

FARMAKOGENETIKA – BUDUĆNOST MEDIKAMENTOZNE TERAPIJE

Nataša Đorđević i Slobodan Janković

Individualne varijacije u odgovoru na lekove važan su klinički problem i kreću se od potpunog odsustva reakcije na lek do pojave neželjenih reakcija. Medicina i dalje usmerava terapiju ka najširoj populaciji bolesnika koji od nje mogu imati koristi, oslanjajući se na statističke analize u predviđanju ishoda lečenja. Ipak, određeni broj bolesnika neće imati nikakve koristi od primenjene terapije ili će biti intoksicirani. Ispitujući genetsku osnovu koja uzrokuje individualne varijacije u odgovoru na lekove, farmakogenetika omogućava individualizaciju medikamentozne terapije, te postizanjem optimalne efikasnosti i smanjenjem pojave neželjenih efekata lekova povećava mogućnost kontrolisanja i lečenja velikog broja oboljenja. *Acta Medica Mediana* 2007;46(2):57-62.

Ključne reči: farmakogenetika, genetski polimorfizam, metabolizam lekova, reakcija na lekove

Katedra za farmakologiju i toksikologiju Medicinskog fakulteta u Kragujevcu

Kontakt: Nataša Đorđević
Katedra za farmakologiju i toksikologiju Medicinskog fakulteta
34000 Kragujevac, Srbija
Tel.: 027/324-000
E-mail: natashadj2002@yahoo.com

Iako se termini "farmakogenetika" i "farmakogenomika" često koriste kao sinonimi (8), farmakogenomika zapravo predstavlja primenu tehnologije koje se bave genomom u cilju predviđanja senzitivnosti ili rezistencije koje se kod svakog pojedinačnog bolesnika mogu razviti na jedan lek ili grupu lekova (9).

Definicija farmakogenetike

Individualne varijacije u odgovoru na lekove važan su klinički problem i kreću se od potpunog odsustva reakcije na lek, preko neželjenih reakcija na lekove, do interakcija među lekovima koji se istovremeno primenjuju (1). Iako mnogi faktori (uključujući godine starosti, funkciju organa i prirodu bolesti) mogu imati uticaja, procenjeno je da se varijabilnosti u reakciji na lekove nasleđuje čak i do 95% (2). Genetski faktor, kao činiac koji značajno utiče na uspešnost lečenja i pojavu neželjenih efekata (3), predstavlja glavni predmet istraživanja farmakogenetike - posebne naučne discipline, nastale udruživanjem genetike, biohemije i farmakologije (4).

Farmakogenetika je nauka koja se bavi reakcijama na lekove 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) (5). Ispitujući genetsku osnovu koja uzrokuje individualne varijacije u odgovoru na lekove, farmakogenetika razvija individualan pristup terapiji, u kome će se najefikasniji lekovi prilagođavati jedinstvenom genetskom profilu bolesnika (4). Ova nauka obezbeđuje uvid u molekularnu osnovu dejstva lekova i zahvaljujući tome omogućava individualizaciju medikamentozne terapije (6) u cilju postizanja optimalne efikasnosti i smanjenja pojave neželjenih efekata (7).

Razvoj farmakogenetike

Danas se pouzdano zna da su ljudi među sobom neverovatno slični, čak 99,9% identični, na nivou DNK (10). Stoga se genetika kao nauka razvila u cilju proučavanja interindividualnih genetskih varijacija, usmeravajući se na 0,1% našeg genoma koji svaku individuu čini genetski jedinstvenom (11). Davne 1902. godine, pionir medicinske genetike, britanski lekar Arčibald Gerod, proučavajući alkaptonuriju kod ljudi, objavio je rad o "urođenim greškama metabolizma" (12). Farmakogenetika kao nauka rođena je 1950. godine, kada je prvi put primećeno da pojava nekih neželjenih efekata lekova može imati naslednu osnovu (13), što znači da može biti uzrokovana genetski determinisanim varijacijama enzimske aktivnosti. Koncept farmakogenetike začet je kada je primećeno da neki bolesnici imaju veoma visoke ili veoma niske koncentracije leka u plazmi ili u urinu. To je svedočilo o neuobičajenom fenotipu (14), a jedan od prvih prijavljenih opisa bio je pojava hemolize eritrocita posle terapije antimalaricima kod osoba sa ispoljenim nedostatkom glukozo-6-fosfat-dehidrogenaze (15). Ova otkrića označila su početak doba u kome je farmakogenetika postala nova klinička disciplina, danas zastupljena na mnogim poljima, uključujući kreiranje novih lekova i terapijskih vodiča (16).

