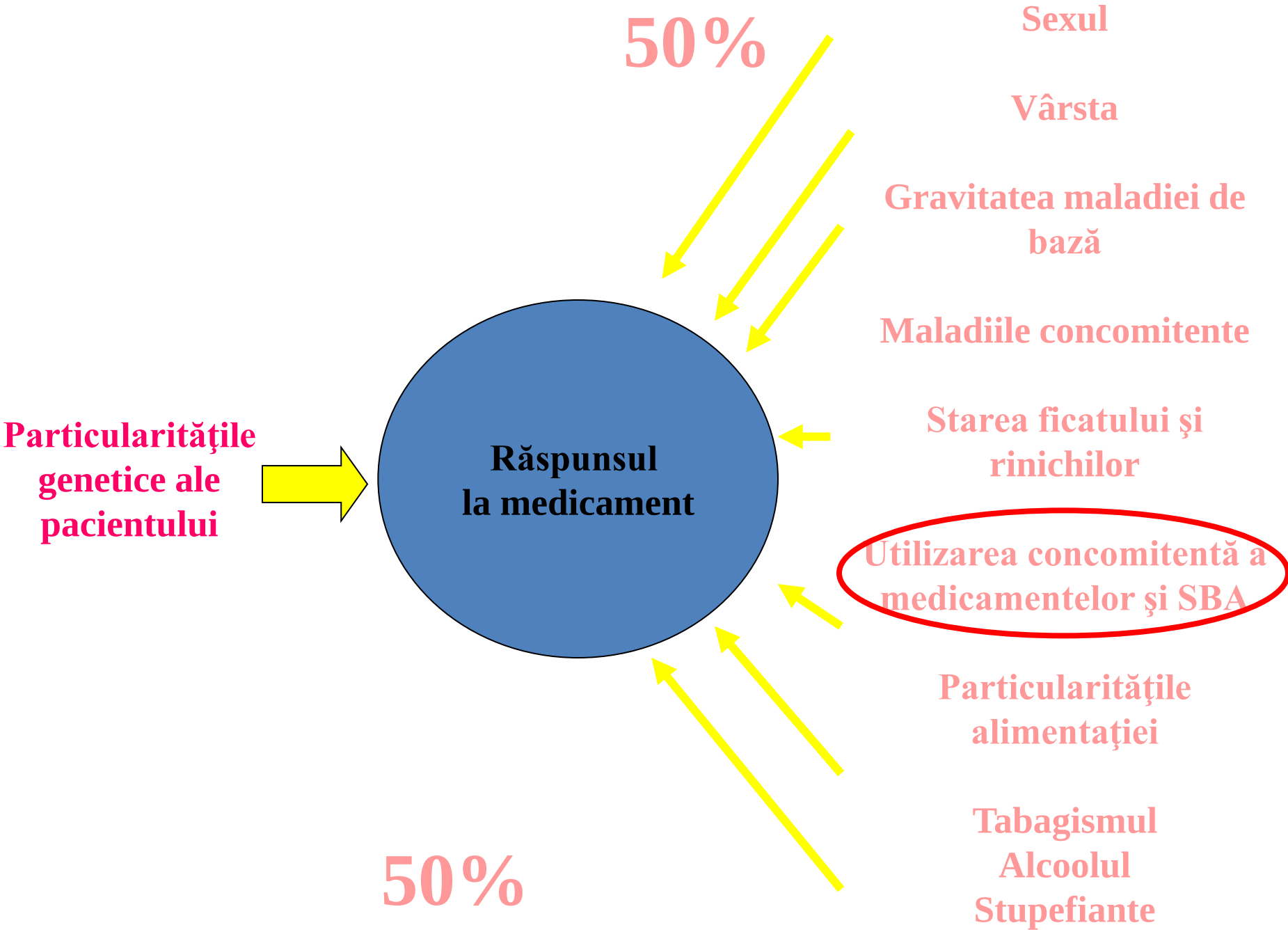
Farmacogenetica

* **Farmacogenetica** este un compartiment al farmacologiei care studiază influenţa factorilor genetici asupra sensibilităţii organismului faţă de substanţele medicamentoase administrate si invers.

Cu alte cuvinte este un compartiment al farmacologie care studiază acţiunea medicamentelor asupra organismului în prezenţa unor dereglări enzimatice congenitale (enzimopatii).

Enzimopatie – este o dereglare anomalică congenitală (lipsă, diminuare sau accelerare) a activităţii unor enzime ale organismului.


50%
Sexul
Vârsta
Gravitatea maladiei de bază
Maladiile concomitente
Starea ficatului şi rinichilor
Utilizarea concomitentă a medicamentelor şi SBA
Particularităţile alimentaţiei
Tabagismul
Alcoolul
Stupefiante
Răspunsul la medicament
Particularităţile genetice ale pacientului
50%

Poftim genotipul meu!

TIPURILE DE METABOLIZATORI

- **Metabolizatori activi -** persoane la care activitatea enzimelor ce participă în metabolismul medicamentelor nu este modificată (majoritatea populaţiei);
- **Metabolizatori "lenţi"-** purtătorii de mutaţii ale genei ce determină inhibarea sintezei sau sinteza unei alte enzime neeficiente, ce participă la metabolismul preparatelor. În acest caz efectul medicamentului va fi mai mare ce va necesita micşorarea dozei;
- **Metabolizatori "rapizi" sau "superactivi" -** persoane la care activitatea enzimelor este mai mare ca de obicei şi care contribuie la micşorarea sau absenţa efectului la preparatul respectiv. În acest caz dozele vor fi mai superioare ca cele terapeutice medii.

POLIMORFISMUL GENETIC

- **Butirilcolinesteraza sau pseudocolinesteraza**
- **N-acetiltransferaza (NAT1 şi NAT2)**
- **Glucozo-6-fosfatde-hidroge-naza (G-6-FDG).**
- **Enzima de conversie a angiotensi-nei (ECA).**
- **Catalazei**

- *Insuficienţa congenitală a colinesterazei plasmatice.

Ca rezultat este diminuată metabolizarea unei substanţe medicamentoase miorelaxante curarizante (suxametoniu). În condiţii obişnuite suxametoniul, relaxează diafragma şi muşchii intercostali, timp de 5-7 minute.

În rezultatul metablizării insuficiente a lui durata relaxării și apneei se prelungeşte până la 4-6 ore şi mai mult.

- **Dificitul enzimei glucozo-6-fosfat dehidrogenazei**, apare o eritroliză intravasculară la utilizarea remediilor antimalarice (clorochinei, primachinei), acidului acetilsalicilic, acidului nalidixic, cloramfenicolului, furazolidonei etc. Dificitul enzimei date provoacă o scădere a cantităţii glutationului redus din structura membranelor eritrocitare, ca rezultat ele devin mult mai
- fragile la acţiunea substanţelor sus numite.
- .

- *** Insuficiena catalazelor** din ţesuturile organismulului

  la unele persoane, provoacă lipsa efectului specific (*de formare a spumei pt curăţirea plăgilor*) la prelucrarea plăgilor cu peroxidul de hidrogen.

- **Insuficienţa N-acetiltransferazei hepatice** – ca rezultat este diminuată metabolizarea remediului - antituberculos (isoniazid). Persoanele cu astfel de enzimopatie sunt numiţi “acetilizatori lenţi”. Ca rezultat după o singură administrare a isoniazidei, cu urina se elimină 6-7% din cantitatea medicamentului administrat. La aceşti pacienţi apar: ameţeli, cefalee, greţuri, vomă, dureri retrosternale, iritabilitate, insomnie, tahicardie, polineurită

Testarea farmacogenetică

- **Testele farmacogenetice sunt utilizate pentru a afla:**
- **Eficienta unui anumit medicament pentru o anumita persoana**
- **Cea mai buna doza potrivita unei persoane**
- **Posibilele efecte adverse la un anumit medicament**
- **Testele de farmacogenetica sunt disponibile numai pentru anumite medicamente. Iata cateva dintre medicamentele si genele care pot fi testate:**
- **Warfarina: anticoagulant - gene testate: CYP2C9 si VKORC1**
- **Plavix, medicament antiagregant plachetar, pentru prevenirea coagularii sangelui - gena testata: CYP2C19**
- **Antidepresive, medicamente pentru epilepsie - gene testate: CYP2D6, CYPD6 CYP2C9, CYP1A2, SLC6A4, HTR2A / C**
- **Tamoxifen, tratament pentru cancerul de san - gena testata: CYPD6**
- **Antipsihoticele – gene testate: DRD3, CYP2D6, CYP2C19, CYP1A2**
- **Tratamente pentru tulburarea deficitului de atentie - gena testata: D4D4**
- **Carbamazepina, tratament epilepsie – gene testate: HLA-B * 1502**
- **Abacavir, tratament pentru HIV – gene testate: HLA-B * 5701**
- **Opioide – gena testata: OPRM1**
- **Statine, tratament pentru nivelul crescut de colesterol – gena testata: SLCO1B1**
- **Tratamente pentru leucemia la copii si anumite afectiuni autoimune – gena testata: TMPT**

Selectarea pacienților pentru testarea farmacogenetică

Testele farmacogenetice sunt prezentate în special:

- pacienţi cu risc crescut de a dezvolta RA;
- pacienţi cu antecedente ereditare de RA.

