18).

Čimbenici rizika za razvitak stres ulkusa kod kritično bolesnih pacijenata uključuju hemoragijsku dijatezu, primjenu mehaničke ventilacije dulje od 48 sati posebice kod pacijenata koji se ne hrane enteralnim putem, kroničnu jetrenu bolest, prethodne peptičke ulkuse ili gastrointestinalna krvarenja, ozljedu mozga ili kralježnične moždine, kombinaciju minimalno dva od idućih minor kriterija – sepsu, liječenje u jedinicama intenzivnog liječenja dulje od 6 dana te terapiju glukokortikoidima (više od 250 mg hidrokortizona ili ekvivalentna doza drugog lijeka) (23). U svrhu prevencije preporučuje se primjena inhibitora protonske pumpe

enteralno putem nazogastrične sonde ili intravenski. Lijek izbora kod pacijenata s nazogastričnom sondom je omeprazol zbog niske cijene te djelotvornosti koja je usporediva sa onom drugih inhibitora protonske pumpe te antagonista H₂ receptora, dok se kod pacijenata bez nazogastrične sonde preporučuje primjena antagonista H₂ receptora (18).

Inhibitori protonske pumpe indicirani su i kod hipersekretornih stanja kao što je Zollinger-Ellison sindrom. Iako je resekcija tumora glavna metoda liječenja, kod pacijenata sa inoperabilnim ili metastatskim tumorima preporučuje se vagotomija te supresija lučenja kiseline visokim dozama antagonista H₂ receptora. To najčešće dovodi do suboptimalnih rezultata pa se terapiji pridodaju i inhibitori protonske pumpe, najčešće omeprazol u dozi od 60 do 120 mg dnevno (18).

4.2.4. Nuspojave

Inhibitori protonske pumpe su vrlo sigurni lijekovi, a nuspojave su najčešće vezane uz njihovu dugotrajnu primjenu (19, 20). Najčešće nuspojave vezane uz kraće uzimanje su proljev, glavobolja te bolovi u abdomenu, a javljaju se u do 5 % pacijenata. Njihova je pojavnost tek neznatno viša u odnosu na placebo. Zabilježena je i viša pojavnost intersticijskog nefritisa.

Od nuspojava vezanih uz poremećaje apsorpcije te metabolizma vitamina i minerala uočeno je smanjenje koncentracije B12 vitamina nakon dugotrajne konzumacije inhibitora protonske pumpe. Također, neke studije opisuju uvećan rizik od frakture kuka. Još uvijek nije objašnjen glavni mehanizam, no smatra se da bi inhibitori protonske pumpe mogli negativno utjecati na apsorpciju kalcija ili inhibirati osteoklaste. Zato se kod osoba s višim rizikom od osteoporoze preporučuje kontrolirati gustoću kostiju denzitometrijom te osigurati suplemente kalcija (18).

S obzirom na ulogu kiseline kao barijere za bakterije, smanjenjem pH želučanog sadržaja povećava se mogućnost infekcije želuca te crijeva. Tako je vjerojatnost infekcije bakterijom *Clostridium difficile* viša za dva do tri puta kod pacijenata na terapiji, dok je incidencija infekcija *Escherichia coli*, *Salmonella spp.*, *Shigella spp.* te *Campylobacter spp.* tek neznatno viša. Isto tako, neke studije govore u prilog povećanoj incidenciji respiratornih infekcija.

U pacijenata inficiranih *Helicobacter pylori* inhibitori protonske pumpe doprinose povećanju upale u *corpusu* želuca što teoretski dovodi do atrofije te intestinalne metaplazije te konačno do adenokarcinoma želuca. U stvarnosti nije potvrđeno takvo djelovanje inhibitora protonske pumpe pa se zato ne preporuča rutinsko testiranje pacijenata na dugotrajnoj terapiji na antigen *Helicobacter pylori*. Jedina neoplazma vezana uz uzimanje inhibitora protonske pumpe su benigni polipi u fundusu želuca, koji prestankom uzimanja terapije spontano regresiraju (18-20).

5. UTJECAJ POLIMORFIZMA CYP2C19 NA TERAPIJSKI ODGOVOR

Klopidogrel se u organizam unosi u obliku inaktivnog prolijeka koji se aktivira sustavom citokroma P450 u aktivni lijek. Inhibitori se protonske pumpe također unose u organizam u obliku inaktivnog prolijeka, no za razliku od klopidogrela aktiviraju se kiselinom. Ipak, važnu ulogu u metabolizmu inhibitora protonske pumpe, odnosno, stvaranju spojeva koje je moguće eliminirati iz organizma imaju citokromi jetre. Najvažniji citokrom u metabolizmu navedenih lijekova jest CYP2C19. Gen za CYP2C19 izrazito je polimorfan te je do sada definirano više od 35 zvjezdastih (*) alela (6). U tablici 5. prikazani su primjeri fenotipova ovisno o genotipu za CYP2C19.

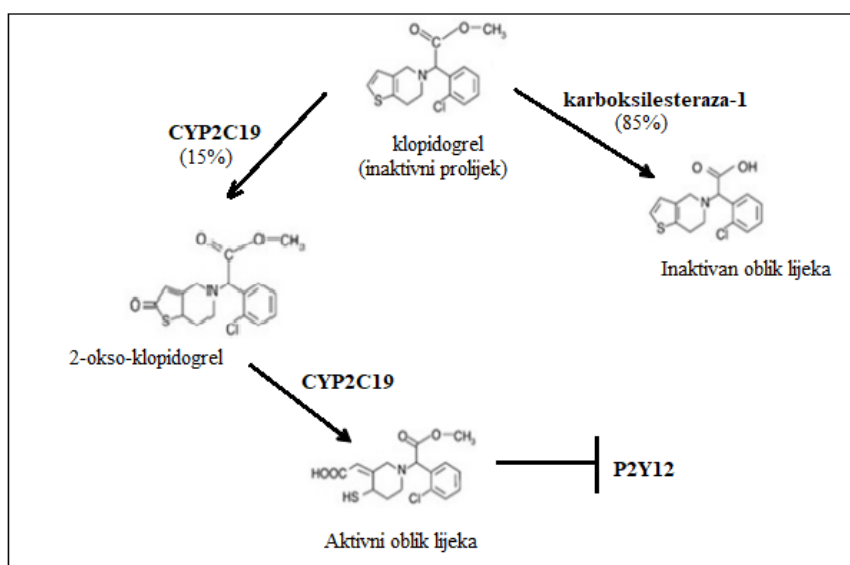
Tablica 5. Primjeri genotipova te pripadajućih fenotipova za CYP2C19 (6)