Tokom poslednjih 50 godina, mnogobrojni značajni događaji usmerili su razvoj istraživanja ka identifikaciji interindividualnih razlika u odgovoru na lekove (6). Kao jedan od uzroka idiosinkrazije, 1957. godine opisana je genetska osnova i nedostatak enzima. Fridrih Vogel je uveo 1959. termin "farmakogenetika", opisujući ga kao "klinički važnu naslednu varijaciju u odgovoru na lekove". Werner Kelou je 1962. objavio prvu knjigu o farmakogenetici a 1977. je opisana polimorfna hidroksilacija debrisoškina kod ljudi dok je 1988. utvrđen defekt gena *CYP2D6*, zajednički za bolesnike sa poremećenim metabolizmom debrisoškina. Tačno 50 godina nakon što su Votson i Krik objavili istorijsku publikaciju o strukturi DNK 2003. godine (17), kompletiran je "The Human Genome Project", koji za korišćenje genetskih informacija u individualizaciji terapije pruža nove mogućnosti (18).

Farmakogenetski polimorfizam

Farmakogenetski polimorfizam predstavlja monogensko nasleđivanje uzrokovano prisustvom više od jednog alela na istom lokusu i više od jednog fenotipa koji se odnosi na interakciju leka sa organizmom u istoj populaciji, pri čemu je frekvencija najređeg alela veća od 1% (19). Varijacije u DNK sekvenci mogu nastati u vidu insercija ili delecija nukleotida, multipli kopija genskih sekvenci ili tačkastih mutacija (SNP – Single Nucleotide Polymorphism) (20, 21). Ukoliko su vezane za proteine koji predstavljaju receptore za lekove, učestvuju u metabolizmu lekova ili su uključeni u njihov transport, takve mutacije mogu uticati na efikasnost i bezbednost medikamentozne terapije (15).

Genetski polimorfizam u metabolizmu lekova, prema sposobnosti biotransformacije lekova, definiše tri različite subpopulacije: spore metabolizere (PM – poor metabolizers), ekstenzivne metabolizere (EM – extensive metabolizers) i ultrabrze metabolizere (UM – ultrarapid metabolizers). PM fenotip se monogenski nasleđuje kao autozomno-recesivna osobina i posledica je potpunog odsustva ili izrazitog umanjenja količine i/ili aktivnosti enzima. Spori metabolizeri ne mogu da metaboliziraju lekove u punom obimu, pa se kao klinička posledica javljaju ozbiljni neželjeni i toksični efekti nakon primene aktivnog leka. Primena prekursora uzrokuje terapijski neuspeh (22). Ukoliko terapijski efekat očekujemo od metabolita leka. Suprotno, UM fenotip je najčešće posledica prisustva duplikacije gena, što rezultira ekspresijom veće količine enzima. Klinička posledica ovakvog fenotipa je nemogućnost postizanja terapijskih plazma-koncentracija leka primenjenog u normalnoj dozi, što rezultira terapijskim neuspehom. Primena prekursora može uzrokovati toksičnost (23). Ekstenzivni metabolizeri predstavljaju najčešći fenotip i standard u doziranju prilikom primene lekova. Njihova metabolička sposobnost zavisi od toga da li su homozigoti ili heterozigoti za alel, koji kodira funkcionalni enzim koji učestvuje u metabolizmu lekova (24). Individualni metabolički kapacitet može se odrediti fenotipizacijom i/ili genotipizacijom (22, 25):

1. Fenotipizacija je merenje koncentracija supstance i njenog glavnog metabolita u urinu, plazmi ili pljuvački nakon jednokratne primene probnog leka. Za fenotipizaciju se koriste HPLC (high performance liquid chromatography) i slične metode. Odnos izmerenih koncentracija predstavlja meru enzimске aktivnosti i pokazuje stvarni metabolički kapacitet ispitanika u trenutku ispitivanja. Individualni metabolički kapacitet se menja tokom vremena, najčešće kao posledica nastanka nekog oboljenja ili istovremene primene više lekova.

