



# Farmaceutski fakultet Univerzitet Crne Gore

Klinička farmacija  
Vježba VI

Jadranka Orovic  
Email: [jadranka.o94@gmail.com](mailto:jadranka.o94@gmail.com)



# Koncept individualizacije terapije



- Liječenje u prošlosti: empirijska znanja, tradicija i vjerovanja (prirodne supstance, biljni preparati, toksini)
- Inertna uloga farmaceuta (priprema i izdavanje preparata)
- Razvoj farmakologije, sinteza velikog broja lijekovitih supstanci i razvoj novih terapijskih metoda → aktivnije učešće farmaceuta u medikamentoznoj terapiji
- **Klinički farmaceut** ekspert za terapijsku primjenu lijekova

Sprovođenje racionalne farmakoterapije

Ostvarivanje naučnih dostignuća u službi industrije zdravlja



# Koncept individualizacije terapije



## Novi izazov: INDIVIDUALIZACIJA TERAPIJE

- Individualne varijacije u odgovoru na lijekove važan su klinički problem
- Javljaju se kao posljedica različitih faktora npr.: godine starosti, funkcija organa, priroda bolesti, **GENETSKI FAKTOR**
- Posljedice: potpuno odsustvo reakcije na lijek, neželjene reakcije na lijekove, interakcije među lijekovima koji se istovremeno primjenjuju



# Činjenice



- Godišnje u Ujedinjenom Kraljevstvu (UK) 20.000 ozbiljnih neželjenih dejstava
- Neželjene reakcije na lijekove su četvrti uzrok smrtnosti
- U Sjedinjenim Američkim Državama (SAD) 2.000.000 neželjenih reakcija na lijekove godišnje

Jedan lijek za sve



Pravi lijek za pravog pacijenta, u pravoj dozi, u pravo vrijeme



# Personalizovana medicina



Druga polovina XX vijeka  
otkriće DNK strukture

Teorija: razlike u  
terapijskom  
odgovoru potiču od  
razlika u genetskoj  
konstituciji

2003. godina  
sekvencionisanje  
humanog genoma

Značajan porast  
saznanja o uticaju  
genetskih  
karakteristika na  
razvoj bolesti i  
uspješnost terapije



**RAZVOJ**  
farmakogenomike i farmakogenetike  
specifičnih i osjetljivih genetskih testova

# Personalizovana medicina prednosti



Prebacivanje fokusa zdravstvene zaštite sa reakcije na prevenciju

Bezbjednija terapija, izbjegavanje neželjenih dejstava

Odabir odgovarajućeg, efikasnog lijeka za svakog pacijenta

Poboljšana komplijansa pacijenta

Vraćanje na tržište lijekova koji nijesu uspjeli u kliničkim istraživanjima ili su povučeni sa tržišta

Redukcija ukupnih troškova zdravstvene zaštite

# Farmakogenetika



- Farmakogenetika kao nauka rođena je 1950. godine, kada je prvi put primijećeno da pojava nekih neželjenih efekata lijekova može imati naslednu osnovu
- Integracija znanja iz oblasti genetike sa postojećim znanjem iz biohemije i farmakologije

**Definicija:** Farmakogenetika je nauka koja se bavi reakcijama na lijekove i načinom na koji nasledni faktor utiče na njih, razmatrajući ih u odnosu na efikasnost (terapijski učinak), ali i u odnosu na toksičnost (pojava sporednih i neželjenih efekata).

99.9% identični



Proučavanje se svodi na interindividualne genetske varijacije, sa usmjerenjem na 0.01% genoma koji individuu čine jedinstvenom



# Farmakogenomika



- Farmakogenetika kao nauka rođena je 1950. godine, kada je prvi put primijećeno da pojava nekih neželjenih efekata lijekova može imati naslednu osnovu
- Integracija znanja iz oblasti genetike sa postojećim znanjem iz farmakokinetike i farmakodinamike

**Definicija:** Farmakogenomika je nauka koja se bavi ispitivanjem varijabilnosti na nivou farmakokinetike (apsorpcije, raspodjele, metabolizma i izlučivanja), kao i farmakodinamike lijeka.