Vjerojatni fenotip	Genotip	Primjeri
CYP2C19 vrlo brzi metabolizatori	- dva alela sa povećanom funkcijom	*17/*17
CYP2C19 brzi metabolizatori	- jedan normalan te jedan alel s povišenom funkcijom	*1/*17
CYP2C19 normalni metabolizatori	- dva alela s normalnom funkcijom	*1/*1, *38/*38
CYP2C19 vjerojatno srednji metabolizator	- jedan normalan alel te jedan sa smanjenom funkcijom - jedan alel sa povišenom te jedan sa smanjenom funkcijom - dva alela sa smanjenom funkcijom	*1/*9, *9/*17, *9/*9
CYP2C19 srednji metabolizator	- jedan normalan alel i jedan bez funkcije - jedan alel sa povišenom funkcijom te jedan bez funkcije	*1/*2, *1/*3, *2/*17
CYP2C19 vjerojatno slabi metabolizator	- jedan alel sa smanjenom te jedan bez funkcije	*2/*9, *3/*9
CYP2C19 slabi metabolizator	- dva alela bez funkcije	*2/*2, *2/*3, *3/*3

Alel CYP2C19 *38 smatra se referentnim alelom za CYP2C19, dok se alelom CYP2C19 *1 označavaju svi koji nisu uključeni u rutinska farmakogenomska ispitivanja bez obzira radi li se o alelu s povišenom, normalnom ili smanjenom funkcijom (6). Određeni se aleli češće pojavljuju u određenim populacijama, primjerice, najveće razlike u pojavnosti zabilježene su kod alela CYP2C19 *2, *3 i *17 (24). Najčešći genotip je *1/*1, a detektiran je u 41,2 % svjetske populacije. U europskoj populaciji genotip *1/*1 detektiran je u 40,54 % ispitanika, dok je u 27,56 % detektiran genotip *1/*17 koji fenotipski odgovara brzom metabolizatoru. Treći najčešći genotip s 18,57 % je *1/*2, a odgovara srednjem metabolizatoru (24).

5.1. Klopido­grel

Za transformaciju prolijeka u aktivnu formu dostupno je samo 15 % klopido­grela, dok se preostalih 75 % hidrolizira enzimom karboksilesterazom-1 (6). Oksidacijom tiofenskog prstena nastaje 2-okso-klopido­grel, koji se daljnjom oksidacijom otvara te razbija u karboksilnu te tiolnu skupinu koja tvori disulfidni most s jednim ili više cisteinskih ostataka receptora P2Y₁₂ te ga tako blokira (15). Navedeni proces prikazan je na slici 1.



Slika 1. Aktivacija klopido­grela (25)

5.1.1. Fenotipovi

Kod pacijenata koji su vrlo brzi metabolizatori dolazi do bržeg stvaranja aktivnog lijeka u jetri te posljedično do smanjenja reaktivnosti trombocita. Navedeni fenotip nije vezan uz povišeni rizik za krvarenje. Kod brzih metabolizatora normalna je ili povišena aktivacija prolijeka u jetri te normalna ili smanjena reaktivnost trombocita. Nema dokaza o povišenom riziku za krvarenje. Kod normalnih metabolizatora brzina stvaranja aktivnog lijeka ne odstupa od referentnih vrijednosti. Kod vjerojatno srednjih metabolizatora te kod srednjih metabolizatora smanjena je aktivacija klopidozela te su takvi pacijenti u povećanom riziku od kardiovaskularnih i cerebrovaskularnih incidenata. Kod vjerojatno slabih te slabih metabolizatora znatno je smanjena aktivacija prolijeka u jetri te je rizik od cerebrovaskularnih te kardiovaskularnih incidenata također povećan (25).

5.1.2. Smjernice

Smjernice Konzorcija za implementaciju kliničke farmakogenetike za prilagodbu terapije klopidozrelom posljednji su puta revidirane u siječnju 2022. godine te se dijele na smjernice za kardiovaskularne te neurovaskularne indikacije. Konzorcij preporučuje genotipizaciju pacijenata prije perkutane koronarne intervencije kod odraslih pacijenata sa akutnim koronarnim sindromom. Za ostale indikacije testiranje nije neophodno. Od posebnog značaja su aleli CYP2C19*2 te *3 povezani s rezistencijom. Hemoragijska dijateza ne predstavlja indikaciju za testiranje (25).

U smjernicama za kardiovaskularne indikacije pacijenti su podijeljeni u dvije skupine – prvu čine oni s akutnim koronarnim sindromom te oni na perkutanoj koronarnoj intervenciji, dok drugu pacijenti sa perifernom arterijskom bolešću, stabilnom koronarnom bolešću uključujući pacijente s recentnim akutnim infarktom miokarda neliječenim perkutanom koronarnom intervencijom. Kod pacijenata prve skupine koji su vrlo brzi ili brzi metabolizatori

preporučuje se standardna doza od 75 mg dnevno, dok kod druge skupine pacijenata za taj slučaj nema preporuka. Kod normalnih metabolizatora preporučuje se primjena standardne doze od 75 mg dnevno. Preporuka je smjernica za prvu skupinu pacijenata koji su srednji ili vjerojatno srednji metabolizatori izbjeci standardnu dozu klopidogrela ukoliko je to moguće te ga zamijeniti prasugrelom ili tikagrelorom odgovarajuće doze ukoliko primjena navedenih lijekova nije kontraindicirana, dok preporuka za drugu skupinu pacijenata nema. Kod vjerojatno slabih te slabih metabolizatora obje skupine pacijenata propisuje se prasugrel ili tikagrelor u svojoj standardnoj dozi (6).