2. Genotipizacija je analiziranje uzorka DNK u cilju određivanja varijante alela gena koji kodira određeni polimorfni enzim. Analiza obuhvata upotrebu različitih tehnika iz domena molekularne biologije, među kojima su PCR (polymerase chain reaction) i RFLP (restriction fragment length polymorphism). Genotip ostaje isti tokom vremena.

Klinička primena

Uvid u genetske varijacije i razumevanje uticaja koji imaju na individualne reakcije u medikamentoznoj terapiji, povećava mogućnost kontrolisanja i lečenja velikog broja oboljenja. Klinički značaj farmakogenetike može biti ilustrovan mnogim lekovima:

U poslednjih nekoliko decenija postignut je značajan napredak u terapiji povišenog krvnog pritiska, pa ipak **hipertenzija** i dalje predstavlja jedan od glavnih zdravstvenih problema (26). Uprkos velikom broju dostupnih antihipertenzivnih lekova, kod polovine do dve trećine lečenih hipertenzivnih bolesnika kontrola krvnog pritiska nije zadovoljavajuća, dok se u 80% slučajeva prekida terapija zbog pojave neželjenih efekata (27,28). Jedan od antihipertenzivnih lekova koji se često koriste za snižavanje krvnog pritiska je **metoprolol**. Ovaj selektivni β_1 -blokator ekstenzivno se metabolizuje u jetri, u velikoj meri pod kontrolom citohroma P450 2D6 (*CYP2D6*), polimorfnog enzima, koji predstavlja glavni razlog interindividualnih razlika u klirensu metoprolola (29,30). Koncentracija ovog leka u plazmi nakon primene je 3 do 10 puta veća kod sporih nego kod ekstenzivnih metabolizera, a upola manja kod ultrabrzih metabolizera u poređenju sa ekstenzivnim (31), što svedoči o značajnoj povezanosti gena sa koncentracijom metoprolola (29). Razmatranjem povezanosti gena sa efektom leka primećeno je da metoprolol izaziva intenzivniju i dugotrajniju β -blokadu kod sporih u poređenju sa ekstenzivnim metabolizerima (32). Iz navedenih razloga, dok PM fenotip za postizanje efikasne kontrole krvnog pritiska zahteva jednokratnu primenu samo 100 mg metoprolola, EM fenotipu obično je potrebna duplo veća doza (33). Genetski polimorfizam gena *CYP2D6* može se smatrati značajnim faktorom rizika u lečenju metoprololom bolesnika obolelih od kardiovaskularnih bolesti, s obzirom da iRNK za *CYP2D6* ima predominantnu ekspresiju u desnoj komori (34). Genotipizacija je način utvrđivanja makar inicijalne doze ovog leka u terapiji (35).

Lečenje **epilepsije** predstavlja još jednu mogućnost za primenu farmakogenetike u kliničkoj praksi, s obzirom na veliku varijabilnost u individualnim odgovorima na antiepileptike i na pojavu neželjenih efekata lekova (36) ili neadekvatne kontrole epileptičnih napada (37) kod polovine lečenih pacijenata (38, 39). Jedan od važnih i efikasnih lekova koji se koriste u lečenju epilepsije je **fenitoin**. Mala terapijska širina ovog leka čini utvrđivanje odgovarajuće doze teškim, dugotrajnim i skupim procesom (40, 41). Fenitoin se skoro potpuno metaboliše u jetri i mnoga istraživanja su nedvosmisleno pokazala da je glavni enzim uključen u klirens ovog leka CYP2C9, odgovoran za i do 90% inaktivacije ovog leka (40,42,43). Ipak, dokazi o učešću CYP2C19, koje se povećava sa porastom koncentracije fenitoina, govore u prilog teoriji da doprinos CYP2C19 može biti od naročito značaja nakon zasićenja enzima CYP2C9 (42). Aktivnost CYP2C9 varira i do 10 puta *in vivo* i u proseku jedna od 500 osoba ispolji deficitarnost ovog enzima (44). Prisustvo nekoliko genetskih varijanti gena *CYP2C19* uzrokuje fenotip sporih metabolizera kod oko 10% bele populacije (45). Nekoliko studija o fenitoinu pokazalo je da postoji povezanost između varijanti gena *CYP2C9* i *CYP2C19* i maksimalne doze ovog leka potrebne za kontrolu epileptičnih napada kod bolesnika. Sporim metabolizirima je bila potrebna i do 75% manja doza fenitoina za postizanje terapijske koncentracije leka u serumu (46-48). S obzirom na malu terapijsku širinu fenitoina, minimalna toksična koncentracija leka u serumu lako se može dostići čak i sa umerenim dozama leka koje se daju tokom uvida u terapiju; stoga postaje jasno da genotipizacija, u cilju otkrivanja varijantnih alela gena *CYP2C9* i *CYP2C19* genotipizacija, može, uz pomoć praćenja koncentracije lekova u serumu, olakšati i ubrzati utvrđivanje optimalne inicijalne doze fenitoina. Na taj način se smanjuje rizik od intoksikacije i doprinosi individualizaciji i optimalizaciji terapije (48).

