

# Farmakogenetika inhibitora protonske pumpe

---

Vlašić, Martina

Professional thesis / Završni specijalistički

2022

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Pharmacy and Biochemistry / Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:163:731666>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-09-18**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
FARMACEUTSKO-BIOKEMIJSKI FAKULTET

Martina Vlašić

# FARMAKOGENETIKA INHIBITORA PROTONSKE PUMPE

Specijalistički rad

Zagreb, 2022

PSS studij: Poslijediplomski specijalistički studij Klinička farmacija

Mentor rada: izv. prof. dr. sc. Nada Božina dr. med.

Specijalistički rad obranjen je dana 10. 3. 2022. na Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu

Sveučilišta u Zagrebu, pred povjerenstvom u sastavu:

1. prof. dr. sc. Karmela Barišić
2. izv. prof. dr. sc. Nada Božina
3. prof. dr. sc. Vesna Bačić Vrca

Rad ima 72 listova.

Rad je izrađen na Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu u sklopu poslijediplomskog specijalističkog studija Klinička farmacija pod stručnim vodstvom izv. prof. dr. sc. Nade Božine, dr. med.

*Zahvaljujem prof. dr. sc. Nadi Božini na pomoći, izdvojenom vremenu i stručnim savjetima tijekom izrade ovog specijalističkog rada.*

*Zahvaljujem svojoj obitelji na strpljenju, razumijevanju i neizmjernoj podršci.*

## SAŽETAK

**Cilj istraživanja:** Cilj ovog rada je utvrditi utjecaj genetičkog polimorfizma *CYP2C19* na farmakokinetiku inhibitora protonske pumpe (IPP) te prikazati utjecaj različitih varijanti ovog gena na ishode liječenja.

**Materijali i metode:** Pretraživanjem znanstvene literature detaljno je opisan utjecaj polimorfizma *CYP2C19* na IPP-e i ishode liječenja ovisno o fenotipu. Pretraživanjem terapijskih smjernica stručnih farmakogenomskih društava, pregledno su prikazane preporuke o prilagodbi farmakoterapije farmakogenomskim analizama.

**Rezultati:** Polimorfizam gena *CYP2C19* utječe na farmakoterapiju s IPP-ima. Fenotip sporog i intermedijarnog metabolizatora povezuje se s boljim terapijskim ishodom u odnosu na normalne, brze i ultra brze metabolizatore. Zbog povišene razine IPP-a u serumu ti pacijenti kod kronične terapije mogu razviti više nuspojava. Primjena IPP-a s drugim lijekovima - supstratima, inhibitorima ili induktorima enzima *CYP2C19* - dovodi do različitog terapijskog ishoda ovisno o fenotipu.

**Zaključak:** Doziranje IPP-a prema genotipu *CYP2C19* može pomoći u individualizaciji farmakoterapije s IPP-ima i boljem terapijskom ishodu.

## SUMMARY

**Objectives:** The aim of this study was to determine the influence of *CYP2C19* genetic polymorphism on the pharmacokinetics of proton pump inhibitors (PPI) and to show the influence of different variants of this gene on treatment outcomes.

**Materials and methods:** By reviewing scientific literature the effect of *CYP2C19* polymorphism on PPI and phenotype-dependent treatment outcomes was described in detail. By searching through therapeutic guidelines of professional pharmacogenomic societies the recommendations on the adaptation of pharmacotherapy to pharmacogenomic analyzes were clearly presented.

**Results:** Polymorphism of the *CYP2C19* gene affects pharmacotherapy with PPIs. The slow and intermediate metabolizer phenotype is associated with a better therapeutic outcome compared to normal, fast and ultrafast metabolizers. Due to elevated serum PPI levels these patients may develop more side effects with chronic therapy. Administration of PPIs with other drugs, substrates, inhibitors or inducers of *CYP2C19* enzymes leads to a different therapeutic outcome depending on the phenotype.

**Conclusion:** Dosing of PPIs according to the *CYP2C19* genotype may help to individualize pharmacotherapy with PPIs and improve the therapeutic outcome.

<b>1. UVOD I PREGLED PODRUČJA ISPITIVANJA</b> .....	1
<b>1.1. FIZIOLOGIJA LUČENJA ŽELUČANE KISELINE</b> .....	1
<b>1.2. INHIBITORI PROTONSKE PUMPE</b> .....	3
<b>1.2.1. FARMAKODINAMIKA INHIBITORA PROTONSKE PUMPE</b> .....	4
<b>1.2.2. FARMAKOKINETIKA INHIBITORA PROTONSKE PUMPE</b> .....	6
<b>1.2.2.1. METABOLIZAM INHIBITORA PROTONSKE PUMPE</b> .....	8
<b>1.2.3. NUSPOJAVE INHIBITORA PROTONSKE PUMPE</b> .....	10
<b>1.3. GENETIČKA VARIJABILNOST METABOLIČKIH ENZIMA</b> .....	12
<b>1.3.1. ENZIMI CYTOKROM P450 (CYP)</b> .....	12
<b>1.3.2. POLIMORFIZAM ENZIMA CITOKROM P450</b> .....	13
<b>1.3.3. POLIMORFIZAM ENZIMA CITOKROM P450 2C19</b> .....	14
<b>1.4. FARMAKOGENETIKA/FARMAKOGENOMIKA</b> .....	18
<b>2. CILJ ISTRAŽIVANJA</b> .....	20
<b>3. MATERIJALI I METODE – SUSTAVNI PREGLED SAZNANJA O TEMI</b> .....	21
<b>3.1. UTJECAJ POLIMORFIZMA CITOKROMA P450 2C19 NA INHIBITORE PROTONSKE PUMPE</b> .....	21
<b>3.2. NUSPOJAVE OVISNE O POLIMORFIZMU</b> .....	26
<b>3.3. INTERAKCIJE</b> .....	28
<b>3.3.1. INTERAKCIJE LIJEK-LIJEK-GEN</b> .....	29
<b>3.3.1.1. INTERAKCIJE POSREDOVANE ENZIMOM CITOKROM P450 2C19</b> .....	30
<b>3.3.1.1.1. KLOPIDOGREL</b> .....	30
<b>3.3.1.1.2. RIFAMPICIN</b> .....	31
<b>3.3.1.1.3. SELEKTIVNI INHIBITORI PONOVNE POHRANE SEROTONINA</b> .....	32
<b>3.3.1.1.4. VORIKONAZOL</b> .....	33
<b>3.3.1.1.5. DIAZEPAM</b> .....	33
<b>3.3.1.1.6. FENITOIN</b> .....	34
<b>3.3.1.1.7. VARFARIN</b> .....	34
<b>3.3.1.1.8. EFAVIRENZ</b> .....	35
<b>3.3.1.1.9. NELFINAVIR</b> .....	35
<b>3.3.1.2. INTERAKCIJE POSREDOVANE ENZIMOM CITOKROM P450 3A4</b> .....	36
<b>3.3.1.2.1. TAKROLIMUS</b> .....	36
<b>3.3.1.2.2. KETOKONAZOL</b> .....	36
<b>3.3.1.2.3. KLARITROMICIN</b> .....	37
<b>3.3.1.2.4. KARBAMAZEPIN</b> .....	37
<b>3.3.1.3. INTERAKCIJE POSREDOVANE ENZIMOM CITOKROM P450 1A2</b> .....	37
<b>3.3.1.3.1. KLOZAPIN</b> .....	37
<b>3.3.1.4. INTERAKCIJE S BILJNIM PROIZVODIMA POSREDOVANE ENZIMOM CYP 450</b> .....	38