Neurovaskularne indikacije uključuju akutni ishemijski moždani udar, tranzitornu ishemijsku ataku, sekundarnu prevenciju moždanog udara, kao i prevenciju tromboembolijskih incidenata po neurointervencijskim postupcima. Za osobe koji su vrlo brzi ili brzi metabolizatori nema preporuka. Kod normalnih metabolizatora preporučuje se standardna doza od 75 mg dnevno. Za pacijente koji su srednji ili vjerojatno srednji metabolizatori preporučuje se razmisliti o uvođenju drugog P2Y₁₂ inhibitora čiji metabolizam ne ovisi o CYP2C19 kao što su tikagrelor i tiklopidin. Kod vjerojatno slabih ili slabih metabolizatora potrebno je ukinuti terapiju klopidogrelom te uvesti drugi inhibitor P2Y₁₂ receptora ukoliko nije kontraindicirano (6).

Francuska mreža za farmakogenetiku preporučuje testiranje na CYP2C19 alele smanjene aktivnosti prije uvođenja klopidogrela u terapiju – testiranje je esencijalno za PCI te potencijalno korisno za druge indikacije. Mreža preporučuje i testiranje pacijenata s rekurentnim tromboembolijskim događajima u svrhu optimizacije liječenja (25). Prema smjernicama u slučaju barem jednog deficijentnog alela preporuča se korištenje alternativnog lijeka u čijem metabolizmu ne sudjeluje izoforma 2C19 (25).

Osim Francuske mreže za farmakogenetiku te Konzorcija za implementaciju kliničke farmakogenetike, dostupne su i smjernice Nizozemske radne skupine za farmakogenetiku. Kod

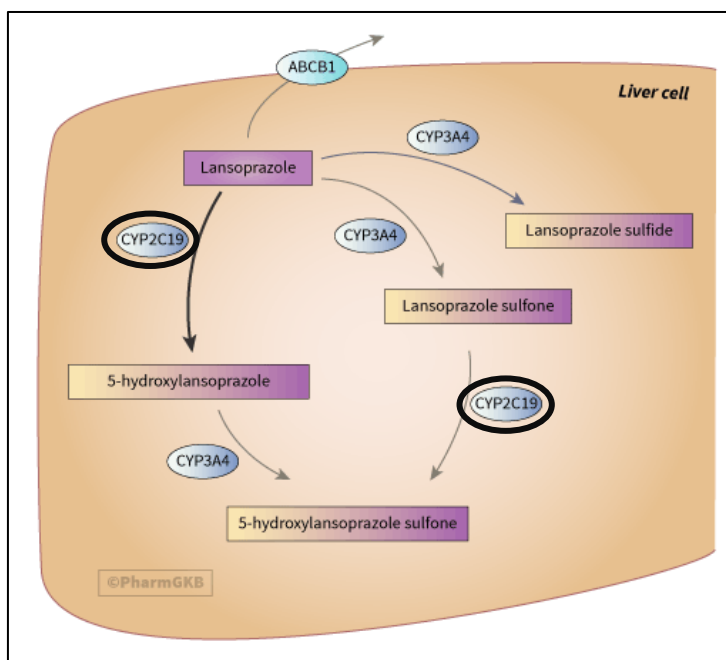
slabih metabolizatora preporučuje se terapija acetilsalicilnom kiselinom, prasugrelom ili tikagrelorom u slučaju PCI-a, moždanog udara ili tranzitorne ishemijske atake. U srednjih metabolizatora potrebno je povećati udarnu dozu na 600 mg te dozu održavanja na 150 mg dnevno, dok kod brzih metabolizatora nije potrebna optimizacija standardne doze (26).

EMA u Europskom izvješću o javnoj procjeni navodi da slabi metabolizatori tvore manje aktivnog metabolita. Usprkos tome upute o lijeku ne zahtijevaju testiranje (27).

HALMED u sažetku opisa svojstava lijeka navodi se da slabi CYP2C19 metabolizatori kod preporučenih doza klopidogrela stvaraju manju količinu aktivnih metabolita. Isto tako, navode da su dostupni testovi za određivanje genotipa bolesnika no nije spomenuto kada i koje pacijente uputiti na testiranje, niti se isto izričito preporučuje ili zahtijeva (28).

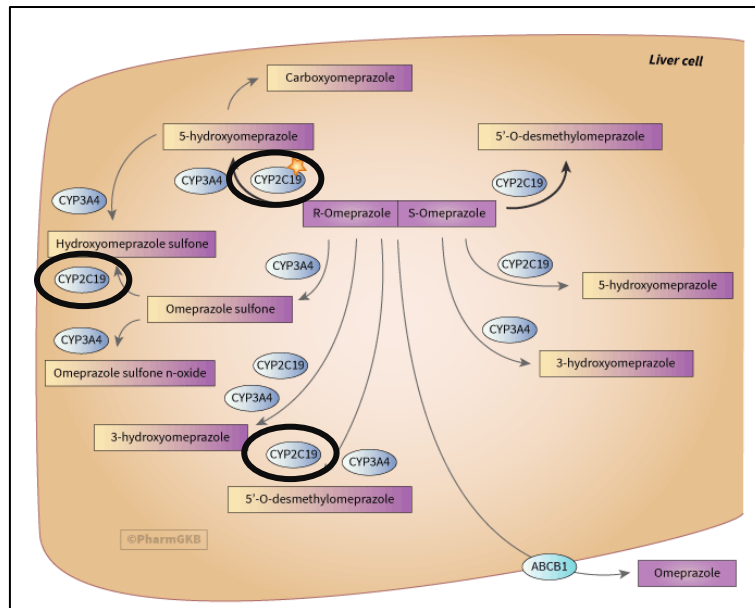
5.2. Inhibitori protonске pumpe

Lanzoprazol je racemična smijesa R-lanzoprazola te S-lanzoprazola. R-enantiomer je također poznat kao dekslanzoprazol te ima veći afinitet ka CYP3A4 kojim nastaje lanzoprazol sulfon, koji zatim prelazi u 5-hidroksilanzoprazol sulfon uz prisustvo CYP2C19. S-enantiomer prvo posredstvom CYP2C19 prelazi u 5-hidroksilanzoprazol te sekundarno pomoću CYP3A4 u 5-hidroksilanzoprazol sulfon (29). Opisani metabolički putevi prikazani su na slici 2.