Procenjeno je da čak 15% populacije oboleva od **depresije** tokom života i da je prevalenca ove bolesti 5% (49). Depresija je težak poremećaj koji zahteva lečenje, pa ipak, 30-50% bolesnika nema odgovarajući terapijski odgovor, bez obzira na izbor leka (50, 51). Postoje mnogobrojni dokazi koji potvrđuju značajnu interindividualnu varijabilnost u dispoziciji tricikličnog antidepresiva **nortriptilina** (52). Ovaj lek se i do 80% metaboliše zahvaljujući veoma polimorfnom enzimu CYP2D6 (29). Dokazano je da njegova koncentracija u plazmi varira u zavisnosti od *CYP2D6* genotipa (52), pri čemu mnoge studije podržavaju koncept zavisnosti antidepresivnog efekta od koncentracije leka (53). Postoji nekoliko prikaza slučajeva koji svedoče o pojavi toksičnosti zbog povišene koncentracije nortriptilina u plazmi kod sporih metabolizera kojima nedostaje aktivnost enzima CYP2D6. Takođe je prikazana neuspešna terapija ultrabrzih metabolizera koji poseduju više kopija funkcionalnog gena (49). Može se zaključiti da individualna reakcija na lek varira u ogromnoj meri, od pojave neželjenih efekata na

samom početku lečenja (5) do nemogućnosti postizanja terapijskih koncentracija u plazmi uprkos dozama mnogo većim od uobičajenih (55). Testiranje na ograničen broj alela gena *CYP2D6* sa preciznošću od gotovo 100% ukazaće na veliki broj pripadnika bele rase kojima nedostaje aktivnost ovog enzima (54). Iako se genotipizacijom može predvideti samo 20% ultrabrzih metabolizera, predznanje o *CYP2D6* genotipu nosi potencijal olakšavanja izbora inicijalne doze nortriptilina (52).

Interindividualna varijabilnost u odgovoru na medikamentoznu terapiju je pravilo, a ne izuzetak, koje važi za skoro svaki lek (54). Imajući ovo na umu, lako se može razumeti potreba da se farmakogenetika iz laboratorija prenese do bolesničkih postelja.

Ciljevi farmakogenetike

Medicina trećeg milenijuma i dalje usmerava terapiju ka najširoj populaciji bolesnika koji od nje mogu imati koristi, oslanjajući se na statističke analize u predviđanju ishoda lečenja u individualnim slučajevima. Međutim, svaki primenjeni lek može biti uspešan za jedne a potpuno neefikasan za druge bolesnike. Kod nekih bolesnika lek može izazvati neželjene efekte a kod nekih ne. Najvažniji korak ka optimalizaciji terapije je prepoznavanje interindividualnih razlika u odgovoru na lekove (4).

U farmakologiji su trenutno zastupljena dva osnovna pristupa u lečenju: pristup pokušaja i greške i pristup prema protokolu. Prvi pristup odnosi se na lečenje bolesti kao što su hipertenzija, šećerna bolest ili depresija, za koje postoji više lekova koji se mogu smatrati prvim izborom: pristup pokušaja i greške podrazumeva pronalaženje leka koji će najviše odgovarati određenom bolesniku, što često traje i po nekoliko meseci. Sa druge strane, kada je kod određene bolesti lek izbora isti za sve, kao što je slučaj kod većine malignih tumora, srčane insuficijencije ili infarkta miokarda, mahom se koristi pristup prema protokolu. U oba slučaja, određen procenat bolesnika neće imati koristi od primenjenog leka ili će, naprotiv, doživeti ozbiljne neželjene efekte. Stoga, farmakogenetika u kliničkoj primeni ima dva osnovna cilja: da ukaže na bolesnike koji su u povećanom riziku od pojave neželjenih efekata lekova (kod kojih bi trebalo da se primene niže doze ili drugi lekovi) i na one kod kojih će se najverovatnije postići željeni terapijski efekat (55).