3.3.1.4.1. GOSPINA TRAVA ( <i>HYPERICUM PERFORATUM L.</i> ) .....	38
3.3.1.4.2. GINKO ( <i>GINKO BILOBA L.</i> ) .....	38
3.4. SMJERNICE REGULATORNIH TIJELA .....	39
3.5. PRIKAZ SLUČAJA.....	42
3.5.1. TROVANJE FENITOINOM POVEZANO S PRIMJENOM OMEPRAZOLA KOD DJETETA S VARIJANTNIM <i>CYP2C9</i> .....	42
3.5.2. RABDOMIOLIZA POVEZANA S ATORVASTATINOM I AKUTNO ZATAJENJE BUBREGA U GENETIČKI PREDISPONIRANIH PACIJENATA S POTENCIJALNOM INTERAKCIJOM LIJEK-LIJEK ...	43
4. RASPRAVA.....	45
5. ZAKLJUČAK .....	50
6. LITERATURA .....	52
7. POPIS OZNAKA, KRATICA I SIMBOLA .....	63
8. ŽIVOTOPIS .....	64



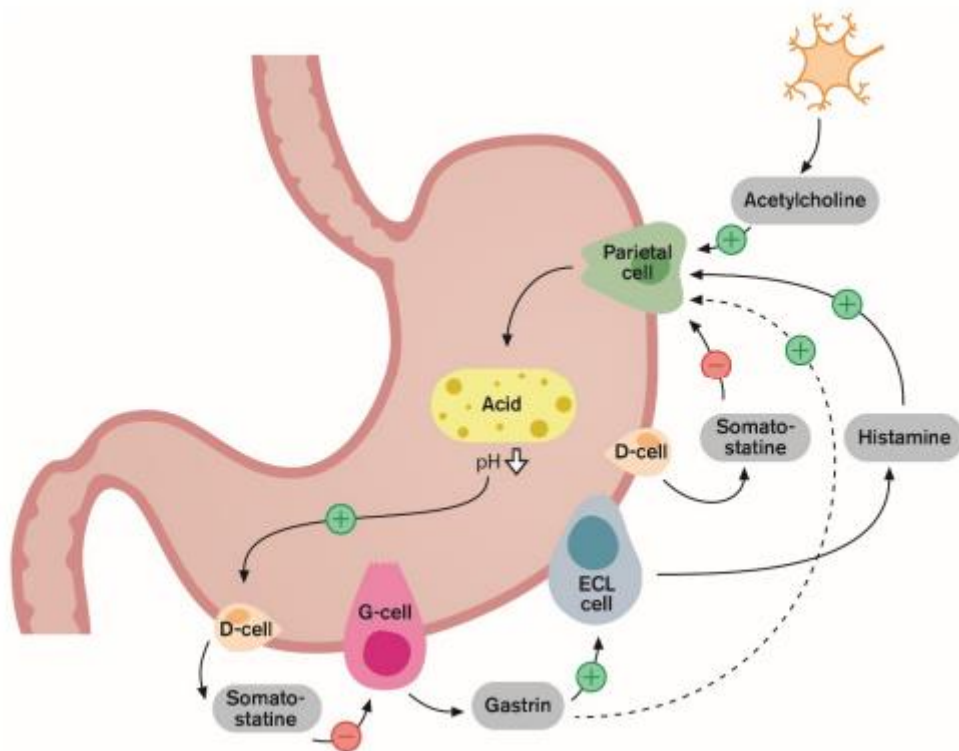
# 1. UVOD I PREGLED PODRUČJA ISPITIVANJA

Poremećaj lučenja želučane kiseline vodi do razvoja peptičkih bolesti, kod kojih nastaju oštećenja sluznice želuca zbog neravnoteže protektivnih faktora. Inhibitori protonske pumpe (IPP) su lijekovi koji inhibiraju lučenje želučane kiseline. Oni su u kliničkoj primjeni od kraja osamdesetih godina prošlog stoljeća i spadaju među najviše propisivane lijekove. Smatraju se sigurnim lijekovima zbog dobrog farmakokinetičkog profila (1). Iako se oni smatraju iznimno sigurnim lijekovima, kod određenog broja pacijenata dolazi do nepovoljnog terapijskog odgovora i razvoja nuspojava pri prosječnim dozama lijeka (2). Smatra se da je to zbog varijacija gena *CYP2C19* - koji kodira izoenzim *CYP2C19*, a on predstavlja glavni put metaboliziranja IPP-a. Na osnovu kombinacije alela postoji više fenotipova *CYP2C19* koji se razlikuju prema sposobnosti metaboliziranja IPP-a. Mogućnost individualnog doziranja prema farmakogenetičkoj analizi omogućila bi predviđanje koncentracije IPP-a u serumu i bolju terapijsku učinkovitost (3, 4).