Slika 2. Metabolički putevi lanzoprazola (29)

Omeprazol je smjesa R-omeprazola te S-omeprazola, poznatijeg kao i esomeprazol, zbog čega je metabolizam omeprazola stereoselektivan. Glavni metabolički put R-omeprazola je preko enzima CYP2C19 kojim nastaje 5-hidroksiomeprazol, koji pak putem enzima CYP3A4 prelazi u 5-hidroksiomeprazol sulfon. Kao i kod lanzoprazola, manji se dio omeprazola metabolizira putem CYP3A4 u omeprazol sulfon, a zatim posredstvom CYP2C19 u 5-hidroksiomeprazol sulfon. Osim 5-hidroksiomeprazol sulfona, neki od konačnih metabolita su 5-O-desmetilomeprazol, 3-hidroksiomeprazol i omeprazol sulfon (30). Opisani metabolički putevi prikazani su na slici 3.



Slika 3. Metabolički put omeprazola (30)

Metabolizam pantoprazola nije do kraja proučen. Smatra se da je glavni put demetilacija pomoću CYP2C19 kojim nastaje demetilpantoprazol. Konjugacijom sulfata nastaje pantoprazol sulfat. Kao i u prethodna dva primjera, manji dio metabolizma ovisi i o CYP3A4 kojim nastaje pantoprazol sulfon. Rezultati nekih istraživanja upućuju da putem CYP2C19 nastaje 5-hidroksipantoprazol, sukladno metabolizmu drugih inhibitora protonske pumpe (2). S obzirom na različite navode, potrebna su daljnja istraživanja metabolizma pantoprazola.

5.2.1. Fenotipovi

Različiti CYP2C19 genotipovi rezultiraju različitim koncentracijama inhibitora protonske pumpe u plazmi. Kod vrlo brzih te brzih metabolizatora smanjena je koncentracija lijeka u plazmi što posljedično dovodi do povećanog rizika od neuspjelog liječenja. Kod normalnih metabolizatora koncentracija lijeka u plazmi je uredna, no moguć je neuspjeh pri liječenju u odnosu na CYP2C19 srednje ili slabe metabolizatore. Kod vjerojatno srednjih,

srednjih, vjerojatno slabih te slabih metabolizatora koncentracija lijeka u plazmi je povišena što može povećati terapijski učinak lijeka, ali i njegovu toksičnost (21).

5.2.2. Smjernice

Nizozemska radna skupina za farmakogenetiku smatra da genotipizacija pacijenata prije uzimanja inhibitora protonske pumpe predstavlja benefit po pacijenta, no odabir pacijenata za testiranje ovisi o liječniku. Isto tako, po dolasku rezultata preporučuje se terapiju prilagoditi prema smjernicama.

Do sada su dostupne smjernice samo za prvu generaciju inhibitora protonske pumpe – lanzoprazol, omeprazol te pantoprazol. Razlog tomu je što 80 % metabolizma prve generacije ovisi o CYP2C19, dok je ovisnost druge generacije o istom višestruko manja.

Smjernice Nizozemske radne skupine za farmakogenetiku pisane su za svaki lijek prve generacije inhibitora protonske pumpe zasebno. Ne preporučuje se prilagodba doze kod slabih te srednjih metabolizatora. Kod vrlo brzih metabolizatora preporučuje se prilagodba doze ukoliko perzistiraju simptomi dispepsije nakon terapije eradikacije infekcije *Helicobacter pylori* i to povećanjem doze omeprazola za 3 puta, lanzoprazola za 4 puta ili pantoprazola za 5 puta (31-33).

Smjernice Konzorcija za implementaciju kliničke farmakogenetike iz 2020. godine odnose se na obje vrste primjene lijeka – peroralnu te intravensku. Iako je za očekivati da će normalni metabolizatori imati normalnu koncentraciju lijeka u plazmi, istraživanja na azijskoj populaciji ukazuju na, usprkos normalnoj koncentraciji lijeka, smanjen odgovor pacijenata na terapiju u odnosu na srednje te slabe metabolizatore. Dobiveni se rezultati posebice odnose na terapiju eradikacije infekcije *Helicobacter pylori* te erozivnog ezofagitisa, zbog čega bi prilikom propisivanja inhibitora protonske pumpe prve generacije za navedene indikacije trebalo razmotriti povećanje standardne doze za 50 do 100 %. Iako srednji te slabi

metabolizatori pokazuju bolju terapijsku učinkovitost, prilikom dugotrajnijeg uzimanja terapije dolazi i do većeg rizika od nuspojava u odnosu na normalne, brze te vrlo brze metabolizatore. Zato je preporuka smjernica da se liječenje srednjih te slabih metabolizatora započne uobičajenom standardnom dozom te da se po postizanju terapijskog učinka doza reducira na pola u svrhu smanjivanja nuspojava uzrokovanih prolongiranom supresijom izlučivanja klorovodične kiseline. Ova se preporuka posebice odnosi na pacijente koji koriste inhibitore protonske pumpe u periodu dužem od 12 tjedana. S obzirom na tek relativno nedavno otkriće alela CYP2C19*17 koji se povezuje sa vrlo brzim te brzim metabolizmom lijeka, kao i malom zastupljenosti istog u azijskoj populaciji na kojoj je većina studija o inhibitorima protonske pumpe pravljena, trenutno se raspoloživo s vrlo malo informacija o optimizaciji terapije. Pretpostavlja se da bi kod takvih pacijenata, zbog ubrzane eliminacije lijeka iz organizma, trebalo povisiti propisivanu dozu lijeka. Prema smjernicama kod vrlo brzih metabolizatora potrebno je povećati početnu dozu za 100 %, podijeljenu na barem dva dijela. Kod brzih metabolizatora terapija započinje standardnom dozom lijeka, osim u liječenju erozivnog ezofagitisa te infekcije *Helicobacterom pylori* kada se daje doza uvećana za 50 do 100 % podijeljena u barem dva dijela. Naime, dosadašnje studije ukazuju da je učinkovitost terapije raspoređene u minimalno dvije doze veća, iako posljedično dolazi do smanjene adherencije pacijenata prema propisanoj medikaciji (21).

EMA u Europskom izvješću o javnoj procjeni ne navodi inhibitore protonske pumpe te utjecaj promjene genoma na njihov metabolizam.

HALMED daje informativne upute o utjecaju CYP2C19 na metabolizam lijeka te navodi koncentracije lijekova ovisno o fenotipu pacijenta. Također, ne zahtijeva testiranje niti navodi mogućnost istog (34-36).