Određivanje farmakogenetskog profila korisno je ne samo u individualizaciji terapije već i u procesu testiranja novih lekova (56). Mogućnost da se predvidi da li će lek kod ispitanika izazvati željeni ili neželjeni efekat može dovesti do značajnog smanjenja troškova razvoja novih lekova (57): „napredne“ kliničke studije na bolesnicima koji su prethodno genotipizirani bile bi manje, brže i sigurnije za ispitanike (58,59). Čak i neki „stari“ lekovi, prethodno odbačeni zbog izazivanja neželjenih efekata kod određenih genotipa, mogu biti „spašeni“ i odobreni za upotrebu ukoliko je farmakogenetski profil bolesnika poznat (56).

Ograničenja farmakogenetike

Uvođenje farmakogenetike u kliničku praksu suočava se sa izazovima koji se moraju prevazići da bi prospektivni farmakogenetski "screening" postao rutinska analiza (59). Pritom se kao najvažnija izdvajaju pitanja iz domena ekonomije i etike (60). Adekvatno obučeni lekari i napredna tehnologija, koje bavljenje farmakogenetikom zahteva, trenutno najčešće nisu dostupni (61), dok podaci o odnosu cene i efikasnosti još uvek nisu kompletirani (60). Temeljno istraživanje je neophodno da bi se pokazalo da li farmakogenetika može da doprinese smanjenju troškova lečenja poboljšanjem terapijskog ishoda i izbegavanjem predvidljivih komplikacija (62). Upotreba genetskih informacija još jedan je razlog za ozbiljno razmišljanje: ključna etička pitanja odnose se na jednakost i poverljivost, uz poštovanje prava svakog pojedinca da odluči da li želi da se podvrgne ovakvom testiranju ili ne (56). Pritom ne treba zaboraviti na opasnost od diskriminacije po osnovi rezultata genetskog testiranja: ukoliko farmaceutska industrija ne bude zainteresovana za razvoj lekova od kojih samo mali deo populacije može imati koristi, usled genetičke podele, bolesnici sa retkim genotipom mogu ostati bez odgovarajuće terapije (56,58). Pored toga, sakupljanje i dugotrajno skladištenje DNK mora biti regulisano zakonskim aktima koji se tiču informativne saglasnosti i poverljivosti, ali i mogućnosti pristupa informacijama i njihovoj kontroli (63).

Zaključak

Danas se pouzdano zna da praktično svaki način na koji se lekovi metabolišu može da podlegne genetskim varijacijama. Isto tako, ukupan farmakološki efekat, koji zavisi ne samo od metabolizma, već i od apsorpcije, distribucije, izlučivanja i receptora za koje se lekovi vezuju, obično je determinisan uticajem više gena koji kodiraju proteine uključene u njihovu farmakokinetiku i farmakodinamiku (15). Zato je polje farmakogenetike, iako na početku fokusirano na metabolizam i monogensko nasleđivanje, danas prošireno na čitav spektar događaja u dispoziciji lekova i ulogu velikog broja gena (2,64). Trenutno je u toku sistematska potraga za identifikovanjem funkcionalno značajnih varijacija u DNK sekvencama gena koji utiču na efekte različitih lekova (12). Razumevanje mehanizama koji leže u osnovi nasleđenih varijacija u odgovoru na lekove pruža nam mogućnost da izaberemo pravi lek u pravoj dozi (65). Od farmakogenetike se očekuje da poboljša, čak da preokrene pristupe koji se trenutno koriste u medikamentoznoj terapiji, smanjenjem pojave neželjenih efekata lekova, povećavanjem efikasnosti terapije i unapređenjem propisivanja lekova (10). Krajnji cilj će biti razvoj efikasne i bezbedne terapije, zasnovane na već utvrđenom individualnom genetskom profilu (66): ukoliko postoji medicinska potreba, u medicinskoj praksi, genetska informacija biće više nego korisna (62).