Cerințe pentru medicamente, pentru personalizarea utilizării cărora se preconizează utilizarea unui test farmacogenetic:

- Medicamentul nu are alternative într-o anumită situație clinică;
- medicamente cu un spectru larg și severe de RA;
- Medicamentul trebuie utilizat pe termen lung/pe tot parcursul vieții;
- Medicamentul are un diapazon terapeutic mic;
- Medicamentul este eficient la un număr limitat de pacienţi, îndeosebi pentru medicamentele scumpe.

Cerințe față de testarea farmacogenetică pentru utilizare în practica clinică:

- Prezenţa unei asocieri pronunţate a alelicului identificat varianta unei gene cu o modificare răspuns farmacologic (dezvoltarea RA, eficienta insuficientă sau exagerată).
- Testul farmacogenetic ar trebui să fie ridicat sensibilitate și specificitate de a prezice răspuns farmacologic (dezvoltarea RA, eficienta insuficientă sau exagerată).
- Un algoritm pentru consumul de medicamente în în funcţie de rezultatele farmacogenetice testare (alegerea medicamentelor, regimul său de dozare).
- Frecvența variantei alelice detectate ar trebui să fie cunoscut în populația în care se preconizează utilizarea testarea farmacogenică.
- Beneficiile trebuie să fie dovedite (inclusiv și economic) consumul de droguri rezultatele testului farmacogenetic, comparativ cu abordare tradițională (creșterea eficienței, siguranța farmacoterapiei și economice rentabilitatea unei astfel de abordări).
- Testele farmacogenetice ar trebui să fie disponibile medicilor si pacientii.
- În prezent, aceste cerințe sunt îndeplinite de număr limitat de teste farmacogenetice.

Principii pentru includerea testelor farmacogenetice în recomandări

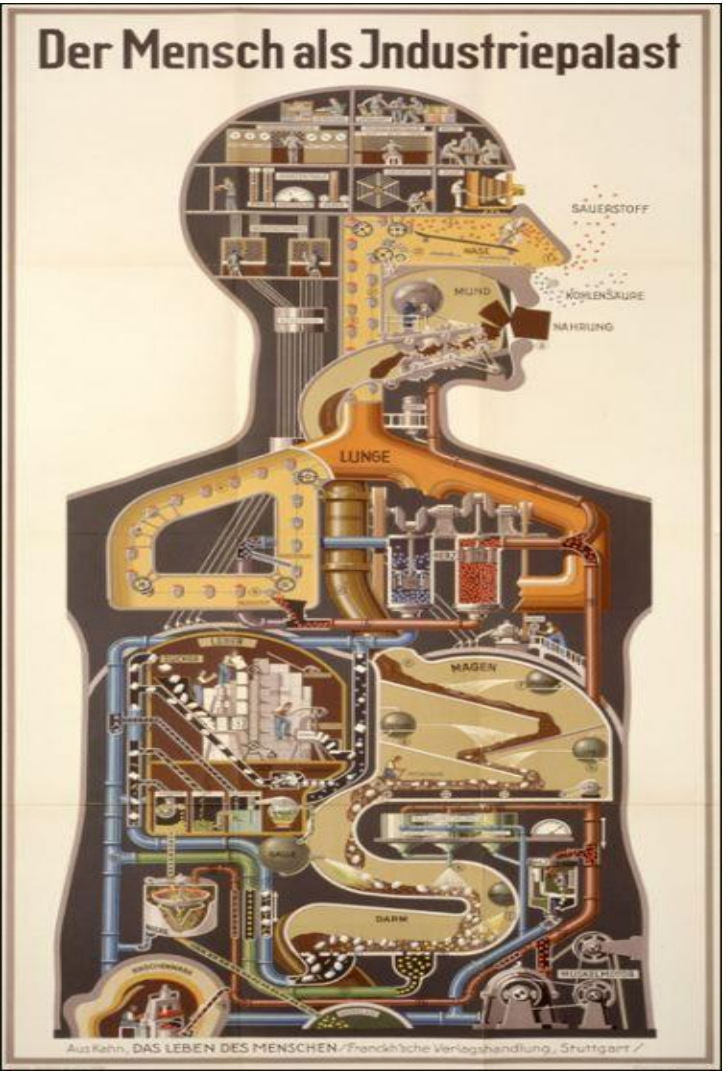
Recomandările au inclus teste farmacogenetice (inclusiv necesare pentru determinarea variantelor alelice si medicamente pentru care se foloseşte personalizarea) pentru care este cunoscut ca urmare a:

- Teste farmacogenetice pentru utilizarea personalizată a medicamentelor pentru care există o „genetică”
- informații sau recomandări de utilizare teste farmacogenetice în rusă instructiuni de uz medical si/sau in articole tipice clinice și farmacologice;
- Teste farmacogenetice pentru personalizare utilizarea medicamentelor pentru care există o „genetică”
- informații sau recomandări de utilizare testarea farmacogenică în instrucțiuni, aprobat de FDA și/sau EMA.
- Testele farmacogenetice sunt incluse în Recomendațiile organizațiilor publice științifice internationale si nationale:
- Sfaturi de experți din partea Fondului Științific European (FSE), discutat și aprobat de participanții la Conferința Europeană privind farmacogenetică și farmacogenomică în Barcelona în iunie 2010 (publicat în martie 2011).
- Recomandările experților Grupului de Lucru Farmacogenetică regală olandeză asociațiile farmaciștilor (publicat în martie 2011).
- Recomandările experților Consorțiului privind introducerea farmacogeneticii clinice (CPIC,
- SUA, începutul publicării - ianuarie 2011) [Relling MV, Klein TE. CPIC: Farmacogenetică clinică, Consorțiul de implementare a Rețelei de Cercetare în Farmacogenomică. Clin Pharmacol Ther. 2011 martie; 89 (3): 464-7].

Gene ale citocromului P450 uman

Familie	Funcții	Compoziție	Numele
CYP1	metabolismul medicamentelor și steroizilor (în special estrogenilor)	3 subfamilii, 3 gene, 1 pseudogen	CYP1A1, CYP1A2, CYP1B1
CYP2	metabolismul medicamentelor și steroizilor	13 subfamilii, 16 gene, 16 pseudogene	CYP2A6, CYP2A7, CYP2A13, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C18, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP2F1, CYP2J2, CYP2R1, CYP22, CYP2S1
CYP3	metabolismul medicamentelor și steroizilor (inclusiv testosteronul)	1 subfamilie, 4 gene, 2 pseudogene	CYP3A4, CYP3A5, CYP3A7, CYP3A43
CYP4	metabolismul acidului arahidonic	6 subfamilii, 12 gene, 10 pseudogene	CYP4A11, CYP4A22, CYP4B1, CYP4F2, CYP4F3, CYP4F8, CYP4F11, CYP4F12, CYP4F22, CYP4V2, CYP4X1, CYP4Z1
CYP5	sinteza tromboxanului A 2	1 subfamilie, 1 genă	CYP5A1 (tromboxan A 2 sintază)
CYP7	biosinteza acizilor biliari, participarea la metabolismul steroizilor	2 subfamilii, 2 gene	CYP7A1, CYP7B1
CYP8	variat	2 subfamilii, 2 gene	CYP8A1 (sinteza prostaciclinelor), CYP8B1 (biosinteza acidului biliar)
CYP11	biosinteza steroizilor	2 subfamilii, 3 gene	CYP11A1, CYP11B1, CYP11B2
CYP17	biosinteza steroizilor, 17-alfa hidroxilaza	1 subfamilie, 1 genă	CYP17A1
CYP19	biosinteza steroizilor (aromataza care sintetizează estrogenul)	1 subfamilie, 1 genă	CYP19A1
CYP20	nu este instalat	1 subfamilie, 1 genă	CYP20A1
CYP21	biosinteza steroizilor	2 subfamilii, 1 genă, 1 pseudogenă	CYP21A2
CYP24	biodegradarea vitaminei D	1 subfamilie, 1 genă	CYP24A1
CYP26	hidroxilarea acidului retinolic	3 subfamilii, 3 gene	CYP26A1, CYP26B1, CYP26C1
CYP27	variat	3 subfamilii, 3 gene	CYP27A1 (biosinteza acizilor biliari), CYP27B1 (1-alfa hidroxilază vitamina D 3, activând vitamina D 3), CYP27C1 (funcția nu este stabilită)
CYP39	7-alfa hidroxilarea 24-hidroxicolesterolului	1 subfamilie, 1 genă	CYP39A1
CYP46	colesterol 24-hidroxilaza	1 subfamilie, 1 genă	CYP46A1
CYP51	biosinteza colesterolului	1 subfamilie, 1 genă, 3 pseudogene	CYP51A1 (14-alfa demetilaza lanosterol)