6. RASPRAVA

Personalizirana medicina temeljena je na molekularnim dijagnostičkim metodama koje pružaju mogućnost individualiziranja dijagnostike te terapije sukladno potrebama bolesnika (37). Značajno mjesto u personaliziranoj medicini pripada farmakogenetici te farmakogenomici kao kombinacijama farmakologije te genetike, odnosno, genomike. U zadnjih se nekoliko godina primjećuje smanjenje broja objavljenih radova iz tih područja, što je ponajviše rezultat nekadašnjeg nekritičkog pristupa te manjka spoznaja o farmakogenima. Danas je poznato da tek manji broj farmakogena utječe na terapijski odgovor pa se takvi detaljnije proučavaju. To dovodi i do povećanja isplativosti inače skupih istraživanja koja zahtijevaju sekvenciranje genoma velikog broja ispitanika. Naime, farmakogenomska istraživanja vrlo su skupa što rezultira vrlo visokom cijenom krajnjeg proizvoda u svrhu vraćanja uloženi sredstava. Iz perspektive farmakoeconomike, većina istraživanja provedenih od 2010. godine potvrdila su isplativost farmakogenomskih testiranja (37). Osim *cost-benefita* takvih testiranja, prilagodbom terapije postiže se bolji učinak lijeka, a samim time dolazi do poboljšanja kvalitete života pacijenta. Prema Izvješću o potrošnji lijekova u Republici Hrvatskoj u 2021. godini lijekovi koji djeluju na živčani sustav bili su prema ukupnom iznosu treći najskuplji lijekovi, dok su prema definiranoj dnevnoj dozi psiholeptici bili drugi, dok psihoanaleptici u koje pripadaju antidepresivi, dvanaesti najčešći (38). S obzirom na vrlo varijabilan terapijski odgovor pacijenata na antidepresivnu terapiju, indiciranje farmakogenomskog testiranja u slučaju kronične terapije moglo bi smanjiti ekonomski teret po zdravstvo te poboljšati ishode pacijenata (39). S obzirom na potrebu, u Hrvatskoj se većina testiranja provodi u Kliničkom bolničkom centru Zagreb te Kliničkom bolničkom centru Sestre milosrdnice. Određena testiranja dostupna su i u Kliničkoj bolnici Dubrava te na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Rijeci (37). Prilikom testiranja preporuča se usredotočiti na tek nekoliko češćih genskih varijacija – primjerice prilikom testiranja farmakogena povezanih uz

klopidogrel analiziraju se dva najučestalija alela koji dovode do smanjene aktivnosti lijeka - *2 te *3 te varijanta gena *17 koja se povezuje sa pojačanom aktivnošću enzima (40).

Usprkos sve većem napretku molekularnih metoda te znanosti, brzina implementacije farmakogenetike te farmakogenomike u kliničku praksu još uvijek nije na zadovoljavajućoj razini. Prva prepreka u boljoj implementaciji uključuje zastarjelost informatičke infrastrukture – naime, današnji informatički bolnički sustav, kao i sustavi u primarnoj zdravstvenoj zaštiti nisu prilagođeni i nemaju mogućnost skladištenja velike količine informacija analize gena s prikazom relevantnih smjernica o propisivanju terapije (41). Prilagodбом informatičkih sustava, omogućila bi se bolja primjena velike količine podataka te smjernica u liječenju što bi ohrabrilo liječnike u optimizaciji terapije. Drugi korak bi uključivao više farmakogenetskih informacija u sažetku opisa o svojstvima lijeka. Trenutno tek oko 15 % lijekova uključuje neki vid takve informacije, uglavnom rijetko s indikacijom za farmakogenomsko testiranje te uputama o optimizaciji liječenja. Jedna od prepreka jesu i nedostaci molekularnih dijagnostičkih metoda. Naime, u kliničkoj praksi, posebno u hitnim stanja, potrebno je u danom trenutku propisati terapiju. S obzirom na to da mnoge bolnice nisu opremljene tehnologijom te je za rezultate testiranja potrebno duže vrijeme, primjena trenutnih smjernica nije moguća. Pretpostavka je da bi u budućnosti preventivnim genskim testiranjima te napretkom tehnologije moglo doći će do eliminacije prepreka ove vrste. Isto tako, rezultati farmakogenomskih istraživanja različite su značajnosti zbog čega medicinsko osoblje često nije sigurno u pouzdanost njihove primjene. Posljednja prepreka ovisna je državi te njenim institucijama te društvu. Osiguravajuća društva često zahtijevaju veći broj dokaza sa višom razinom značajnosti kako bi pokrila troškove genetskog testiranja za određenu indikaciju što predstavlja još jedan razlog rijetkog upućivanja pacijenata na iste (41).

Na temelju navedenih prepreka, Dječja bolnica St. Jude 2011. je godine razvila protokol pod nazivom PG4KDS čija je glavna zadaća bila preventivno genotipizirati pacijente na

određene gene te rezultate implementirati u elektronički sustav. Izabrani geni uključivali su CYP2C19, SLCO1B1, CYP2D6 i TPMT. Lijekovi čije su se doze optimizirale su kodein, tramadol, oksikodon, amitriptilin, ondansetron, fluoksetin, paroksetin, simvastatin, klopidogrel, merkaptopurin, azatioprin te tiogvanin. Najveća različitost u zastupljenosti fenotipova detektirana je u genu za CYP2C19. S obzirom na pozitivno iskustvo na više od 1000 pacijenata, plan je Bolnice protokol razvijati dalje te uključivati veći broj lijekova te gena (42).

Iz dostupne literature vidljivo je da CYP2C19 predstavlja jedan od glavnih citokroma u farmakogenomici, posebice klopidogrela, antidepresiva te inhibitora protonske pumpe. S obzirom na razinu dokaza, preporučuje se testirati pacijente prilikom propisivanja klopidogrela dok s druge strane, smjernice proizašle iz istraživanja na inhibitorima protonske pumpe ne pokazuju toliko značajnu razinu dokaza posebno jer je manji dio njih rađen na europskoj populaciji. Zbog toga je u budućim istraživanjima potrebno detaljnije istražiti utjecaj različitih varijanti CYP2C19 na terapijski odgovor inhibitora protonske pumpe te na temelju rezultata izraditi smjernice veće značajnosti.