Literatura

1. Wolf CR, Smith G, Smith RL. Science, medicine, and the future: Pharmacogenetics. *BMJ* 2000; 320(7240):987-90.
2. Evans WE, McLeod HL. Pharmacogenomics – drug disposition, drug targets and side effects. *N Engl J Med* 2003;348(6):538-49.
3. Schmitz G, Aslanidis C, Lackner KJ. Pharmacogenomics: implications for laboratory medicine. *Clin Chim Acta* 2001;308:43-53.
4. Mancinelli L, Cronin M, Sadée W. Pharmacogenomics: the promise of personalized medicine. *AAPS PharmSci* 2000;2(1):1-20.
5. Steimer W, Zöpf K, von Amelunxen S, Pfeiffer H, Bachofer J, Popp J, et al. Amitriptyline or not, that is the question: pharmacogenetic testing of CYP2D6 and CYP2C19 identifies patients with low or high risk for side effects in amitriptyline therapy. *Clin Chem* 2005;51(2):376-85.
6. Frueh FW, Gurwitz D. From pharmacogenetics to personalized medicine: a vital need for educating health professionals and the community. *Pharmacogenomics* 2004;5(5):571-9.
7. Rogers JF, Nafziger AN, Bertino JS. Pharmacogenetics affects dosing, efficacy and toxicity of cytochrome P450-metabolized drugs. *Am J Med* 2002;113:746-50.
8. Mordini E. Ethical considerations on pharmacogenomics. *Pharm Res* 2004;49:375-9.
9. Ross JS, Ginsburg GS. Integrating diagnostics and therapeutics: revolutionizing drug discovery and patient care. *DDT* 2002;7(16):859-64.
10. Weinshilboum R, Wang L. Pharmacogenetics: inherited variation in amino acid sequence and altered protein quantity. *Clin Pharmacol Ther* 2004;75(4):253-8.
11. Kansagra S, List J. The clinical relevance of genomic variation. *Jama* 2004;291(13):1641.
12. Garrod AE. The incidence of alkaptonuria: a study in chemical individuality. *Lancet* 1902;2:1616-20.
13. Swynghedauw B. Cardiovascular pharmacogenetics and pharmacogenomics. *J Clin Basic Cardiol* 2001; 4:205.
14. Kalow W. Pharmacogenetics, pharmacogenomics and pharmacobiology. *Clin Pharmacol Ther* 2001; 70:1-4.
15. Evans WE, Relling MV. Pharmacogenetics: translating functional genomics into rational therapeutics. *Science* 1999;286:487-91.
16. Bukaveckas BL. Adding pharmacogenetics to the clinical laboratory. Narrow therapeutic index medications as a place to start. *Arch Pathol Lab Med* 2004;128:1330-3.
17. Watson JD, Crick FHC. A structure for deoxyribose nucleic acid. *Nature* 1953;171:737-8.
18. Phillips KA, Veenstra DL, Oren E, Lee JK, Sadée W. Potential role of pharmacogenomics in reducing adverse drug reactions. A systematic review. *JAMA* 2001;286(18):2270-9.
19. Meyer UA. Genotype or phenotype: the definition of pharmacogenetic polymorphism. *Pharmacogenetics* 1991;1:66-7.
20. Meyer UA. The molecular basis of genetic polymorphisms of drug metabolism. *J Pharm Pharmacol* 1994;46:409-15.