INFLUENŢA ASUPRA ENZIMELOR HEPATICE



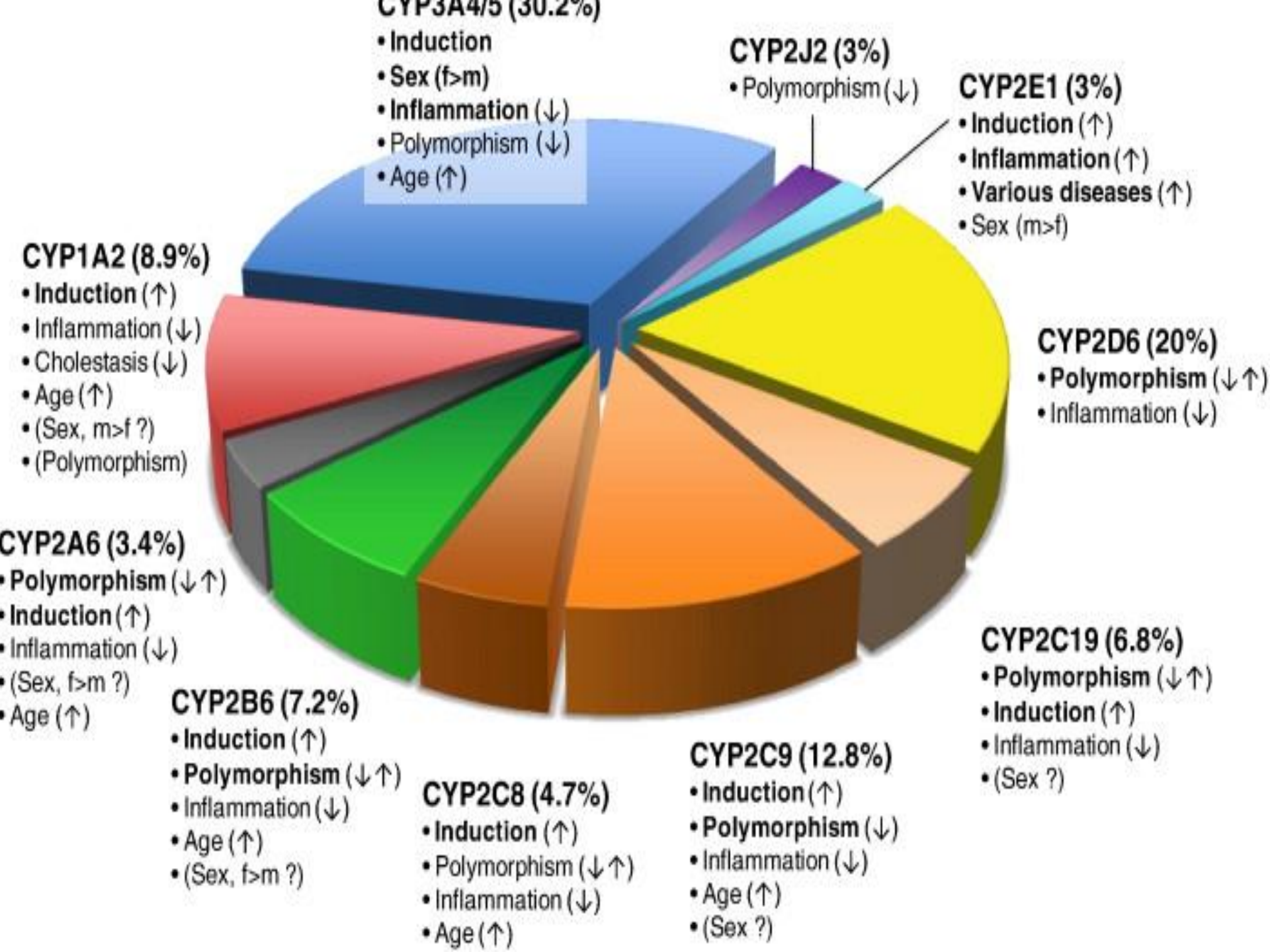
Inductorii:

- **antibiotice (rifampicină, grizeofulvină);**
- **hipnotice (barbiturice, glutetimidă, cloralhidrat);**
- **antiepileptice (fenobarbital, fenitoină, carbamazepină);t**
- **ranchilizante şi neuroleptice (diazepam, clordiazepoxid, lorpromazină);**
- **antiinflamatoare (fenilbutazonă);**
- **antidiabetice (tolbutamidă).**

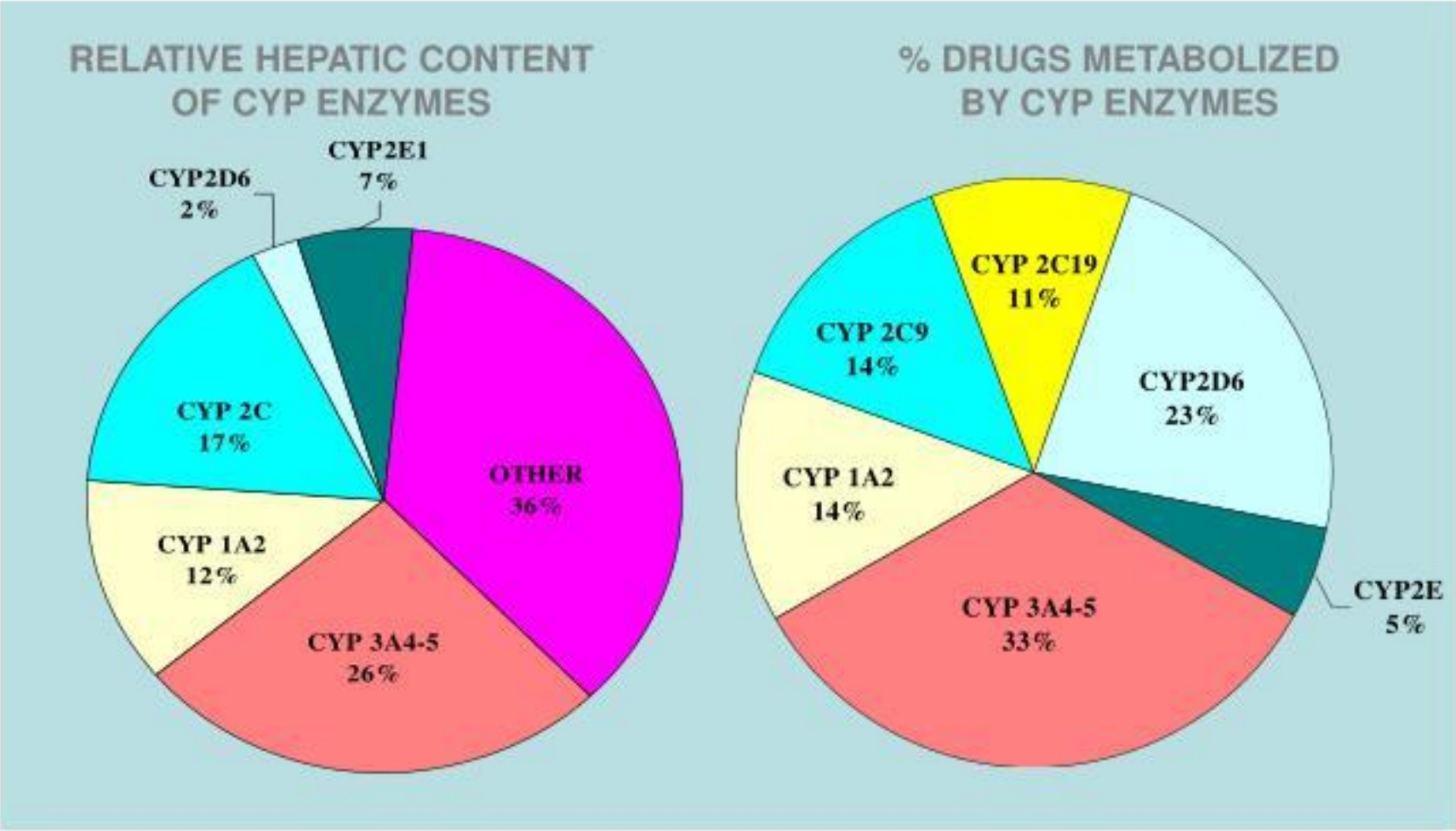
INFLUENŢA ASUPRA ENZIMELOR HEPATICE

Supresorii:

- antibiotice (cloramfenicol, eritromicină) ;
- analgezice-antipiretice (paracetamol, acid acetilsalicilic);
- H2-antihistaminice (cimetidină);
- antituberculoase (izoniazidă);
- anticoncepţionale orale;
- antidepresive triciclice şi inhibitorii MAO;
- chimioterapice (metronidazol, sulfamide);
- antihipertensive (hidralazină, beta-AB);
- disulfîram;
- hipolipemiante (clofibrat).


CYP3A4/5 (30.2%)
• Induction
• Sex (f>m)
• Inflammation (↓)
• Polymorphism (↓)
• Age (↑)
CYP2J2 (3%)
• Polymorphism (↓)
CYP2E1 (3%)
• Induction (↑)
• Inflammation (↑)
• Various diseases (↑)
• Sex (m>f)
CYP1A2 (8.9%)
• Induction (↑)
• Inflammation (↓)
• Cholestasis (↓)
• Age (↑)
• (Sex, m>f ?)
• (Polymorphism)
CYP2D6 (20%)
• Polymorphism (↓↑)
• Inflammation (↓)
CYP2A6 (3.4%)
• Polymorphism (↓↑)
• Induction (↑)
• Inflammation (↓)
• (Sex, f>m ?)
• Age (↑)
CYP2B6 (7.2%)
• Induction (↑)
• Polymorphism (↓↑)
• Inflammation (↓)
• Age (↑)
• (Sex, f>m ?)
CYP2C8 (4.7%)
• Induction (↑)
• Polymorphism (↓↑)
• Inflammation (↓)
• Age (↑)
CYP2C9 (12.8%)
• Induction (↑)
• Polymorphism (↓)
• Inflammation (↓)
• Age (↑)
• (Sex ?)
CYP2C19 (6.8%)
• Polymorphism (↓↑)
• Induction (↑)
• Inflammation (↓)
• (Sex ?)

ROLE OF CYP ENZYMES IN HEPATIC DRUG METABOLISM



Cytochrome P450 3A (including 3A4) inhibitors and inducers

Strong inhibitors	Moderate inhibitors
Atazanavir	Amiodarone*
Ceritinib	Aprepitant
Clarithromycin	Berotralstat
Cobicistat and cobicistat-containing coformulations	Cimetidine*
Darunavir	Conivaptan
Idelalisib	Crizotinib
Indinavir	Cyclosporine*
Itraconazole	Diltiazem
Ketoconazole	Duvelisib
Lonafarnib	Dronedarone
Lopinavir	Erythromycin
Mifepristone	Fedratinib
Nefazodone	Fluconazole
Nelfinavir	Fosamprenavir
Ombitasvir-paritaprevir-ritonavir	Fosaprepitant*
Ombitasvir-paritaprevir-ritonavir plus dasabuvir	Fosnetupitant-palonosetron
Posaconazole	Grapefruit juice
Ritonavir and ritonavir-containing coformulations	Imatinib
Saquinavir	Isavuconazole (isavuconazonium sulfate)
Telithromycin	Lefamulin
Tucatinib	Letermovir
Voriconazole	Netupitant
	Nilotinib
	Ribociclib
	Schisandra

Strong inducers
Apalutamide
Carbamazepine
Enzalutamide
Fosphenytoin
Lumacaftor
Lumacaftor-ivacaftor
Mitotane
Phenobarbital
Phenytoin
Primidone
Rifampin (rifampicin)

Moderate inducers
Bexarotene
Bosentan
Cenobamate
Dabrafenib
Dexamethasone[¶]
Dipyrone
Efavirenz
Elagolix, estradiol, and norethindrone therapy pack[Δ]
Eslicarbazepine
Etravirine
Lorlatinib
Modafinil
Nafcillin
Pexidartinib
Rifabutin
Rifapentine
Sotorasib
St. John's wort

CYP 2C9

	Strong inhibitors	Moderate inhibitors
CYP2C9	-	amiodarone, fluconazole[f], miconazole, piperine
CYP2C19	fluconazole[f], fluoxetine[g], fluvoxamine[a], ticlopidine	felbamate
CYP2D6	bupropion, fluoxetine[g], paroxetine, quinidine[h], terbinafine	abiraterone, cinacalcet, duloxetine, lorcaserin, mirabegron

CYP2C9

27

Substrates

- warfarin
- phenytoin
- tolbutamide
  glipizide
- losartan
  irbesartan
- diclofenac
  ibuprofen
  piroxicam
- fluvastatin

Inhibitors

- fluvoxamine
  fluoxetine
- sulfaphenazole
- phenylbutazone
- fluvastatin
- fluconazole

Inducers

- rifampicin
- barbiturates
  carbamazepine

Isozyme	Substrates	Inhibitors	Inducers
CYP1A2	Clozapine Cyclobenzaprine Fluvoxamine Imipramine Mexiletine Propranolol Theophylline	Cimetidine Ciprofloxacin Clarithromycin Enoxacin Erythromycin Fluvoxamine Ofloxacine Ticlopidine	Polycyclic Aromatic Hydrocarbons (Cigarette Smoke) TCDD(dioxin)
CYP2C9	Diclofenac, Flurbiprofen, Ibuprofen, Losartan (not telmisartan or candesatan) Naproxen, Phenytoin Piroxicam, Sulfamethoxazole, Tolbutamide, Warfarin	Amiodarone, Fluconazole, Fluoxetine, Isoniazid, Paroxetine, Ticlopidine, Zafirlukast	Phenobarbital, Rifampin
CYP2C19	Amitriptyline, Clomipramine, Ciclophosphamide, Diazepam, Imipramine, Lansoprazole, Nelfinavir, Omeprazole, Phenytoin	Cimetidine, Fluoxetine, Fluvoxamine, Ketoconazole, Lansoprazoel, Omeprazole, Paroxetine, Ticlopidine	Carbamazepine, Norethindrone
CYP2D6	Amitriptyline, Clomipramine, Codeine, Desipamine, Dextromethorphan, Imiporamine, Metoprolol, Nortriptyline, Oxycodone, Paroxetine	Amiodarone, Fluoxetine, Haloperidol, Indinavir, Paroxetine, Quinidine, Ritonavir, Sertraline	Rifampin
CYP2E1	Aceaminophen, Chlorzoxazone, Ethanol, Enflurane, Halothane, Isoflurane	Disulfiram	Chronic Ethanol Isoniazid
CYP3A	Alprazolam, Astemizole, Buspirone, Calcium Chanel Blockers Carbamazepine, Cisapride, Cyclosporine, Protease Inhibitors Lovastatin, Midazolam, Simvastatin,Triazolam	Amiodarone, Cimetidine, Clarithromycine, Erythromycine, Grapefruit Juice, Iraconazole, Ketoconazole	Carbamazepine, Glucocorticoids, Phenytoin, Rifampin Ritonavir