## 1.1. FIZIOLOGIJA LUČENJA ŽELUČANE KISELINE

Parijetalne stanice želuca odgovorne su za lučenje želučane kiseline što, je regulirano putem hormonalnih (gastrin), parakrinih (histamin, somatostatin) i neuronalnih (acetilkolin) mehanizama. Regulacija tih mehanizama omogućuje pravilno lučenje kiseline kako ne bi došlo do oštećenja sluznice jednjaka i želuca i da bi se osigurala probava hrane. Parijetalna stanica posjeduje receptore za gastrin, histamin i acetilkolin. Vezanjem acetilkolina i gastrina za receptore, raste citoplazmatski kalcij, koji stimulira protein-kinazu te dolazi do stimulacije  $H^+/K^+-ATP$  -aze (protonske pumpe).  $H^+/K^+-ATP$  -aza regulira izlučivanje citoplazmatskog vodikovog iona ( $H^+$ ) u lumen želuca u zamjenu za izvanstanični kalijev ion ( $K^+$ ) te s kloridnim ionom ( $Cl^-$ ) tvori želučanu kiselinu. Želučane endokrine stanice nalik na enterokromafine stanice (ECL stanice), posjeduju receptore za acetilkolin i gastrin, koji potiču oslobađanje histamina. Vezanjem histamina na  $H_2$  receptore na parijetalnim stanicama

dolazi do aktivacije adenilat-ciklaze, povećanja razine cikličkog adenozin-monofosfata i aktivacije protein-kinaze te lučenja želučane kiseline. Mehanizmom povratne sprege dolazi do inhibicije lučenja želučane kiseline. Sniženi pH želučanog sadržaja uzrokuje prekid lučenja želučane kiseline putem somatostatina koji se luči iz antralnih D stanica. Protonske pumpe su u stalnom prometu - neaktivne pumpe nalaze se u vezikulama u citoplazmi, dok su aktivne na membrani. Promet pumpi reguliran je citoplazmatskim kalcijem i cikličkim adenozin-monofosfatom, pa povećanje njihove razine dovodi do povećanog protoka pumpi. Ukoliko dođe do poremećaja regulacije lučenja kiseline, utoliko se javlja povećano ili smanjeno lučenje iste, što je potrebno liječiti (1, 5, 6).

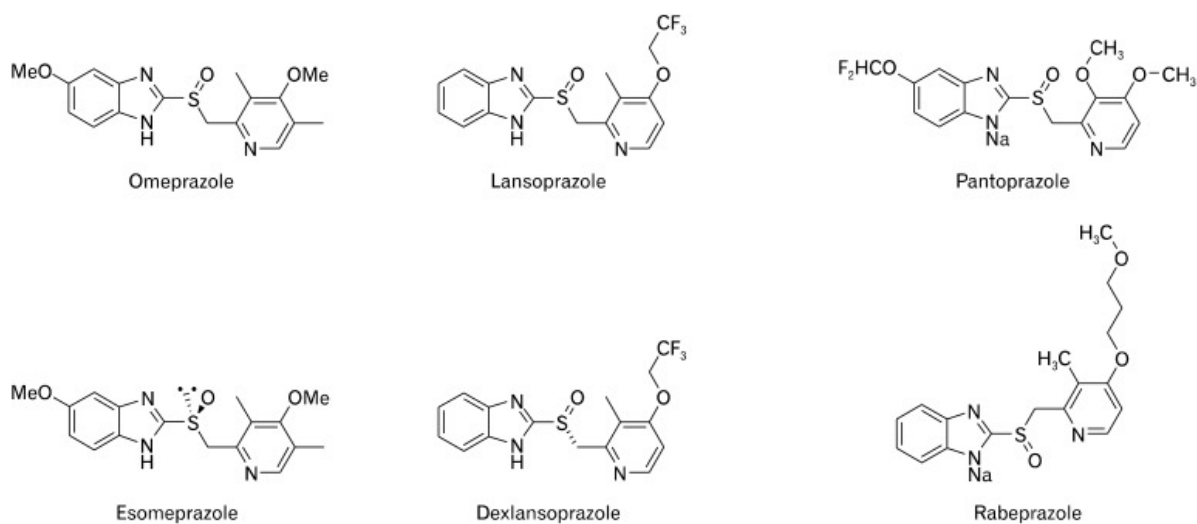


**Slika 1.** Fiziologija lučenja želučane kiseline. Preuzeto od Helgadottir i suradnici (7).

## 1.2. INHIBITORI PROTONSKE PUMPE

IPP-i predstavljaju skupinu lijekova koja inhibira lučenje želučane kiseline u parijetalnim stanicama želuca i time smanjuje kiselost želučanog sadržaja. Upotrebljavaju se za liječenje gastroezofagealne refluksne bolesti, peptičnog ulkusa, oštećenja želučane suznice izazvanog stresom i Zollinger-Ellisonovog sindroma. Infekcija bakterijom *Helicobacter pylori* ili primjena nesteroidnih protuupalnih lijekova uzrokuje oko 90% peptičnih ulkusa (1).

Za kliničku primjenu dostupni su lijekovi prve generacije (omeprazol, pantoprazol i lansoprazol) i lijekovi druge generacije (esomeprazol, rabeprazol i deklansoprazol) (3). Omeprazol i lansoprazol su racemične smjese R- i S-izomera. S-izomer omeprazola je esomeprazol, a R-izomer lansoprazola je deklansoprazol (1). Deklansoprazol nije registriran u Hrvatskoj. Svi IPP-i nalaze se na tržištu u oblicima za oralnu primjenu, a pantoprazol i esomeprazol dostupni su i u intravenskim oblicima (9-13).