7. ZAKLJUČAK

Polimorfizam CYP2C19 uvelike utječe na terapijski odgovor klopidogrela te inhibitora protonske pumpe. Temeljene na najnovijim spoznajama, izrađene su smjernice za optimizaciju terapije od strane različitih stručnih društava. S obzirom na veću značajnost smjernica usmjerenih na optimizaciju terapije klopidogrela, preporučuje se farmakogenomsko testiranje pacijenata te prilagodba doze lijeka u ovisnosti o nalazu. S druge strane, smjernice za inhibitore protonske pumpe nemaju toliko visoku razinu značajnosti te su potrebna daljnja istraživanja usmjerena na različite etničke populacije s ciljem stvaranja smjernica jače razine dokaza. Također, zaključujemo da zaostaje implementacija smjernica za optimizaciju terapije u kliničkoj praksi, iako je dokazan ekonomski te dobrobit po terapijski ishod pacijenata. Zbog sve veće financijske neodrživosti zdravstvenih sustava nameće se zaključak da genotipizacija pacijenata predstavlja jednu od brojnih karika u stvaranju efikasnijih te održivijih zdravstvenih sustava u budućnosti.

8. SAŽETAK

Interindividualna razlika u odgovoru na terapiju, uz čimbenike okoliša, uvelike je ovisna o genomu svakog čovjeka. Na temelju te spoznaje te novih molekularnih dijagnostičkih metoda došlo je do razvitka nove grane znanosti – farmakogenomike. Jedan od značajnijih farmakogena jest CYP2C19 koji, među ostalim, utječe i na metabolizam klopidogrela te lijekove prve generacije inhibitora protonske pumpe – pantoprazol, lansoprazol te omeprazol. Uloga CYP2C19 u metabolizmu klopidogrela jest transformacija prolijeka u aktivnu formu. Zato pri povećanoj aktivnosti enzima dolazi do bržeg stvaranja aktivnog lijeka, dok je kod smanjene aktivnosti enzima zbog posljedično manje koncentracije aktivnog lijeka povećana vjerojatnost od tromboembolijskih događaja. S druge strane, uloga CYP2C19 u metabolizmu inhibitora protonske pumpe jest stvaranje produkata za eliminaciju iz organizma. Zato kod fenotipova sa smanjenom aktivnošću enzima dolazi do nakupljanja te toksičnog djelovanja lijeka, dok je kod povišene aktivnosti enzima, zbog povećane eliminacije te smanjene koncentracije lijeka u plazmi, smanjen terapijski odgovor. Smjernice za optimizaciju terapije klopidogrelom imaju veću razinu značajnosti te preporučuju genotipizaciju pacijenata, dok one za inhibitore protonske pumpe imaju manju značajnost te su potrebna daljnja istraživanja. Iako je značajnost određenih smjernica visoka te je dokazana ekonomska te korist po ishod pacijenta, nova saznanja iz područja farmakogenomike sporo se implementiraju u kliničku praksu. Neke od glavnih prepreka su zastarjelost informatičkih sustava, nedovoljna educiranost medicinskog osoblja, sporost molekularnih dijagnostičkih metoda te razlike u legislativi država. Usprkos tome, postoje primjeri dobre prakse s razrađenim rješenjima na navedene prepreke primjenom kojih možemo neodržive zdravstvene sustave današnjice učiniti održivim u budućnosti.

Ključne riječi: CYP2C19, klopidogrel, inhibitori protonske pumpe, farmakogenetika, farmakogenomika

9. SUMMARY

Interindividual differences in response to medication therapy is, alongside environmental factors, greatly dependent on the human genome. Based on that intellection and the discoveries of new molecular diagnostic methods, the rapid development of a new scientific branch occurred called pharmacogenomics. One of the most significant pharmacogenes is CYP2C19 which affects the metabolism of clopidogrel and the first generation of proton pump inhibitors - pantoprazole, lansoprazole and omeprazole. The role of CYP2C19 in clopidogrel metabolism is the transformation of the prodrug into its active form. Because of that, the amount of active drug is higher with increased enzyme activity. On the other hand, decreased enzyme activity increases the risk of thromboembolic incidents because of lower active drug concentrations. The role of CYP2C19 in the metabolism of proton pump inhibitors is the creation of degradation products which are ultimately eliminated from the body. That is why in individuals with lower enzyme activity, accumulation, and toxicity of the drug occur. Also, in individuals with increased enzyme activity, because of the rapid elimination and low plasma concentrations of the drug, the response to medication therapy is depleted. Clopidogrel optimization therapy guidelines have a high level of evidence and recommend genotyping of the patient, while the proton pump inhibitors guidelines have a lower level of evidence, and further research is needed. With a high level of evidence, economic benefits, and better patient outcomes, application of discoveries in pharmacogenomics into clinical practice is taking slow. Some of the main obstacles are the obsolescence of the information system, lack of information on the medical staff, duration of the molecular diagnostic methods, and different legislatures in each country. Despite that, there are good examples of good clinical practice with elaborated solutions by whose application we can turn unsustainable healthcare systems of today into prosperous healthcare systems of the future.

Keywords: CYP2C19, clopidogrel, proton pump inhibitors, pharmacogenetics, pharmacogenomics