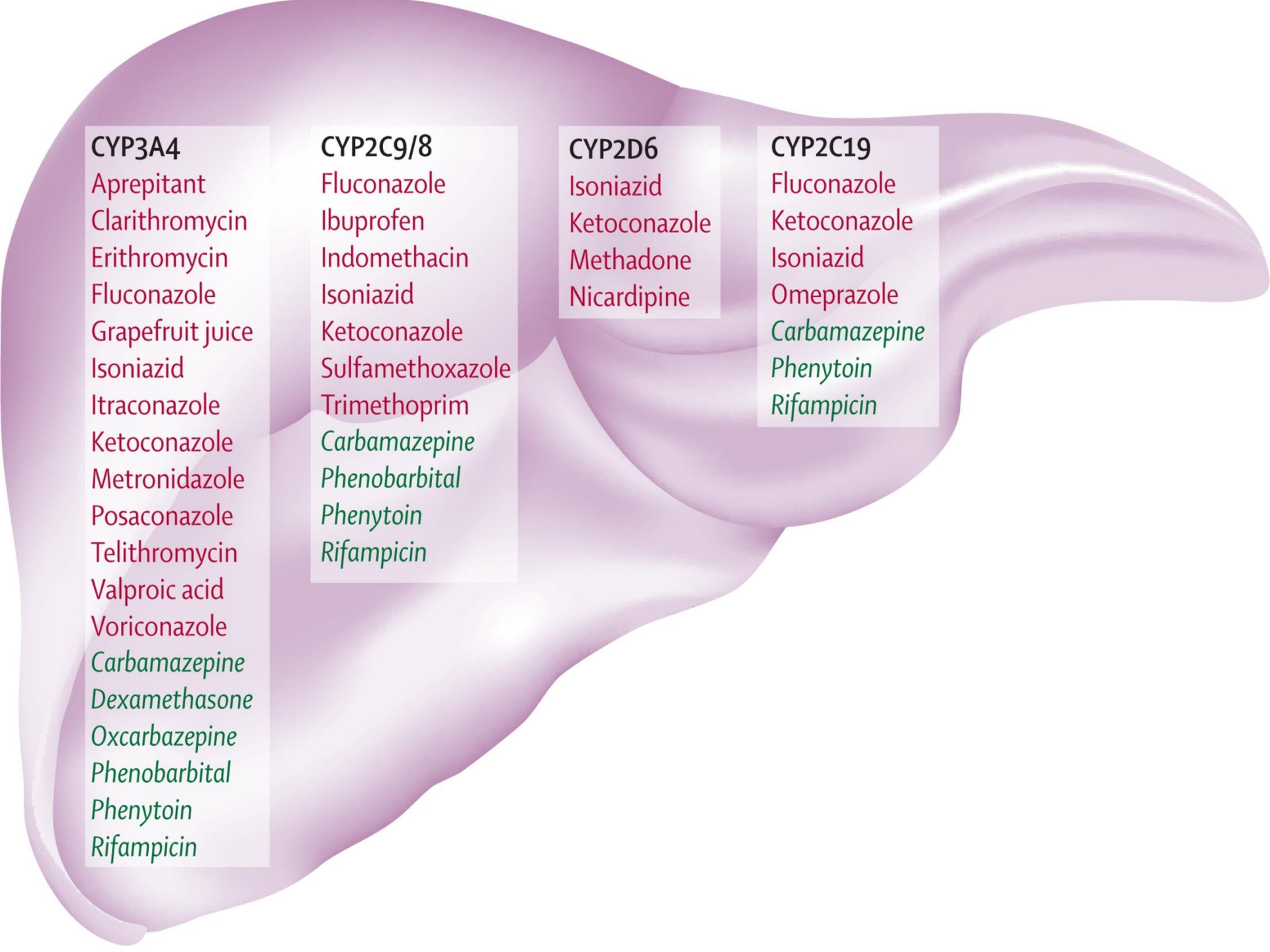
tochrome P450 Enzymes Involved in Drug Metabolism: Substrates, In

Class	Antiinflam-matories	Oral hypoglycemics	Oral anticoagulants	Diuretics and uricosurics	Angiotensin II blockers
Substrates	Flurbiprofen Diclofenac Naproxen Piroxicam Suprofen Ibuprofen Mefenamic acid Celecoxib	Tolbutamide Glyburide Glipizide Glimepiride	(S)-Warfarin (S)-Acenocoumarol (Phenprocoumon)**	Torsemide Ticrynafen** Sulfinpyrazone sulfide	Losartan Irbesartan Candesartan

Class (con't.)	Antiasthmatics	Anticonvulsants	Anticancer agents	Endogenous compounds	Miscellaneous
Substrates (con't.)	Zafirlukast (Zileuton)	Phenytoin (Phenobarbital) (Trimethadione)	Cyclophosphamide (Tamoxifen)	Arachidonic acid 5-Hydro-xytryptamine Linoleic acid	Mestranol Fluvastatin Δ9-Tetrahydro-cannabinol (Benzopyrene) (Pyrene) (Fluoxetine) (Sildenafil) (Rosiglitazone)

*This listing is not intended to be exhaustive.

**Parentheses indicates that (where known) other P450s or metabolic pathways play a major role in clearance.


CYP3A4
Aprepitant
Clarithromycin
Erithromycin
Fluconazole
Grapefruit juice
Isoniazid
Itraconazole
Ketoconazole
Metronidazole
Posaconazole
Telithromycin
Valproic acid
Voriconazole
Carbamazepine
Dexamethasone
Oxcarbazepine
Phenobarbital
Phenytoin
Rifampicin
CYP2C9/8
Fluconazole
Ibuprofen
Indomethacin
Isoniazid
Ketoconazole
Sulfamethoxazole
Trimethoprim
Carbamazepine
Phenobarbital
Phenytoin
Rifampicin
CYP2D6
Isoniazid
Ketoconazole
Methadone
Nicardipine
CYP2C19
Fluconazole
Ketoconazole
Isoniazid
Omeprazole
Carbamazepine
Phenytoin
Rifampicin

1A2	2B6	2C9	2C19	2D6	2E1	3A4/5/7
Substrates						
Amitriptyline	Buproprion	Celecoxib	Amitriptyline	Amitriptyline	Acetaminophen	Alprazolam
Caffeine	Cyclophosphamide	Diclofenac	Carisoprodol	Amphetamine	Aniline	Clarithromycin
Clomipramine	Efavirenz	Fluvastatin	Citalopram	Aripiprazole	Benzene	Cyclosporine
Clozapine	Ifosfamide	Glipizide	Chloramphenicol	Clomipramine	Chlorzoxazone	Diazepam
Cyclobenzaprine	Methadone	Ibuprofen	Clomipramine	Codeine	Enflurane	Erythromycin
Fluvoxamine	Sorafenib	Irbesartan	Clopidogrel	Desipramine	Ethanol	Gleevac
Haloperidol		Losartan	Cyclophosphamide	Dextromethorphan	Formamide	Haloperidol
Imipramine		Naproxen	Diazepam	Flecainide	Halothane	Lovastatin
Mexiletine		Nateglinide	Imipramine	Fluoxetine	Isoflurane	Methadone
Naproxen		Phenytoin	Indomethacin	Haloperidol	Methoxyflurane	Nitrendipine
Olanzapine		Piroxicam	Nelfinavir	Imipramine	Sevoflurane	Quinine
Propranolol		Rosiglitazone	Omeprazole	Methylphenidate	Theophylline	Sildenafil
Tacrine		Sulfamethoxazole	Primadone	Risperidone		Tamoxifen
Theophylline		Tamoxifen	Progesterone	Tamoxifen		Trazodone
Verapamil		Tolbutamide	Propranolol	Tramadol		Verapamil
R-Warfarin		*S*-Warfarin	*R*-Warfarin	Venlafaxine		Vincristine
Inhibitors						
Cimetidine	Thiotepa	Amiodarone	Fluoxetine	Bupropion	Disulfiram	Clarithromycin
Fluoroquinolones	Ticlopidine	Fluconazole	Fluvoxamine	Fluoxetine		Grapefruit juice
Fluvoxamine		Isoniazid	Ketoconazole	Paroxetine		Itraconazole
Ticlopidine			Omeprazole	Quinidine		Indinavir
Inducers						
Tobacco	Phenobarbital	Rifampin	N/A	N/A	Ethanol	Carbamazepine
	Phenytoin	Secobarbital			Isoniazid	Phenobarbital
	Rifampin					Phenytoin
						St. John Wort

Medicamente care sunt metabolizate de citocromul P450 CYP2D6

Medicamente utilizate în tratamentul bolilor neuropsihice:

- Amitriptylina, clomipromina, cozapina, desipramina, desmetilcitalopram, fluvoxamina, fluoxetina, haloperidolul, imipramina, levopromazina, maprotiline, mianserin, nortriptilina, olanzapina, paroxetine, perfenazine, risperidone, thioridazina, tranilcipromina, venalfaxine, zuclopenthixol.

Medicamente utilizate în tratamentul bolilor cardiovasculare:

- Alprenolol, amiodarona, flecainide, indoramina, Mexiletina, nimlodipina, oxprenolol, propranolol, timolol.