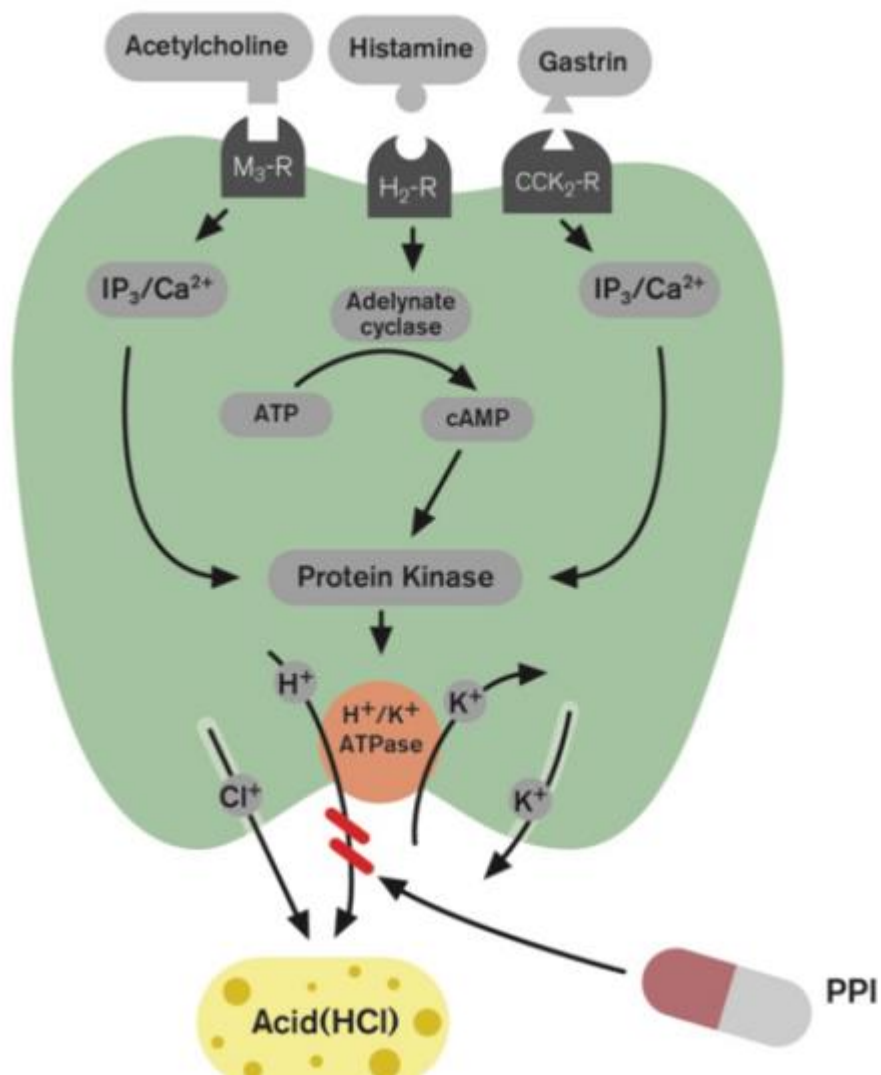


**Slika 2.** Struktura Inhibitora protonske pumpe. Preuzeto od Shin i suradnici (8).

### 1.2.1. FARMAKODINAMIKA INHIBITORA PROTONSKE PUMPE

IPP-i inhibiraju bazalno i hranom stimulirano izlučivanje želučane kiseline inhibicijom aktivnosti protonske pumpe. U ekvivalentnim dozama pokazuju malu razliku u kliničkoj djelotvornosti (1).

IPP-i su supstituirani imidazoli koji se primjenjuju kao neaktivni predlijekovi. Oni su slabe lipofilne baze ( $pK_a$  4-5), lako difundiraju u kisele kanaliće parijetalnih stanica gdje se nakupljaju, te je njihova koncentracija na luminalnoj površini protonske pumpe oko 1.000 puta veća od one u krvi. Vrlo brzo se ioniziraju i prelaze u aktivni oblik, reaktivni tiofilni sulfonamidni kation (1). Vežu se kovalentnom vezom za cistein (Cys) na alfa podjedinici  $H^+/K^+$ -ATP-aze i stvaraju relativno stabilne disulfide s jednim ili više enzima cisteina dostupnih s luminalne površine enzima. Primarno mjesto vezanja svih IPP-a je cistein 813 na  $\alpha$ -podjedinici želučane  $H^+/K^+$ -ATP-aze te ova veza zaustavlja lučenje kiseline. Pantoprazol se dodatno veže još za cistein 822, koji je također odgovoran za inhibiciju kiseline. Ostali IPP-i dodatno se vežu na drugi cistein s luminalne strane, koji nije odgovoran za inhibiciju kiseline. Mjesta vezanja razlikuju se s obzirom na određeni IPP (8).



**Slika 3.** Farmakodinamika inhibitora protonske pumpe. Preuzeto iz Helgadottir i sur. (7).

Kratice: PPI - inhibitori protonske pumpe,  $H^+/K^+$ -ATP-aza - protonska pumpa,  $IP_3$  - inozitol-trifosfat, cAMP - ciklički adenzin-monofosfat,  $CCK_2$ -R - kolekistokinin receptor tip 2,  $H_2$ -R - histamin receptor tip 2,  $M_3$ -R - muskarinski receptor tip 3.

### 1.2.2. FARMAKOKINETIKA INHIBITORA PROTONSKE PUMPE

IPP-i su acidolabilni, formulirani su kao želučanootporne kapsule ili tablete s odgođenim oslobađanjem, kako bi se zaštitili od utjecaja želučane kiseline. Ako je potrebno, kapsule se mogu otvoriti i otopiti u negaziranoj vodi ili blago kiseloj tekućini. Bioraspoloživost lansoprazola smanjena je za oko 50 % u prisutnosti hrane, a hrana utječe i na bioraspoloživost esomeprazola, dok na omeprazol, rabeprazol i pantoprazol nema utjecaja, samo može utjecati na varijabilnost vremena početka apsorpcije (9-13). Kod praznog želuca samo 10 % protonskih pumpi luči želučanu kiselinu, tako da bi IPP-e trebalo uzimati 1 sat prije obroka, odnosno doručka. To bi omogućilo maksimalan rad protonske pumpe pri vršnoj koncentraciji IPP-a u serumu. Nakon prolaska kroz želudac apsorbiraju se u proksimalnom dijelu tankog crijeva (1).