21. Relling MV, Giacomini KM. Pharmacogenetics. In: Brunton LL, editor. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 11th ed. New York: McGraw-Hill; 2006. p. 93-115.
22. Aklillu E. Pharmacogenetics of drug metabolising enzymes with special emphasis on Ethiopians [dissertation]. Stockholm: Karolinska Institutet; 2003.
23. Bertilsson L, Dahl ML, Sjöqvist F, Aberg-Wistedt A, Humble M, Johansson I, et al. Molecular basis for rational megaprescribing in ultrarapid hydroxylators of debrisoquine. *Lancet* 1993;341:63.
24. Coutts R, Urichuk L. Polymorphic cytochromes P450 and drugs used in psychiatry. *Cell Mol Neurobiol* 1999;19(3):325-54.
25. Scordo MG. Cytochrome P450 2C9, 2C19 and 2D6 genetic polymorphism. Evaluation of genotyping as a tool for individualised treatment [dissertation]. Stockholm: Karolinska Institutet; 2003.
26. Düsing R. Overcoming barriers to effective blood pressure control in patients with hypertension. *Curr Med Res Opin* 2006;22(8):1545-53.
27. Antikainen RL, Moltchanov VA, Chukwuma SC, Kuulasmaa KA, Marques-Vidal PM, Sans S, et al. Trends in the prevalence, awareness, treatment and control of hypertension: the WHO MONICA Project. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2006;13:13-29.
28. Manunta P, Bianchi G. Pharmacogenomics and pharmacogenetics of hypertension: update and perspectives - the adducin paradigm. *J Am Soc Nephrol* 2006;Suppl 17:30-5.
29. Gardiner SJ, Begg EJ. Pharmacogenetics, drug-metabolizing enzymes, and clinical practice. *Pharmacol Rev* 2006;58:521-90.
30. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Moore PK. Drug elimination and pharmacokinetics. In: Hunter L, editor. *Pharmacology*. 5th ed. London: Elsevier Limited; 2003. p. 106-19.
31. Kirchheiner J, Heesch C, Bauer S, Meisel C, Seringer A, Goldammer M, et al. Impact of the ultrarapid metabolizer genotype of cytochrome P450 2D6 on metoprolol pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Clin Pharmacol Ther* 2004;76:302-12.
32. Smith RL. Polymorphic metabolism of the β -adrenoreceptor blocking drugs and its clinical relevance. *Eur J Clin Pharmacol* 1985;Suppl 28:77-84.
33. Silas JH, McGourty JC, Lennard MS, Tucker GT, Woods HF. Polymorphic metabolism of metoprolol: clinical studies. *Eur J Clin Pharmacol* 1985;28 (Suppl):85-8.
34. Thum T, Borlak J. Gene expression in distinct regions of the heart. *Lancet* 2000;355:979-83.
35. Ismail R, Teh LK. The relevance of CYP2D6 genetic polymorphism on chronic metoprolol therapy in cardiovascular patients. *J Clin Pharm Ther* 2006;31:99-109.
36. Mattson RH, Cramer JA, Collins JF. Prognosis for total control of complex partial and secondarily generalized tonic clonic seizures. *Neurology* 1996;47(1):68-76.
37. Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med* 2000;342:314-9.
38. Löscher W. Current status and future directions in the pharmacotherapy of epilepsy. *Trends Pharmacol Sci* 2002;23(3):113-8.
39. Szoek CEI, Newton M, Wood JM, Goldstein D, Berkovic SF, O'Brien TJ, et al. Update on pharmacogenetics in epilepsy: a brief review. *Lancet Neurol* 2006;5:189-96.
40. Spurr NK. Pharmacogenetic studies of epilepsy drugs: are we there yet? *Trends Genet* 2006;22(5):250-2.
41. Tate SK, Depondt C, Sisodiya SM, Cavalleri GL, Schorge S, Soranzo N, et al. Genetic predictors of the maximum doses patients receive during clinical use of the anti-epileptic drugs carbamazepine and phenytoin. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005;102: 5507-12.
42. Desta Z, Zhao X, Shin JG, Flockhart DA. Clinical significance of the cytochrome P450 2C19 genetic polymorphism. *Clin Pharmacokinet* 2002;41(12): 913-58.
43. Schwarz UI. Clinical relevance of genetic polymorphisms in the human CYP2C9 gene. *Eur J Clin Invest* 2003;33(Suppl 2):23-30.
44. Caraco Y, Muszkat M, Wood AJJ. Phenytoin metabolic ratio: a putative marker of CYP2C9 activity in vivo. *Pharmacogenetics* 2001;11:587-96.
45. Kerb R, Aynacioglu AS, Brockmöller J, Schlagenhauer R, Bauer S, Szekeres T, et al. The predictive value of MDR1, CYP2C9, and CYP2C19 polymorphisms for phenytoin plasma levels. *Pharmacogenomics J* 2001;1:204-10.
46. Hung CC, Lin CJ, Chen CC, Chang CJ, Liou HH. Dosage recommendation of phenytoin for patients with epilepsy with different CYP2C9/CYP2C19 polymorphisms. *Ther Drug Monit* 2004;26:534-40.
47. Kirchheiner J, Tsahuridu M, Jabrane W, Roots I, Brockmöller J. The CYP2C9 polymorphism: from enzyme kinetics to clinical dose recommendations. *Personalized Med* 2004;1(1):63-84.
48. Van der Weide J, Steijns LS, van Weelden MJ, de Haan K. The effect of genetic polymorphism of cytochrome P450 CYP2C9 on phenytoin dose requirement. *Pharmacogenetics* 2001;11:287-91.
49. Brosen K. Some aspects of genetic polymorphism in the biotransformation of antidepressants. *Therapie* 2004;59(1):5-12.
50. Kirchheiner J, Nickchen K, Bauer M, Wong M, Licinio J, Roots I, et al. Pharmacogenetics of antidepressants and antipsychotics: the contribution of allelic variations to the phenotype of drug response. *Mol Psychiatry* 2004;9:442-73.
51. Licinio J, Wong ML. The pharmacogenomics of depression. *Pharmacogenomics J* 2001;1:175-7.
52. Kvist EE, Al-Shurbaji A, Dahl ML, Nordin C, Alvan G, Stahle L. Quantitative pharmacogenetics of nortriptyline: a novel approach. *Clin Pharmacokinet* 2001;40(11):869-77.
53. Dahl ML, Bertilsson L, Nordin C. Steady-state plasma levels of nortriptyline and its 10-hydroxy metabolite: relationship to the CYP2D6 genotype. *Psychopharmacology* 1996;123:315-9.
54. McLeod HL, Evans WE. Pharmacogenomics: unlocking the human genome for better drug therapy. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2001;41:101-21.
55. Johnson JA. Pharmacogenetics: potential for individualized drug therapy through genetics. *TIG* 2003;19(11):660-6.
56. Breckenridge A, Lindpaintner K, Lipton P, McLeod H, Rothstein M, Wallace H. Pharmacogenetics: ethical problems and solutions. *Nat rev Genet* 2004; 5:676-80.
57. Ross JS, Ginsburg GS. The integration of molecular diagnostics with therapeutics. *Am J Clin Pathol* 2003;119:26-36.
58. Fierz W. Challenge of personalized health care: to what extent is medicine already individualized and what are the future trends? *Med Sci Monit* 2004;10(5):RA111-23.
59. Shah RR. Pharmacogenetics in drug regulation: promise, potential and pitfalls. *Phil Trans R Soc B* 2005;360:1617-38.
60. Roden DM, Altman RB, Benowitz NL, Flockhart DA, Giacomini KM, Johnson JA, et al. Pharmacogenomics: challenges and opportunities. *Ann Intern Med* 2006;145:749-57.
61. Mathijssen RHJ, van Schaik RHN. Genotyping and phenotyping cytochrome P450: perspectives for cancer treatment. *Eur J Cancer* 2006;42:141-8.
62. Phillips KA, Veenstra DL, Sadée W. Implications of the genetics revolution for health services research