Farmacocinetica beta-adrenoblocantelor

este determinată în mare măsură de gradul de solubilitate în lipide și apă:

- **BAB lipofile (carvedilol, metoprolol, nebivolol, propranolol, timolol, betaxolol, talinolol):**

➢ **se absorb rapid și complet (aproximativ 90%);**

➢ **sunt biotransformare prin oxidare cu participarea izoenzimei citocromului P450 2D6 (CYP2D6);**

➢ **metabolismul presistemic la primul pasaj hepatic este de până la 80%;**

➢ **biotransformarea sub acțiunea CYP2D6 are un caracter stereoselectiv: CYP2D6 metabolizează R-enantiomerii BAB într-o măsură mai mare decât S-enantiomerii.**

➢ **majoritatea metaboliților BAB lipofile își păstrează activitatea, dar este semnificativ inferioară medicamentelor inițiale.**

- **BAB hidrofile (atenolol, nadolol, sotalol):**

✓ **se absorb variat în tractul digestiv (30–70%),**

✓ **practic nu se supun biotransformării în ficat și se elimină prin rinichi sub formă neschimbată.**

- **BAB lipofil-hidrofile (bisoprolol, pindolol, celiprolol):**

❑ **parțial se metabolizează în ficat (40–60%) sub influența CYP2D6, iar restul se elimină prin rinichi neschimbat.**

(Сычев Д. A.et al., 2009, Шумков B.A.et al., 2014, Barrese V, 2013, Cižmáriková R.et al.,2019).

Tipurile de metabolizatori ai BAB

- **În funcție de particularitățile defectelor CYP 2D6 se disting:**

❖ **metabolizatori rapizi (MR), care au mai mult de două alele funcțional active;**

❖ **metabolizatori comuni sau extensivi (MC), care poartă 2 alele funcțional active;**

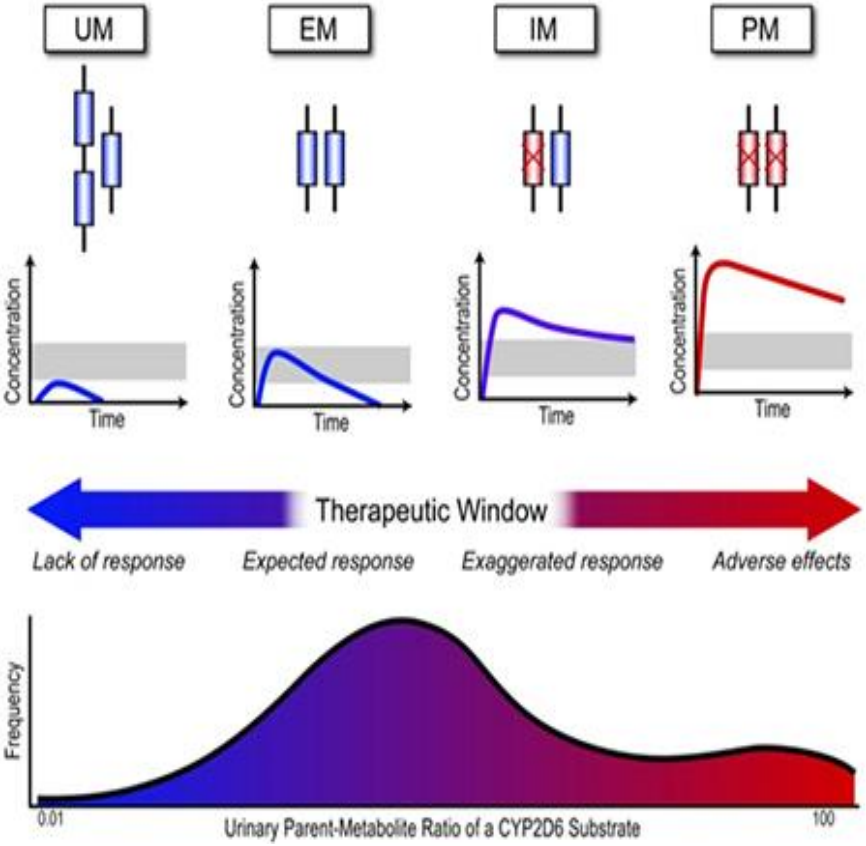
❖ **metabolizatori intermediari (MI), care poartă 1 alele cu defecte funcționale de CYP2D6*3, CYP2D6*4, CYP2D6*6, CYP2D6*8 sau 2 alele cu defecte funcționale ale CYP2D6*9, CYP2D6*10, CYP2D6*41;**

❖ **metabolizatori lenți (ML), care poartă 2 alele cu defecte funcționale CYP2D6*3, CYP2D6*4, CYP2D6*6, CYP2D6*8**

(Сычев Д. A.et al., 2009, Шумков B.A.et al., 2014).

Izoenzima 2D6 (CYP2D6)

- **Izoenzima 2D6 (CYP2D6) a citocromului P450 este una dintre cele mai bine studiate enzime polimorfe genetic implicate în metabolismul a circa 25% medicamente cu o relație cauzală între variantele alelice ale genei CYP2D6 și răspunsul variabil la anumite medicamente.**
- **Gena CYP2D6 este foarte variabilă, cu 100-140 de variante cu grupuri funcționale, nefuncționale și cu funcție redusă pe baza efectului lor asupra activității CYP2D6.**
- **Activitatea metabolice a CYP2D6 cunoaște 4 fenotipuri deduse genetic:**
  - ✓ **metabolizatori ultrarapizi (UM),**
  - ✓ **metabolizatori extensivi sau normali (EM)**
  - ✓ **metabolizatori intermediari (IM)**
  - ✓ **metabolizatori slabi (PM).**



- Grupuri de metabolizare a medicamentelor clasificate după rate de metabolism.[De T.,2019]

CYP 2D6

	Poulația europeană	Populația africană	Populația asiatică
Frecevnța fenotipului CYP2D6			
Metabolizatori slabi (PM)	6	2	2
Metabolizatori intermediari (IM)	38	45	29
Metabolizatori normali (NM)	51	44	66
Metabolizatori ultraactivi (UM)	4	4	2
Frecvența variantelor aleleor β_1-AR			
rs1801252 (Gly49)	13	16	5
rs1801253 (Gly389)	31	37	38
rs2230345 (Leu41)	2	16	0

Frecvența fenotipului CYP2D6 și variantelor alelelor beta-1-adrenoreceptorilor [Thomas C.D., Johnson J.A.,2020]

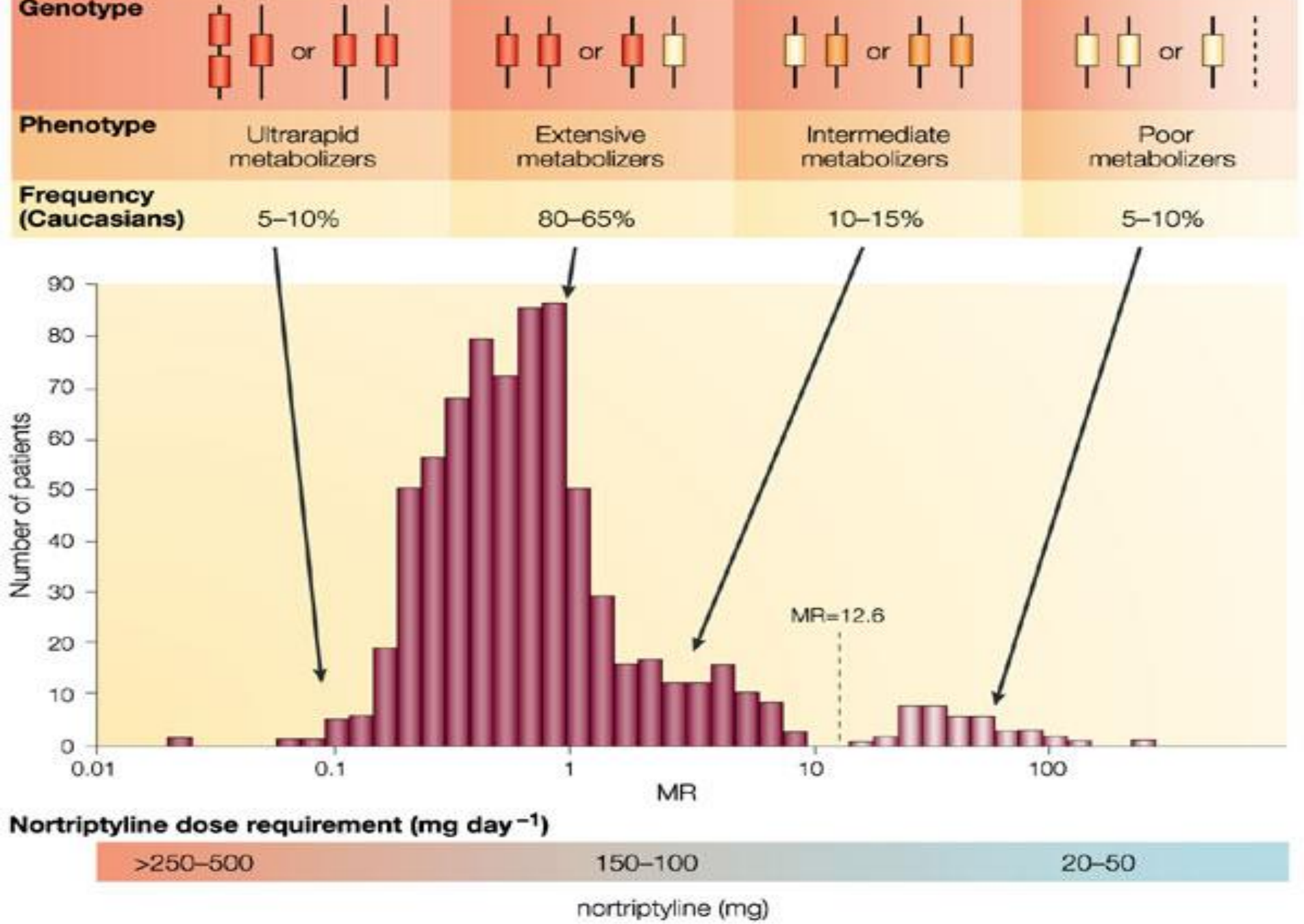
Fenotipul de metabolizatori normali cel mai înalt este la populația asiatică, urmat de cea europeană și apoi cea africană