Svi IPP-i vežu se na proteine plazme oko 98 % (9 - 13). Imaju kratko poluvrijeme eliminacije (1 - 2 sata), pa je malo vjerojatno da će se nakupljati, čak i kod smanjenog klirensa. Oko 80 % oralne doze izlučuje se urinom u obliku metabolita, a ostatak fecesom. Unatoč kratkom poluvremenu eliminacije, inhibicija lučenja kiseline traje do 24 sata, zbog inaktivacije  $H^+/K^+$ -ATP-aze. Za sintezu novih molekula  $H^+/K^+$ -ATP-aze potrebno je najmanje 18 sati (1), a za potpunu regeneraciju 54 sata (3). Međutim, ustanovljeno je da je disulfidna veza između IPP-a i  $H^+/K^+$ -ATP-aze prilično slaba i da je podložna cijepanju sa glutationom koji se nalazi u parijetalnim stanicama. Cijepanjem disulfidne veze sa cisteinima 813 i 822 obnavlja se aktivnost enzima dok cijepanjem disulfidnih veza s drugim cisteinima ne dolazi do obnove enzima, jer one nisu odgovorne za inhibiciju  $H^+/K^+$ -ATP-aze. Omeprazol se veže za aminokiselinu cistein 813 i 892, dok se pantoprazol veže na cistein 813 i 822 i obje veze odgovorne su za inhibiciju enzima, ali je cistein 822 teže dostupan, pa je ta veza čvršća. Stabilnost vezanja IPP-a jedan je od faktora koji utječe na vrijeme trajanja inhibitorne aktivnosti (8). Do poništavanja inhibicije  $H^+/K^+$ -ATP-aze može doći ili *de novo* sintezom ili cijepanjem disulfidne veze između IPP-a i proteina. Kod lansoprazola i omeprazola, poluvrijeme oporavka  $H^+/K^+$ -ATP-aze je 13 - 27 sati, a kod pantoprazola 46 sati (14).

Prvih dana primjene IPP-a može doći do razlika u brzini nastupa djelovanja i trajanja inhibicije lučenja želučane kiseline, ovisno o primijenjenom IPP-u, što se gubi ponavljanom primjenom. Puni nastup djelovanja nastupa nakon 3 - 4 dana kada su sve molekule protonske pumpe inaktivirane. Prestanak djelovanja također nastupa nakon 3 - 4 dana, koliko je potrebno da se uspostavi potpuno izlučivanje želučane kiseline (1).

Stupanj inhibicije izlučivanja želučane kiseline izravno je povezan s količinom IPP-a vezanog za nju, što je povezano s ukupnom dozom i površinom ispod krivulje plazmatske koncentracije u vremenu (AUC od engl. *Area Under the Plasma Concentration-Time Curve*), a ne s koncentracijom lijeka u plazmi. Učinkovitost IPP-a procjenjuje se određivanjem AUC-a i vrijednosti intragastričnog pH (8).

Ustanovljeno je da se povećanjem učestalosti doziranja postiže bolja kontrola inhibicije želučane kiseline, dok povećanje doze nakon postizanja optimalne doze nema učinka (8). Međutim, tada postoji opasnost od smanjene adhezije pacijenata, a time i uspješnosti terapije.

**Tablica 1.** Farmakokinetika inhibitora protonske pumpe (1, 15).

Lijek	pKa	Bioraspoloživost (%)	$t_{1/2}$ (h)	Tmax (h)	Uobičajena doza	Metabolizam u jetri	Inhibitor CYP2C19	Farmakokinetika
omeprazol	4	40-65	0,5-1,0	1-3	20-40 mg qd	CYP2C19 (glavni put, >80%), CYP3A4 (sporedni put)	Da	Nelinearna
esomeprazol	4	>80	1,5	1,6	20-40 mg qd	CYP2C19 (glavni put, >70%), CYP3A4 (sporedni put)	Da	Nelinearna
lansoprazol	4	>80	1,0-2,0	1,7	30 mg qd	CYP2C19 (glavni put, >80%), CYP3A4 (sporedni put)	Ne	Linearna
dekslanzoprazol	4	NA	1,0-2,0	5	30-60 mg qd	CYP2C19 (glavni put, >80%), CYP3A4 (sporedni put)	Ne	Linearna
pantoprazol	3,9	77	1,0-1,9	2,5-4,0	40 mg qd	CYP2C19 (glavni put, >80%), CYP3A4 (sporedni put)	Ne	Linearna
rabeprazol	5	52	1,0-2,0	3,1	20 mg qd	neenzimatska redukcija, CYP2C19 (minimalno)	Ne	Linearna

Kratice:  $t_{1/2}$  - poluvrijeme eliminacije lijeka, Tmax – vrijeme do postizanja vršne koncentracije u plazmi, pKa – logaritam konstante disocijacije kiseline, CYP2C19 – citokrom P450 2C19, CYP3A4 – citokrom P450 3A4, NA - nema dostupnih podataka, qd – jednom dnevno.

### 1.2.2.1. METABOLIZAM INHIBITORA PROTONSKE PUMPE

Većina IPP-a se u potpunosti metabolizira putem enzima citokroma P450 (CYP450) u jetri. Glavni dio njihovog metabolizma odvija se putem enzima CYP2C19, a preostali dio putem enzima CYP3A4. Metabolički put omeprazola, pantoprazola, lansoprazola i rabeprazola prikazan je na slici 4 (2, 3).

Omeprazol je racemična smjesa dva enantiomera R-omeprazola i S-omeprazola. Glavni metaboliti su: neaktivni 5-O-desmetilomeprazol, 5 i 3-hidroksimeprazol i omeprazol sulfon. Glavni put metabolizma R-omeprazola je putem enzima CYP2C19 u 5-hidroksimeprazol, koji se zatim, preko enzima CYP3A4 metabolizira u 5-hidroksimeprazol sulfon. Afinitet omeprazola prema CYP3A4 je 10 puta manji nego prema CYP2C19 i ovim se putem on djelomično metabolizira u omeprazol sulfon, a zatim preko CYP2C19 u 5-hidroksimeprazol sulfon (2, 16, 17).

S-omeprazol se primarno pretvara u 5-O-desmetilomeprazol putem CYP2C19, a putem CYP3A4 u 3-hidroksimeprazol (18). S-omeprazol ima veći afinitet prema CYP3A4, kao i prema stvaranju omeprazol sulfona. Metabolizam S-omeprazola je sporiji od R-omeprazola, veća je izloženost lijeku, površina ispod krivulje plazmatske koncentracije u vremenu je veća, pa omogućuje bolju kontrolu izlučivanja želučane kiseline. Prilikom primjene standardnih doza S-omeprazola u odnosu na pantoprazol, lansoprazol i rabeprazol, ustanovljeno je da S-omeprazol ima veći AUC (2, 16, 17).