## FARMAKOGENETIKA VS FARMAKOGENOMIKA

Farmakogenetika najčešće ispituje jednu ili nekoliko genetičkih verzija, dok se farmakogenomika bavi istovremenim ispitivanjem uticaja mnogih gena na dejstvo i nuspojave specifične farmakoterapije.



# Farmakogenetika/Farmakogenomika



## **CILJEVI:**

- Individualizacija terapije
- Izbor lijeka
- Prilagođavanje doze i režima doziranja pacijentovom jedinstvenom genotipu
- Bezbjednija i efikasnija terapija

# Genetski uzroci interindividualne varijabilnosti u odgovoru na lijekove

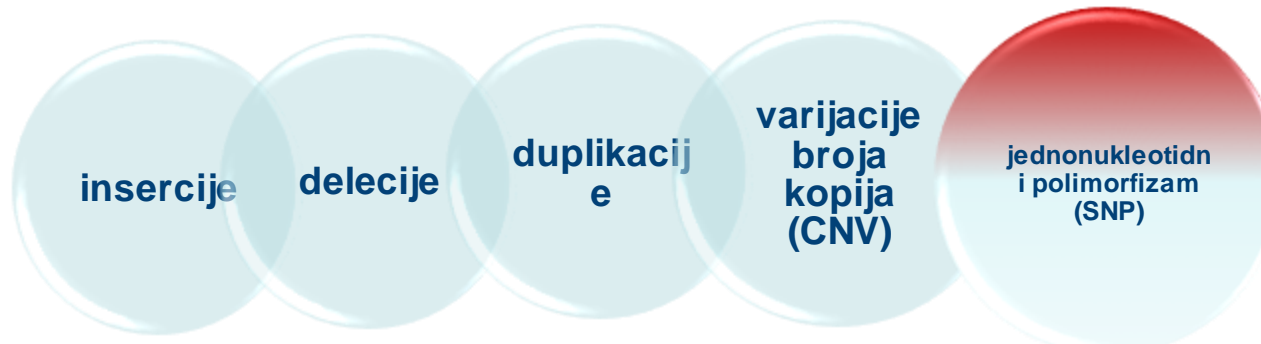


99.9% identični



**Proučavanje se svodi na interindividualne genetske varijacije, sa usmjerenjem na 0.01% genoma koji individuu čine jedinstvenom**

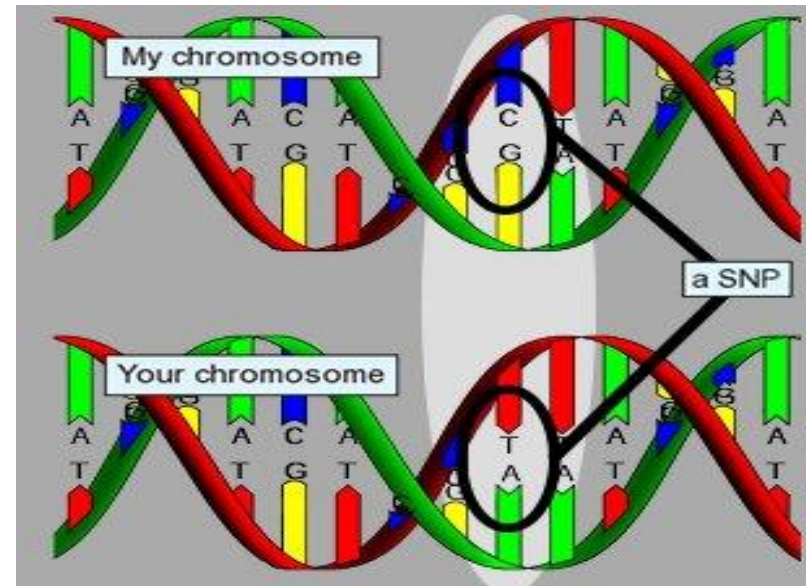
- Genetski faktori utiču na terapijski odgovor u mjeri od 25 do 90% i, za razliku od ostalih (BMI, godine starosti, ishrana...), ostaju nepromijenjeni tokom cijelog života pacijenta
- Varijacije u genima koji kodiraju procese ostvarivanja dejstva lijeka ili njegove eliminacije:



# Jednonukleotidni polimorfizam (SNP)





- Najčešći uzročnici “neočekivanih” terapijskih odgovora (90% svih genetskih varijacija)
- Supstitucija jedne od četiri baze (A,T,G,C) nekom od preostale tri
- Identifikovano 10 miliona SNPs u humanom genomu
- U kodirajućim i nekodirajućim sekvencama



# Uticaj genetskih varijacija na farmakokinetiku i farmakodinamiku lijekova



- varijacije u genima koji kodiraju metaboličke enzime i proteine-nosače lijekova utiču na procese apsorpcije, distribucije, metabolizma i eliminacije  **varijabilnost u koncentraciji lijeka na ciljnom mjestu dejstva**
- varijacije u genima koji kodiraju ciljna mjesta dejstva (jonske kanale, receptore, enzime) utiču na ostvarivanje dejstva lijeka  **varijabilnost u terapijskom efektu**
- veliki broj metaboličkih enzima se nalazi u genetički izmijenjenim formama - najveća pažnja farmakogenomičkih istraživanja

# Uticaj genetskih varijacija na farmakokinetiku i farmakodinamiku lijekova



- CYP450 enzimski sistem čini najveću grupu metaboličkih enzima i metaboliše ukupno 60% najčešće propisivanih grupa lijekova
- Varijacije u genima koji kodiraju ove enzime mogu usloviti prisustvo enzima u različitim strukturnim varijantama i/ili količinama, samim tim povećati ili smanjiti sposobnost pacijenta da metaboliše lijek

neefikasno djelovanje / predoziranje i toksičnost

- Zasnovano na nivou aktivnosti CYP enzima:



- Genetski testovi identifikuju ove varijacije - efikasna i bezbjedna terapija za svakog pacijenta

# Primjena farmakogenomičkih dostignuća u kliničkoj praksi



- Do danas, FDA je odobrila uvrštavanje genetskih informacija u posebna uputstva za 104 lijekova uz preporuke za sprovođenje genetskih testova pri njihovom propisivanju
- **Trastazumab**, jedan od najranijih primjera individualizacije terapije - 1998. godine FDA je odobrila ovaj lijek za pacijentkinje sa tumorom dojke koje na površini tumorskih ćelija imaju povećanu ekspresiju HER2
- Danas, trastazumab se nalazi u top 20 biotehnoloških lijekova!
- **Varfarin**, najčešće propisivani antikoagulans
- Konvencionalni način doziranja varfarina: demografski i klinički podaci, intenzivni monitoring (PT, INR)
- Rizik od krvarenja sa godišnjom incidencom: 0.6% fatalnih, 3% velikih i 9.6% malih krvarenja
- Istraživanja u prošloj deceniji: jedna trećina pacijenata na terapiji varfarinom ne metaboliše lijek na previđeni način
- Dva gena utiču na terapijski odgovor:
  - gen za aktivnost CYP2C9: S-varfarin u inaktivnu formu
  - VKORC1: aktivnost vitaminK-epoksid reduktaze - produkcija vitamina K



# Primjena farmakogenomičkih dostignuća u kliničkoj praksi



- 2007. godine FDA je odobrila i preporučila genetsko testiranje prilikom određivanja inicijalne doze varfarina
- 2009. godine: završena komparativna studija Medco Istraživačkog Centra klinike Mayo: „Uticaj uvođenja genetskog testiranja u terapiju varfarinom na stopu hospitalizacija u toku prvih šest mjeseci terapije”
- Rezultati: pacijenti sa individualizovanom terapijom će imati za **28% manju vjerovatnoću** da budu hospitalizovani zbog krvarenja ili tromboembolijskih poremećaja.
- **Hipertenzija** 1 milijarda pacijenata, jedna od najčešćih hroničnih bolesti današnjice
- Najveći rizik za koronarnu arterijsku bolest, AIM, CVI, CSI – **glavni problem javnog zdravlja**
- Medikamentozna terapija: ACE-inhibitori,  $\beta$ -blokatori, diuretici, blokatori angiotenzin receptora i blokatori Ca-kanala
- Samo <35% pacijenata ima regulisan krvni pritisak
- 30% pacijenata uzima jedan lijek, 40% dva a čak 30 % tri antihipertenzivna lijeka !!!