- rch: pharmacogenomics and improvements in drug therapy. HSR 2000;35(5):128-40.
63. Corrigan OP. Pharmacogenetics, ethical issues: review of the Nuffield Council on Bioethics Report. J Med Ethics 2005;31:144-8.
 64. Weinshilboum RM, Wang L. Pharmacogenetics and pharmacogenomics: development, science and translation. Annu Rev Genomics Hum Genet 2006;7:223-45.
 65. Caldwell J. Pharmacogenetics and individual variation in the range of amino acid adequacy: the biological aspects. J Nutr 2004;134:1600-4.
 66. Zilberstein M. Mining the human genome for new health therapies. Fertil Steril 2004;81(Suppl 2):4-8.

PHARMACOGENETICS – FUTURE OF THE DRUG THERAPY

Natasa Djordjevic and Slobodan Jankovic

Individual variation in response to drugs is an important clinical problem, which ranges from failure to respond to a drug to adverse drug reactions. Medical therapy still aims at the broadest patient population that might possibly benefit from it, relying on statistical analysis of this population's response for predicting therapeutic outcome. Yet, certain percentage of patients will obtain no benefit from a given drug, or will experience toxicity. Pharmacogenetics, which deals with the genetic basis underlying variable drug response, offers the potential of individualizing drug therapy, and through optimizing efficacy and minimizing toxicity it increases the possibility for a wide range of diseases to be cured and controlled. *Acta Medica Medianae* 2007;46(2): 57-62.

Key words: *pharmacogenetics, genetic polymorphism, drug metabolism, drug response*