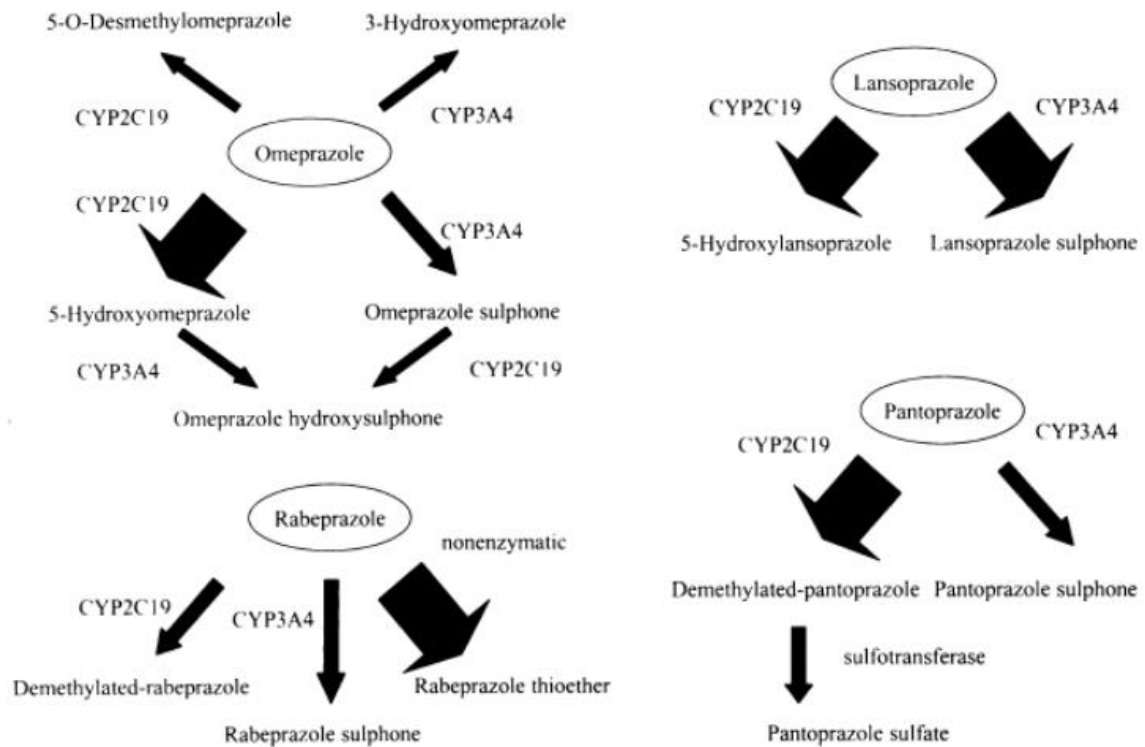
Omeprazol i esomeprazol imaju nelinearnu farmakokinetiku. AUC se neproporcionalno povećava s ponovljenom dozom. Do toga dolazi zbog autoinhibicije enzima CYP2C19 koju uzrokuju omeprazol i esomeprazol, što dovodi do smanjenog prvog prolaza kroz jetru i smanjenog sustavnog klirensa. Autoinhibicija je veća kod esomeprazola nego kod omeprazola (3, 9, 11).

Lansoprazol je racemična smjesa dvaju enantiomera, R- lansoprazola i S-lansoprazola. Metabolizira se putem CYP2C19 u 5-hidroksilansoprazol, a putem CYP3A4 u lansoprazol sulfon, koji zatim putem CYP2C19 prelazi u 5-hidroksilansoprazol sulfon. R-lansoprazol ima veći afinitet prema CYP3A4, a S-lansoprazol prema CYP2C19. R-lansoprazol dolazi kao dekslansoprazol (2, 18).



Metabolizam pantoprazola još nije do kraja utvrđen. Glavni put metaboliziranja, koji opisuju Horai i suradnici, je demetilacija putem CYP2C19, gdje nastaje demetilpantoprazol, nakon čega slijedi konjugacija sulfata i nastaje glavni metabolit u serumu, pantoprazol sulfat, dok manji metabolički put predstavlja stvaranje pantoprazol sulfona putem CYP3A4. Američka agencija za hranu i lijekove (FDA) navodi isti glavni put metaboliziranja kao i Horai i suradnici, ali navode da se putem CYP3A4 događa oksidacija. Neki autori navode da putem CYP2C19 nastaje 5-hidroksi metabolit, što je slično putu metabolizma drugih IPP-a. S obzirom na više predloženih mehanizama, potrebna su dodatna istraživanja kako bi se utvrdio točan put metaboliziranja pantoprazola (2, 18).

Metabolizam rabeprazola je manje ovisan o enzimu CYP2C19, jer je njegov glavni metabolički put stvaranje rabeprazol tioetera neenzimatskom redukcijom, koji može prijeći putem CYP2C19 u desmetil rabeprazol tioeter. Neki autori navode da ovaj put može inhibirati CYP3A4, ali puno sporijom brzinom. Rabeprazol također putem CYP2C19 prelazi u desmetil rabeprazol, koji bi čak putem CYP2D6 mogao prijeći u desmetil rabeprazol tioeter. Biotransformacijom rabeprazola putem CYP3A4 nastaje rabeprazol sulfon. Metabolizam putem enzima CYP2C19 i CYP3A4 manje je izražen (2, 18).



**Slika 4.** Metabolički put omeprazola, lansoprazola, pantoprazola i rabeprazola (2)

### 1.2.3. NUSPOJAVE INHIBITORA PROTONSKE PUMPE

Nuspojave je svaka štetna i neželjena reakcija na lijek koji je primijenjen u terapijskoj dozi za određenu indikaciju. U nuspojave spadaju i neželjeni učinci koji mogu nastati zbog medikacijskih pogrešaka, kao i zbog primjene lijeka izvan odobrenja za stavljanje lijeka u promet. Terapijski ishod lijeka ovisi o dobi, spolu, rasi, funkciji organa, prehrani, pušenju, primjeni drugih lijekova i genetskoj predispoziciji (19).