**Potencijal farmakogenomike** ✓



# Aktuelni izazovi u implementaciji pristupa individualizacije terapije



Nedostatak farmakogenomičkih istraživanja

Nedostatak novih, efikasnijih lijekova

Ograničavajući faktori ekonomske prirode

Nedostatak adekvatno edukovanog kadra

- Nedostatak edukovanih zdravstvenih profesionalaca iz ove oblasti
- Farmakogenomika od 2007 godine kao izborni predmet u programu OASF u Hrvatskoj i Sloveniji

U Zagrebu pokrenut jednogodišnji specijalistički studijski program „Farmakogenomika – novi pristup u optimizaciji terapije”

# Uloga farmaceuta



## Uloga farmaceuta u individualizaciji terapije

- Ekspert za lijek
- Edukator, klinički konsultant i aktivn učesnik u pružanju zdravstvene zaštite
- Ulogu u razvoju farmakogenomike i njene primjene u kliničkoj praksi farmaceuti ostvaruju djelovanjem u:
  - razvoju istraživačkih projekata
  - procjeni korisnosti genetskog testiranja u kliničkoj praksi
  - uvođenju pristupa individualizacije terapije u kliničku praksu



# Uloga farmaceuta



## Uloga farmaceuta u razvoju istraživačkih projekata

- Početni i najvažniji korak u procesu realizacije koncepta individualizacije terapije jeste visok stepen poznavanja:
  - 1) terapijskih tretmana čija je efikasnost nepredvidljiva
  - 2) lijekova koji uzrokuju ozbiljna ND
  - 3) ozbiljnih i neozbiljnih ND koje su posledica neadekvatne doze pri IT
  - 4) terapijskih tretmana uspješnih kod malog dijela populacije

## potencijalni izvori farmakogenomičkih istraživanja

- Uloga u identifikaciji svih gena koji mogu uticati na terapijski odgovor na lijek – poznavanje farmakokinetičkih i farmakodinamskih osobina lijeka

# Uloga farmaceuta



## **Uloga farmaceuta u procjeni korisnosti genetskog testiranja u kliničkoj praksi**

- Najveći doprinos u samom razvojnom procesu ispitivanja sa ovim ciljem
- Kao terapijski stručnjaci – najkompetentniji za prepoznavanje potrebnosti uvođenja novih tehnologija u pojedine terapijske oblasti
- Zdravstveni profesionalci sa najviše iskustva i znanja u praćenju ishoda terapije – izbor parametara koji će definisati konačan ishod terapije i precizno odražavati kliničku korist uvođenja genetskih testova u terapijski pristup

## **Uloga farmaceuta u implementaciji farmakogenomičkih dostignuća u koncept individualizacije terapije**

- Prioritet sistema zdravstvene zaštite širom svijeta
- Nacionalni programi za upravljanje medikamentoznom terapijom
- U cilju obezbjeđivanja pravog lijeka za pravog pacijenta, farmaceuti kao terapijski stručnjaci, mogu prepoznati potrebu za sprovođenjem genetskih testova i uključivanjem genetskih karakteristika u terapijski plan
- Interpretacija genetskih testova
- Najdostupniji i pacijentima i zdravstvenim profesionalcima



| LIJEK  | GEN    | PREPORUKA  | IZVOR |
|--|--------|--|-------|
| abakavir   | HLA-B  | Abakavir se ne preporučuje u osoba s varijantnim alelom HLA-B*57:01, a primjenu treba uzeti u obzir samo u iznimnim okolnostima.   | CPIC  |
| alopurinol   | HLA-B  | Alopurinol je kontraindiciran u osoba s alelom HLA-B*58:01 zbog znatno povećanog rizika od SCAR-a.   | CPIC  |
| karbamazepin   | HLA-B  | Karbamazepin se ne preporučuje za osobe koje imaju barem jedan varijantni alel HLA-B*15:02 povezan s povećanim rizikom od SJS-a i TEN-a pri primjeni karbamazepina u populacijama azijskog podrijetla.   | CPIC  |
| atazanavir   | UGT1A1 | U sporih metabolizatora za UGT1A1 treba razmotriti uvođenje alternativnog lijeka posebno u bolesnika s izraženom hiperbilirubinemijom koja može imati kliničke posljedice.   | CPIC  |
| azatioprin   | TPMT   | Razmotriti uvođenje alternativne terapije ili ekstremno sniženje doze u bolesnika s niskom ili odsutnom aktivnosti TPMT-a (homozigoti za nefunkcionalne alele). Započeti s 30 – 70% ciljane doze u bolesnika heterozigotnih nositelja nefunkcionalnih alela.   | CPIC  |
| boceprevir,<br>peginterferon alfa-2a,<br>peginterferon alfa-2b,<br>ribavirin, telaprevir | IFNL3  | IFNL3 (IL28B) varijante (rs12979860) najjači su bazni prediktor odgovora na liječenje koje uključuje PEG-interferon-alfa u bolesnika s HCV-genotipom 1. Pacijenti s povoljnim genotipom (CC) rs12979860 imaju povećane izgleda za učinkovitost terapije u odnosu prema bolesnicima s nepovoljnim genotipom (rs12979860 CT ili TT). | CPIC  |