Populația europeană prezintă cea mai mare incidență a metabolizatorilro slabi (6%) și a celor ultraactivi (4%), în timp ce populația asiatică cea mai mică (2%)

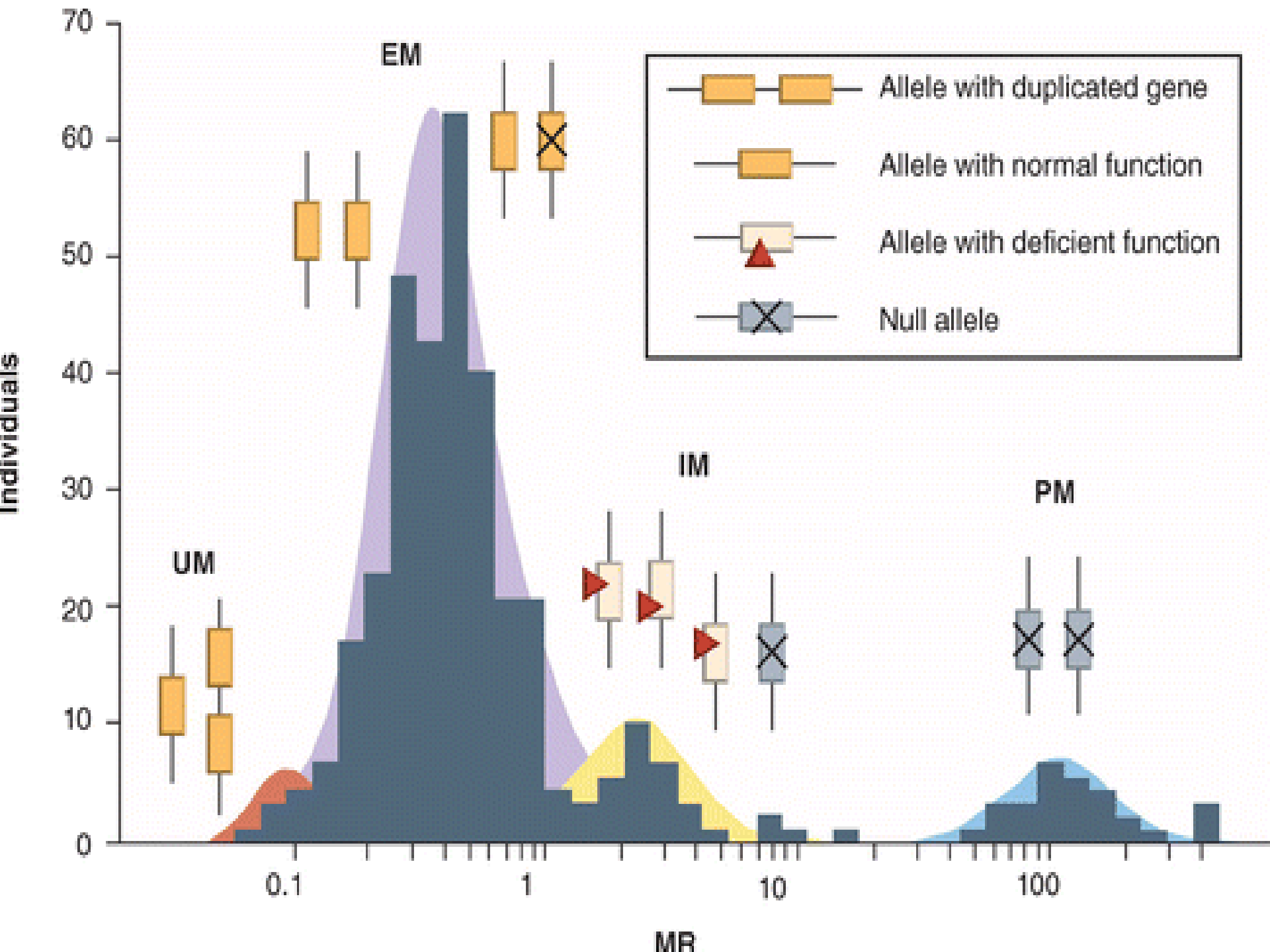
Cea mai înaltă vaiație a alelor **β_1-AR** s-a constatat la populația africană (69%)