IPP-i se zbog svoje djelotvornosti, ali i sigurnosnog profila, danas široko propisuju u kliničkoj praksi. Međutim, u posljednje vrijeme sve je više nuspojave povezanih s upotrebom IPP-a, pogotovo kod kronične upotrebe. Sve je češća upotreba IPP-a kao dijela gastroprotekcije kod kroničnih stanja koja zahtijevaju primjenu više lijekova.

Razvoj hipomagnezemije posljedica je inhibitornog djelovanja IPP-a na apsorpciju magnezija iz probavnog trakta. Ovaj proces je reverzibilan, pa već četiri dana nakon prestanka upotrebe IPP-a dolazi do normalizacije serumskog magnezija. Američka agencija za hranu i lijekove je izdala preporuke o periodičnom praćenju serumskog magnezija kod pacijenata na dugotrajnoj terapiji IPP-ima, a pogotovo kod istodobne primjene s drugim lijekovima koji uzrokuju hipomagnezemiju.

Za apsorpciju kalcija i vitamina B12 potrebna je želučana kiselina, koja je upotrebom IPP-a smanjena. Njihov nedostatak u organizmu može dovesti do prijeloma kostiju i osteoporoze, kao i do neuroloških poremećaja.

Također smanjena količina želučane kiseline može dovesti do nedostatka željeza u organizmu i do razvoja simptoma sideropenične anemije (14, 20).

Zaštita od infekcija koju pruža želučana kiselina gubi se upotrebom IPP-a jer oni uzrokuju pH veći od 4. Želučana kiselina pri pH ispod 4 ima baktericidni učinak, a povećanjem pH, taj se učinak gubi. Njihova upotreba smanjuje baktericidno djelovanje neutrofila, dolazi do promjena rasta bakterija u tankom i debelom crijevu i prodiranja bakterija iz probavnog sustava. Povećava se osjetljivost i incidencija infekcija sa *Salmonellom*, *Campylobacter jejuni*, *Escherichiom coli*, *Clostridiumom difficile*, *Vibriom Cholerae* i *Listeriom* (21).

Respiratorne infekcije također se povezuju s upotrebom IPP-a, a smatra se da do toga dolazi zbog povećane bakterijske kolonizacije grkljana, jednjaka i pluća, a to je posljedica promijenjenog pH (22). Povećanu incidenciju upale pluća kod korisnika IPP-a pokazali su Lin i suradnici u retrospektivnoj kohortnoj studiji, gdje su ustanovili da kod pacijenata s dijabetesom tipa 2 koji su u svojoj terapiji imali IPP, postoji 1,7 puta veći rizik od upale pluća. Ustanovili su i da je veći rizik upale pluća prilikom primjene omeprazola, esomeprazola i pantoprazola u odnosu na lansoprazol i rabeprazol (23).

Upotreba IPP-a povećava rizik od kardiovaskularnih bolesti, a osobito infarkta miokarda. Smatra se da za to može biti odgovorno nekoliko mehanizama. Smanjena apsorpcija magnezija koja se javlja nakon 3 mjeseca upotrebe, za posljedicu može imati abnormalne srčane ritmove. IPP-i uzrokuju povećanu

reaktivnost trombocita, a time i trombozu. Također, djeluju i na V-ATPaze u lizosomima, smanjujući njihovu kiselost, čime se ubrzava starenje lizosoma i endotela. Ovaj mehanizam endotelnog starenja može biti i uzrok demencije koja je povezana s upotrebom IPP-a (24).

IPP-i su povezani i s akutnim intersticijskim nefritisom i kroničnom bubrežnom bolesti. Hart i suradnici su u retrospektivnoj kohortnoj studiji pokazali da prilikom primjene IPP-a postoji 4 puta veći rizik od akutne bubrežne bolesti i 1 put povećani rizik od kronične bubrežne bolesti. Sam mehanizam nastajanja bubrežnih bolesti još je nepoznat (25).

Upotreba IPP-a može dovesti do povećane razine gastrina u serumu. Inhibicijom želučane kiseline putem IPP-a dolazi do poremećaja povratne sprege lučenja želučane kiseline, što dovodi do porasta razine gastrina u serumu 1,5 do 2 puta. U većine bolesnika razine gastrina ostaju u granicama normale, ali u 3 % bolesnika one te granice prelaze. Nakon prestanka uzimanja IPP-a, razina gastrina se nakon 4 tjedna vraća u granice normale. Visoke razine gastrina u serumu mogu uzrokovati hiperplaziju parijetalnih i ECL stanica, što za posljedicu može imati hipersekreciju kiseline. Hiperplazija ECL stanica može dovesti do razvoja želučanih polipa, a dodatna hiperplazija ECL stanica mogla bi dovesti do razvoja karcinoidnog tumora (1, 7).

### **1.3. GENETIČKA VARIJABILNOST METABOLIČKIH ENZIMA**

#### **1.3.1. ENZIMI CYTOKROM P450 (CYP)**

Procesom metaboličke transformacije lipofilni ksenobiotici transformiraju se u polarnije molekule kako bi se lakše izlučile. Biotransformacija se odvija reakcijama I. i II. faze i većinom se događa između apsorpcije lijeka u opću cirkulaciju i njegove eliminacije. Reakcije I. faze pretvaraju izvorni lijek u polarniji metabolit, koji se, ako je dovoljno polaran, može izlučiti. Često se oni konjugiraju u drugoj fazi i tada izlučuju. Ponekad reakcije II. faze mogu prethoditi reakcijama I. faze (26). Oko 59 % lijekova podliježe metabolizmu enzimima I. faze, a njih oko 86% metabolizira se

putem CYP enzima (4). CYP obitelj postoji u preko 50 formi. Nalaze se u različitim tkivima: crijevima, plućima, bubrezima, mozgu, limfocitima i placenti, a najviše ih ima u membrani endoplazmatskog retikula u jetri. Sudjeluju u metabolizmu endogenih tvari kao što su steroidi, masne kiseline, prostaglandini, leukotrieni i biogeni amini. Važni su i za metabolizam ksenobiotika (27). CYP enzimi membranski su vezani hemoproteini. Mikrosomska membrana sadržava višestruke oblike ovog enzima, a raznolikost se povećava s ponavljajućim izlaganjem ksenobioticima. CYP enzimi služe kao terminalne oksidaze. Neki lijekovi, supstrati CYP-a, nakon ponovljene primjene uzrokuju indukciju istog, dok ga određeni lijekovi, supstrati, inhibiraju. Tako omeprazol inducira CYP1A, a inhibira CYP2C19 - kojega je i supstrat (26).