| LJEEK                              | GEN     | PREPORUKA  | IZVOR |
|------------------------------------|---------|--|-------|
| citalopram, escitalopram           |         | <p>U slučaju sporih metabolizatora za CYP2C19 treba razmotriti sniženje preporučene doze 50%, titrirati dozu prema učinkovitosti ili odabrati alternativni lijek koji se dominantno ne metabolizira putem CYP2C19.</p> <p>U upozorenju koje navodi FDA za citalopram ističe se da je za spore metabolizatore putem CYP2C19, 20 mg/dan maksimalna preporučena doza zbog rizika od prolongacije QT-intervala. Nadalje, u uputama FDA ističe se da se doza citaloprama treba ograničiti na 20 mg/dan u bolesnika s oštećenjem jetara, konkomitantne primjene inhibitora CYP2C19 i osoba starijih od 60 godina.</p>  | CPIC  |
| kapecitabin, fluorouracil, tegafur | DPYD    | Smjernice za doziranje fluoropirimidina (5-fluorouracil, kapecitabin ili tegafur) preporučuju upotrebu alternativnog lijeka za pacijente koji su homozigoti za DPYD nefunkcionalne varijante (*2A rs3918290, *13 rs55886062 i rs67376798) zbog deficita enzima DPD-a. Treba razmotriti 50%-tno sniženje početne doze za heterozigotne bolesnike.   | CPIC  |
| klopidogrel                        | CYP2C19 | Smjernice za doziranje klopidogrela preporučuju alternativnu antitrombotičnu terapiju (npr., prasugrel, tikagrelor) u slučaju slabih ili srednje brzih metabolizatora putem CYP2C19 ako ne postoje kontraindikacije.   | CPIC  |
| kodein                             | CYP2D6  | Preporučuju se alternativni analgetici u slučaju vrlo brzih i slabih metabolizatora za CYP2D6 (ne tramadol ili oksikodon).   | CPIC  |
| haloperidol                        | CYP2D6  | Sniziti dozu haloperidola 50% ili odabrati neki drugi lijek za pacijente koji imaju genotip slabih/sporih metabolizatora za CYP2D6.  | DPWG  |
| irinotekan                         | UGT1A1  | Sniziti početnu dozu irinotekana u bolesnika koji su homozigoti za UGT1A1*28 i koji su primali više od 250 mg/m <sup>2</sup> lijeka.   | DPWG  |
| ivakaftor                          | CFTR    | Liječenje ivakaftorom preporučuje se za bolesnike s cističnom fibrozom (CF) koji su ili homozigoti ili heterozigoti za varijante G551D-CFTR (rs75527207 genotip AA ili AG). U bolesnika koji su homozigoti za F508del-CFTR (F508del / F508del, rs113993960 ili rs199826652 genotip del / DEL) ivakaftor se ne preporučuje. Najnoviji podaci navode mogućnost upotrebe ivakaftora u homozigota ili heterozigota za neku od ovih varijanata CFTR-a: G1244E (rs267606723 genotip AA ili AG), G1349D (rs193922525 genotip AA ili AG), G178R (rs80282562 genotip AA ili AG), G551S (rs121909013 genotip AA ili AG), S1251N (rs74503330 genotip AA ili AG), S1255P (rs121909041 genotip CC ili CT), S549N (rs121908755 genotip AA ili AG), S549R (rs121909005 genotip GG ili GT, rs121908757 genotip AC ili CC), R117H (rs78655421 genotip AA ili AG). | CPIC  |