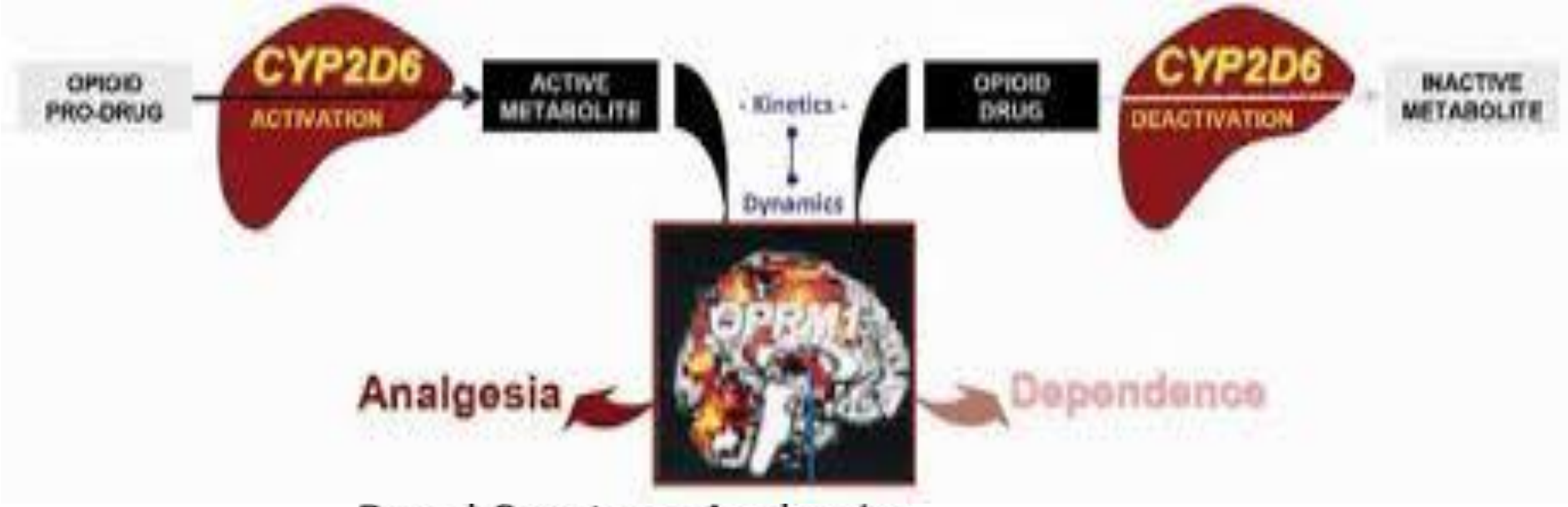
Farmacogenetica Beta-adrenoblocantelor

- **Una din principalele cauze ale reacțiilor individuale la BAB sunt caracteristicile genetice ale pacienților.**
- **eficacitatea și siguranța administrării BAB depind direct de polimorfismul genei CYP2D6, care are un efect semnificativ asupra farmacocineticii unor BAB (metoprolol, carvedilol, nebiovolol).**
- **pacienții cu variante alelice defecte funcțional ale genei CYP2D6, este necesar fie să se evite prescrierea BAB, fie să se efectueze tratamentul începând cu cele mai mici doze.**
- **BAB, prescrise prin titrare lentă a dozei (insuficiența cardiacă cronică), la pacienții cu variante alelice defecte funcțional ale genei CYP2D6, doza țintă de BAB trebuie să fie de 2-4 ori mai mică decât cea recomandată, ce va spori siguranța tratamentului cu BAB.**
- **Perspectiva unei abordări personalizate privind prescrierea BAB și alegerea regimului de dozare pe baza genotipului pacientului este foarte realistă, ceea ce, desigur, ar trebui să crească eficacitatea și siguranța terapiei.**
- **sunt necesare studii clinice care să compare eficacitatea și siguranța BAB cu abordarea tradițională și ținând cont de genotip.**
- **Un aspect important îl reprezintă fezabilitatea economică a evoluțiilor farmacogenetice, deoarece vor crește eficacitatea farmacoterapiei și calitatea vieții, reduce efectele secundare, și consumul de medicamente.**

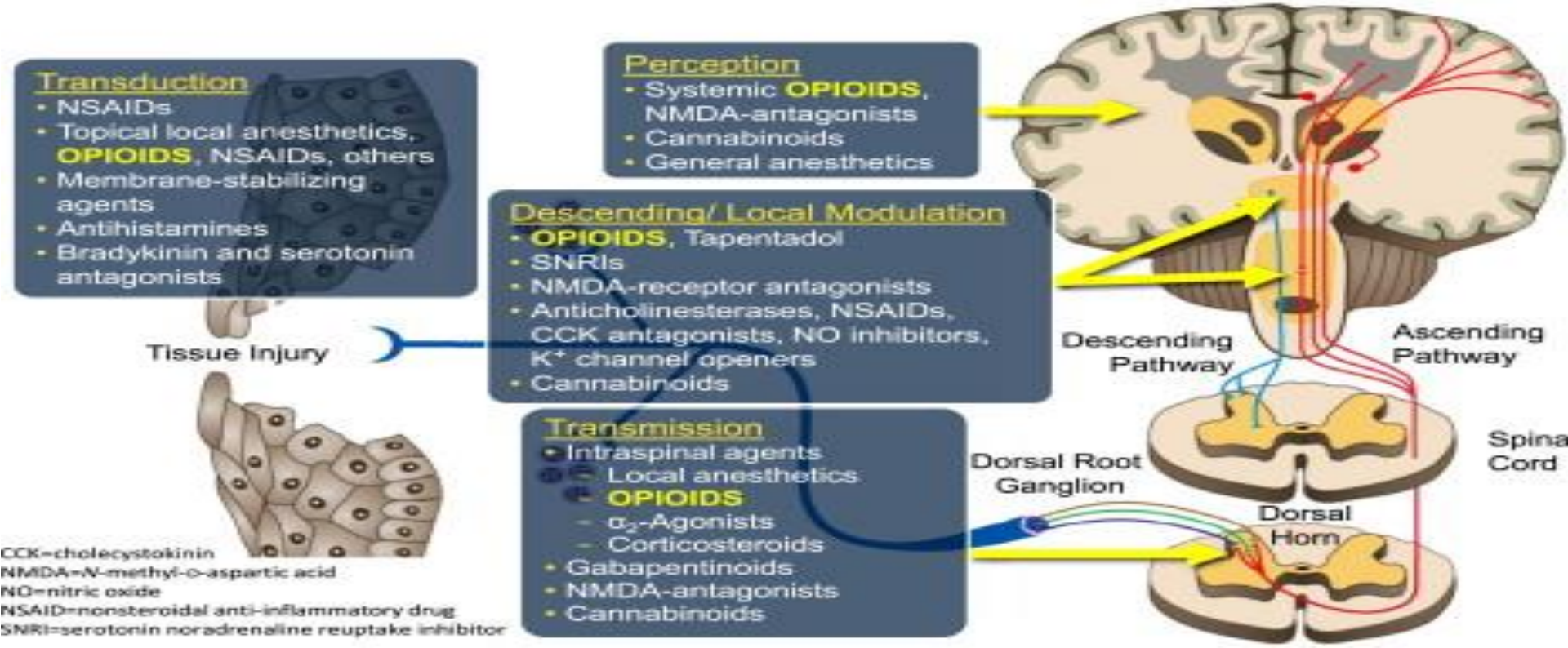


Nature Reviews | Genetics


Allele with duplicated gene
Allele with normal function
Allele with deficient function
Null allele
UM
EM
IM
PM
Individuals
MR
0
10
20
30
40
50
60
70
0.1
1
10
100



Broad-Spectrum Analgesics



GLICOPROTEINA – P

- **inductorii P-gp:**

a) rifampicina, carbamazepina, dexametazona, morfina, acidul retinoic şi ursodezoxicholic,

- **inhibitorii P-gp:**

➢ **amiodarona, amitriptilina, hidrocortizon, galoperidol, blocantele canalelor calciului, cafeina, claritromicina, eritromicina, azolii (ketoconazol, itraconazol etc.), imhibitorii pompei protonice, H1-antihistaminicele, opioidele, spironolocatona etc., precum şi sucul de grepfrut, portocale, mandarine;**

➢ **substratul specific – farmacocinetica fexofenadinei (nu se metabolizează ci se elimină în bilă (80%) şi urină (20%) cu participarea P-gp).**

Polimorfismul genetic al P-gp:

- 2 tipuri structurale şi 2 de micşorare a expresiei;
- Cel mai frecvent este cel de micşorare a expresiei C3435T (genotipurile CC, CT şi TT);
- Micşorarea expresiei genei MDR1 în intestin şi rinichi va duce la creşterea absorbţiei şi micşorarea eliminării M substrate P-gp ce respectiv la indivizii cu genotipul TT – va creşte concentraţia M substrate P-gp în sânge (de ex., a digoxinei, loperamidei etc.)

Polimorfismul genetic al P-gp:

Cauză de apariţie a RA :

- **efectul loperamidei depinde de farmacocinetică: se caracterizează prin absorbţie redusă (P-gp contribuie la expulsia prepartului în intetsin) şi efectul primului pasaj hepatic (P-gp elimină activ prepartul în bilă);**
- **efectul asupra SNC (somnolenţa, ameţeli, mioza etc)depinde de penetrarea BHE, care la indivizii normali nu apar din cauza acţiunii P-gp care asigură efluxul loperamidei în sânge din celule.respectiv la indivizii cu genotipul TT, faţă de CC şi CT, afectele centrale sunt mai importante.**
- **Polimorfismul P-gp poate fi responsabil de: hiperplazia gingiilor (blocantele canalelor calciului); nefrotoxicitatea ciclosporinei; hipotensiune (nortriptilina); creşterea efectului antisecretor (inhibitorii pompei protonice); creşterea efectului antivomitiv (antagoniştii serotoninergici); efectului antiepileptic (antiepileptice); mielotoxicităţii (docetaxel); efectului hipolipemiant (atorvastatina); antiviral (nelfinavir) etc.**

Polimorfismul genetic al P-gp:

acţiunile în cazul polimorfismului:

- **micşorarea dozei M cu indice terapeutic mic, substrate ale P-gp (digoxina, digitoxina etc.);**
- **evitarea utilizării M cu reacţii adverse asupra SNC (fexofenadina, loperamida etc.);**
- **a prescrie preparatele cu biodisponibilitate redusă, deoarece poate creşte eficacitatea (statinele, antiretrovirale etc.);**
- **a prescrie M care greu penetrează BHE doearece poate creşte eficacitatea lor (anticonvulsivantele etc.).**
- **studiul polimorfismului genetic al P-gp poate fi util în individualizarea farmacoterapiei cu creşterea eficacităţii şi inofensivităţii.**