10. LITERATURA

1. Primorac D, Boban Lj, Topić E. Personalizirana medicina: model specijalne bolnice Sv. Katarina. Zbornik sveučilišta Libertas. 2019; 4:219-30.
2. Vlašić M. Farmakogenetika inhibitora protonske pumpe. [Završni specijalistički rad]. Zagreb: Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet; 2022. [citirano 18.12.2022.] Dostupno na: <https://repositorij.pharma.unizg.hr/islandora/object/pharma%3A2302/datastream/PDF/view>
3. Božina N. Farmakogenomika i farmakovigilancija. Medicus 2017; 26(1):13-22
4. Good pharmacogenomic practice - Scientific guideline [Internet]. Amsterdam: European medicines agency [ažurirano 19.3.2018. ; citirano 16.12.2022.] Dostupno na: <https://www.ema.europa.eu/en/good-pharmacogenomic-practice-scientific-guideline>
5. Hunt R, Sauna ZE, Ambudkar SV, Gottesman MM, Kimchi-Sarfaty C. Silent (synonymous) SNPs: should we care about them? Methods Mol Biol. 2009; 578:23-39.
6. Lee CR, Luzum JA, Sangkuhl K, Gammal RS, Sabatine MS, Stein CM, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline for CYP2C19 Genotype and Clopidogrel Therapy: 2022 Update. Clin Pharmacol Ther. 2022; 112(5):959-67.
7. Topić E, Primorac D. Farmakogenomika: značenje za medicinu u sljedećim desetljećima. Zbornik sveučilišta Libertas. 2019; 4:231-51
8. Wake DT, Ilbawi N, Dunnenberger HM, Hulick PJ. Pharmacogenomics: Prescribing Precisely. Med Clin North Am. 2019; 103(6):977-90.
9. Europska agencija za lijekove (EMA) [Internet]. Amsterdam: European medicines agency [citirano 18.12.2022.] Dostupno na: https://european-union.europa.eu/institutions-law-budget/institutions-and-bodies/institutions-and-bodies-profiles/ema_hr

10. Drug Label Annotations [Internet]. Stanford: PharmGKB [citirano: 18.12.2022.] Dostupno na: <https://www.pharmgkb.org/labelAnnotations>
11. Krivokapić S. Implementacija podataka o farmakogenomici u informacije o lijeku. [Završni specijalistički rad]. Zagreb; Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet; 2019. [citirano 19.12.2022.] Dostupno na: <https://repositorij.pharma.unizg.hr/islandora/object/pharma%3A1192/datastream/PDF/view>
12. Plečko A. Farmakogenetika klopidogrela. [Završni specijalistički rad]. Zagreb; Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet; 2018. [citirano 19.12.2022.] Dostupno na: <https://repositorij.pharma.unizg.hr/islandora/object/pharma:1127/datastream/PDF/view>
13. Patti G, Micieli G, Cimminiello C, Bolognese L. The Role of Clopidogrel in 2020: A Reappraisal. Cardiovasc Ther. 2020; 2020:8703627.
14. Samardžić J, Jurin H, Planinc I, Pašalić M, Ljubas Maček J, Skorić B, et al. Osobitosti otpornosti na antitrombocitne lijekove u bolesnika s akutnim koronarnim sindromom. Medix [Internet]. 2016. [citirano 13.4.2023.]; 2016;121/122:94-9 Dostupno na: <http://www.kardio.hr/wp-content/uploads/2016/12/94-99.pdf>
15. Tarle M. Polimorfizam CYP2C19 u bolesnika s kardioembolijskim događajem. [Diplomski rad]. Zagreb; Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet; 2015. [citirano 13.4.2023.] Dostupno na: <https://repositorij.mef.unizg.hr/islandora/object/mef:606/datastream/PDF/view>
16. Sažetak opisa svojstava lijeka – Klopidogrel [Internet]. Amsterdam: European medicines agency [citirano 14.4.2023.] Dostupno na: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/clopidogrel-bgr-previously-zylagren-epar-product-information_hr.pdf

17. Tantry US, Hennekens CH, Zehnder JL, Gurbel PA. Clopidogrel resistance and clopidogrel treatment failure. U: UpToDate, Leung LLK, Cutlip D ed. UpToDate [Internet]. Waltham, MA: UpToDate; 2023 [citirano 14.4.2023.] Dostupno na: https://www.uptodate.com/contents/clopidogrel-resistance-and-clopidogrel-treatment-failure?search=clopidogrel&source=search_result&selectedTitle=2~148&usage_type=default&display_rank=1#topicContent
18. Katzung BG. Temeljna i klinička farmakologija. 14. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2020.
19. Milić C. Potencijalne klinički značajne interakcije inhibitora protonske pumpe. [Završni specijalistički rad]. Zagreb; Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet; 2021. [citirano 18.4.2023.] Dostupno na: <https://repozitorij.pharma.unizg.hr/islandora/object/pharma:2324/datastream/PDF/view>
20. Wolfe MM. Proton pump inhibitors: Overview of use and adverse effects in the treatment of acid related disorders. U: UpToDate, Fieldman M ed. UpToDate [Internet]. Waltham, MA: UpToDate; 2023 [citirano 19.4.2023.] Dostupno na: https://www.uptodate.com/contents/proton-pump-inhibitors-overview-of-use-and-adverse-effects-in-the-treatment-of-acid-related-disorders?search=proton%20pump%20inhibitors%20cyp&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2#topicContent
21. Lima JJ, Thomas CD, Barbarino J, Desta Z, Van Driest SL, El Roubay N, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for CYP2C19 and Proton Pump Inhibitor Dosing. Clin Pharmacol Ther. 2021; 109(6):1417-23.
22. Schnoll-Sussman F, Niec R, Katz PO. Proton Pump Inhibitors: The Good, Bad, and Ugly. Gastrointest Endosc Clin N Am. 2020; 30(2):239-51.

23. Weinhouse GL. Stress ulcers in the intensive care unit: Diagnosis, management, and prevention. U: UpToDate, Manaker S ed. UpToDate [Internet]. Waltham, MA: UpToDate; 2023 [citirano 9.5.2023.] Dostupno na: <https://www.uptodate.com/contents/stress-ulcers-in-the-intensive-care-unit-diagnosis-management-and-prevention>
24. Ionova Y, Ashenhurst J, Zhan J, Nhan H, Kosinski C, Tamraz B, et al. CYP2C19 Allele Frequencies in Over 2.2 Million Direct-to-Consumer Genetics Research Participants and the Potential Implication for Prescriptions in a Large Health System. Clin Transl Sci. 2020; 13(6):1298-306.
25. Lamoureux F, Dufлот T; French Network of Pharmacogenetics (RNPGX). Pharmacogenetics in cardiovascular diseases: State of the art and implementation-recommendations of the French National Network of Pharmacogenetics (RNPGx). Therapie. 2017; 72(2):257-67.
26. Annotation of DPWG Guideline for clopidogrel and CYP2C19 [Internet]. Stanford: PharmGKB [citirano 10.5.2023.] Dostupno na: <https://www.pharmgkb.org/chemical/PA449053/guidelineAnnotation/PA166104956>
27. Annotation of EMA Label for clopidogrel and CYP2C19 [Internet]. Stanford: PharmGKB [citirano 10.5.2023.] Dostupno na: <https://www.pharmgkb.org/labelAnnotation/PA166104841>
28. Sažetak opisa svojstava lijeka – klopidogrel [Internet]. Zagreb: HALMED [citirano 10.5.2023.] Dostupno pod „Sažetak opisa svojstava lijeka“: <https://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Gardin-75-mg-filmom-oblozene-tablete/14379/>
29. Lansoprazole Pathway, Pharmacokinetics [Internet]. Stanford: PharmGKB [citirano 13.5.2023.] Dostupno na: <https://www.pharmgkb.org/pathway/PA166241421>