| LJEK                            | GEN              | PREPORUKA  | IZVOR |
|---------------------------------|------------------|--|-------|
| paroksetin                      | CYP2D6           | Spori metabolizatori imaju povećan rizik od razvoja nuspojava zbog viših koncentracija paroksetina u plazmi. Preporuka je odabrati alternativni SSRI koji se znatnije ne metabolizira putem CYP2D6. Ako je nužno primijeniti paroksetin, preporuka je sniziti početnu dozu 50% i pratiti učinak.   | CPIC  |
| sertralin                       | CYP2C19          | U slučaju sporih metabolizatora preporuka je sniziti početnu dozu 50% ili odabrati alternativni lijek koji se dominantno ne metabolizira putem CYP2C19.  | CPIC  |
| simvastatin                     | SLCO1B1          | Za homozigotne nositelje varijantnog alela SLCO1B1 521C, rs4149056 FDA ne preporučuje doze od 80 mg simvastatina na dan. Za heterozigote postoji umjereno povećanje rizika od razvoja miopatije pri nižim dozama (40 mg simvastatina na dan); ako se ne postigne optimalna djelotvornost, treba razmotriti uvođenje alternativnog lijeka. Povezanost rs4149056 s miopatijom kod primjene drugih statina slabije je dokumentirana.  | CPIC  |
| tamoksifen                      | CYP2D6           | U slabih i srednje brzih metabolizatora za CYP2D6 treba razmotriti uporabu inhibitora aromataze za žene u postmenopauzi, zbog povećanog rizika od relapsa raka dojke uz terapiju tamoksifenom. Kod srednje brzih metabolizatora treba izbjegavati istodobnu upotrebu inhibitora CYP2D6.  | DPWG  |
| takrolimus                      | CYP3A5           | Za ekspresore CYP3A5 (oko 10% bjelačke populacije) preporučljivo je povisiti početnu preporučenu dozu 1,5 – 2 puta (ne preko 0,3 mg/kg/dan). Valja terapijski pratiti koncentracije lijeka (TDM) za daljnju prilagodbu doze.   | CPIC  |
| TCA (triciklički antidepresivi) | CYP2D6           | U slučaju intermedijarnih metabolizatora preporuka je sniziti preporučenu početnu dozu 25%, a u slučaju sporih metabolizatora za CYP2D6 preporučljivo je odabrati alternativni lijek koji nije supstrat CYP2D6. Ako se TCA ipak primjenjuju, nužno je sniziti dozu 50% i pratiti terapijske koncentracije lijeka (TDM). Za vrlo brze metabolizatore zbog moguće neučinkovitosti također je preporučljivo odabrati alternativni lijek. Ako se primijene TCA, potrebne su više doze i TDM. | CPIC  |
| varfarin                        | CYP2C9<br>VKORC1 | Najbolji način za procjenu stabilne doze varfarina jest rabiti algoritme dostupne na: <a href="http://www.warfarindosing.org">http://www.warfarindosing.org</a> .  | CPIC  |
| vorikonazol                     | CYP2C19          | U bolesnika koji su nositelji barem jednog alela visoke aktivnosti CYP2C19*17 preporučuje se odabrati alternativni lijek manje ovisan o metabolizmu putem CYP2C19. Takva sredstva uključuju isavukonazol, liposomski amfotericin B i posakonazol. Ako je vorikonazol nužno primijeniti u sporih metabolizatora, treba dati niže doze od preporučenih uz terapijsko praćenje koncentracija.   | CPIC  |



# Literatura



- Nataša Đ, Slobodan J, Farmakogenetika – budućnost medikamentozne terapije. Acta Medica Medianae 2007;46(2):57-62
- Nada B, Pharmacogenomics and Pharmacovigilance. Medicus 2017;26(1):13-22
- Caudle KE, Klein TE, Hoffman JM i sur. Incorporation of Pharmacogenomics into Routine Clinical Practice: the Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (**CPIC**) Guideline Development Process. Curr Drug Metab 2014;15:209–17
- The Pharmacogenomics Knowledge Base (<http://www.pharmgkb.org>)
- Dutch Pharmacogenetics Working Group (DPWG)



Hvala na pažnji