30. Omeprazole and Esomeprazole Pathway, Pharmacokinetics [Internet]. Stanford: PharmGKB [citirano 14.5.2023.] Dostupno na: <https://www.pharmgkb.org/pathway/PA152530846>
31. Annotation of DPWG Guideline for omeprazole and CYP2C19 [Internet]. Stanford: PharmGKB [citirano 16.5.2023.] Dostupno na: <https://www.pharmgkb.org/chemical/PA450704/guidelineAnnotation/PA166104957>
32. Annotation of DPWG Guideline for lansoprazole and CYP2C19 [Internet]. Stanford: PharmGKB [citirano 16.5.2023.] Dostupno na: <https://www.pharmgkb.org/chemical/PA450180/guidelineAnnotation/PA166104987>
33. Annotation of DPWG Guideline for pantoprazole and CYP2C19 [Internet]. Stanford: PharmGKB [citirano 16.5.2023.] Dostupno na: <https://www.pharmgkb.org/chemical/PA450774/guidelineAnnotation/PA166104958>
34. Sažetak opisa svojstava lijeka – lanzoprazol [Internet]. Zagreb: HALMED [citirano 20.5.2023.] Dostupno pod „Sažetak opisa svojstava lijeka“: <https://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Lanzul-30-mg-tvrde-kapsule/12583/>
35. Sažetak opisa svojstava lijeka – omeprazol [Internet]. Zagreb: HALMED [citirano 20.5.2023.] Dostupno pod „Sažetak opisa svojstava lijeka“: <https://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Ortalox-20-mg-zelucanootporne-kapsule/13746/>
36. Sažetak opisa svojstava lijeka – pantoprazol [Internet]. Zagreb: HALMED [citirano 20.5.2023.] Dostupno pod „Sažetak opisa svojstava lijeka“: <https://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Acipan-20-mg-zelucanootporne-tablete/10868/>
37. Komljenović S. Farmakogenetska načela liječenja i preporuka za njihovu primjenu u kliničkoj praksi. [Diplomski rad]. Zagreb; Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-

biokemijski fakultet; 2017. [citirano 30.5.2023.] Dostupno na:
<https://repozitorij.pharma.unizg.hr/islandora/object/pharma:575/datastream/PDF/view>

38. Izvješće o potrošnji lijekova u Republici Hrvatskoj u 2021. godini [Internet]. Zagreb: HALMED [citirano 30.5.2023.] Dostupno na: https://www.halmed.hr/Novosti-i-edukacije/Publikacije-i-izvjesca/Izvjesca-o-potrosnji-lijekova/Izvjesce-o-potrosnji-lijekova-u-Republici-Hrvatskoj-u-2021/#Tablica_2
39. Groessl EJ, Tally SR, Hillery N, Maciel A, Garces JA. Cost-Effectiveness of a Pharmacogenetic Test to Guide Treatment for Major Depressive Disorder. *J Manag Care Spec Pharm.* 2018;24(8):726-34.
40. Primorac D, Höppner Wolfgang. Farmakogenetika u kliničkoj praksi – Iskustvo s 55 lijekova korištenih u kliničkoj praksi [Internet]. Prvo izdanje. St. Catherine Specialty Hospital, Zagreb, Croatia; 2022. [citirano 30.5.2023.] Dostupno na: <https://www.svkatarina.hr/precizna-i-preventivna-medicina/preuzmite-knjigu-farmakogenetika-u-klinickoj-praksi>
41. Klein ME, Parvez MM, Shin JG. Clinical Implementation of Pharmacogenomics for Personalized Precision Medicine: Barriers and Solutions. *J Pharm Sci.* 2017;106(9):2368-79.
42. Hoffman JM, Haidar CE, Wilkinson MR, Crews KR, Baker DK, Kornegay NM, Yang W, Pui CH, Reiss UM, Gaur AH, Howard SC, Evans WE, Broeckel U, Relling MV. PG4KDS: a model for the clinical implementation of pre-emptive pharmacogenetics. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2014;166C(1):45-55

11. ŽIVOTOPIS

Alojzije Košić rođen je 23. listopada 1998. godine u Varaždinu. U razdoblju od 2005. do 2013. godine pohađa Osnovnu školu Vidovec. Potom upisuje Gimnaziju Josipa Slavenskog Čakovec – smjer opća gimnazija. U obje škole postiže odličan uspjeh te sudjeluje na više državnih natjecanja – dva puta na Državnoj smotri LiDraNo u kategoriji radijskih emisija, jednom na državnom Natjecanju iz biologije u kategoriji istraživačkih radova na kojem s radom „Međuovisnost načina skladištenja, klijavosti i prisutnosti mikotoksina zearalenona u kukuruzu (*Zea mays* L.)“ osvaja drugo, dok godinu kasnije u kategoriji znanja treće mjesto. Osim uspjeha na natjecanjima, valja istaknuti i najbolje napisan ispiti iz Biologije na državnoj maturi 2017. godine. Sudjeluje i na godišnjoj konferenciji Istraživačke stranice Petnica s radom iz područja genetike te personalizirane medicine te na više medijskih kampova na njemačkom jeziku. Nakon gimnazijskog obrazovanja upisuje Sveučilišni integrirani prijediplomski i diplomski studij Medicine na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Rijeci koji završava odličnim uspjehom. Uz studij volontira u COVID-info centru te na COVID-19 odjelima Kliničkog bolničkog centra Rijeka. Također, sudjeluje i u akcijama procjepljivanja stanovništva protiv COVID-19. Služi se engleskim, njemačkim te slovenskim jezikom te pokazuje interes za daljnjim napredovanjem, ne samo u struci, već i u drugim područjima.