Ljudska genomska sekvenca sadrži oko 107 gena za CYP enzime, od čega je oko 59 aktivnih i oko 48 pseudogena. Obitelji 4 do 51 imaju visoki afinitet za endogene supstance. Obitelji 1 do 3 sudjeluju u reakcijama biotransformacije lijekova, obuhvaćaju 70 – 80 % reakcija I. faze. Većinu tih enzima kodiraju polimorfni geni, zbog čega dolazi do varijacija u katalitičkoj aktivnosti. Najvažniji CYP enzimi za metabolizam lijekova su: CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 i CYP3A4. Za metabolizam i aktivaciju prekarinogena važni su: CYP1A, CYP2A, CYP1B1, CYP2A6, CYP2E1 i CYP3A4 (26, 27).

### **1.3.2. POLIMORFIZAM ENZIMA CITOKROM P450**

Genetički polimorfizam označava prisutnost varijantnog alela gena s učestalosti većom od 1 % u populaciji. On uzrokuje promjene u ekspresiji genskog produkta, a time dolazi do varijabilnosti u katalitičkoj aktivnosti enzima, pa tako i u metabolizmu lijekova. Genetički polimorfizmi postoje kod enzima I. i II. faze. S obzirom na to da su enzimi CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP1A2 i CYP2B6 odgovorni za 70 - 80 % metabolizma I. faze, odnosno 60 % svih bioloških transformacija, polimorfizam ovih enzima može znatno utjecati na sudbinu lijeka u organizmu, kao i na nastajanje nuspojava (26, 27). Brzinu metaboliziranja lijeka kod pojedinaca možemo odrediti poznavanjem genotipa. Današnja nomenklatura alela koristi (\*). Svaki alel definiran (\*) obilježen je varijacijom sekvencije unutar genskog lokusa. Geni mogu biti izbrisani, duplicirani jednom ili više puta i o tome

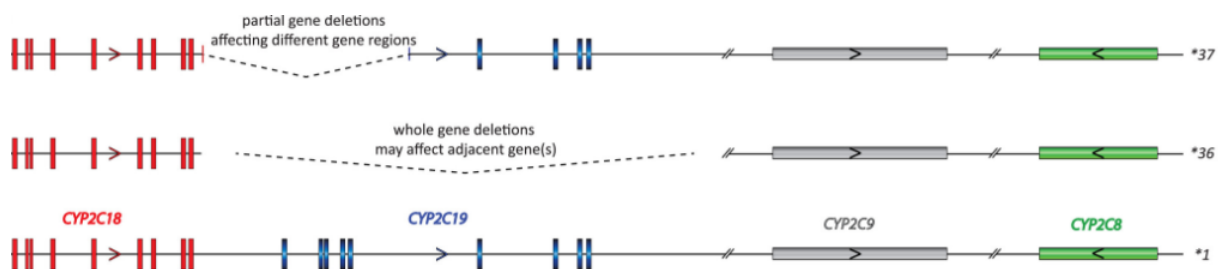
ovisi brzina metaboliziranja putem dotičnog enzima (28). S obzirom na sposobnost/brzinu metaboliziranja lijeka, razlikujemo četiri fenotipa:

- spori metabolizator (engl. *Poor Metabolizer*, PM)
- srednje brzi metabolizator (engl. *Intermediate Metabolizer*, IM)
- brzi metabolizator (engl. *Extensive Metabolizer*, EM) ili normalni metabolizator (engl. *Normal Metabolizer*, NM)
- vrlo brzi metabolizator (engl. *Ultrarapid Metabolizer*, UM)

Kod sporih metabolizatora može doći do nakupljanja lijeka u organizmu, jer nemaju aktivne alele. Ukoliko je lijek predlijek, utoliko može izostati terapijsko djelovanje lijeka zbog smanjene koncentracije aktivne tvari. Srednje brzi metabolizatori mogu biti homozigoti, nositelji dva alela reducirane aktivnosti ili heterozigoti, nositelji jednog inaktivnog alela i jednog alela normalne aktivnosti ili povećane aktivnosti. Brzi ili normalni metabolizatori su nositelji dva alela normalne aktivnosti i imaju očekivani učinak u metabolizmu lijeka. Vrlo brzi metabolizatori imaju više od dviju kopija aktivnih alela pa djelovanje lijeka može biti smanjeno ili izostaje njegov učinak. No, ako se radi o predlijeku ubrzana je pretvorba u aktivni metabolit pa može doći do razvoja nuspojava (4).

### **1.3.3. POLIMORFIZAM ENZIMA CITOKROM P450 2C19**

Gen *CYP2C19* pripada obitelji CYP, podobitelji C i članu 19. Nalazi se na kromosomu 10q23.33 i sastoji se od 9 eksona. Lokus gena *CYP2C* sadrži četiri gena: *CYP2C8*, *CYP2C9*, *CYP2C18* i *CYP2C19* - dužine 486 kb. *CYP2C19* je najduži i pokriva 93,9 kb. Na slici 5. prikazan je lokus gena *CYP2C* i alel *CYP2C19\*1* normalne aktivnosti, alel *CYP2C19\*36*, koji predstavlja potpunu deleciju gena i alel *CYP2C19\*37*, koji predstavlja djelomičnu deleciju gena (29, 30).



**Slika 5.** Lokus gena *CYP2C* (*CYP2C18*, *CYP2C19*, *CYP2C9*, *CYP2C8*) i varijacije alela *CYP2C19\*1*, *CYP2C19\*36* (potpuna delecija gena) i *CYP2C19\*37* (djelomična delecija gena). Preuzeto i prilagođeno prema Botton i suradnici (30).

Gen *CYP2C19* je visoko polimorfan, s 37 varijacija alela, uključujući rijetke kopije brojnih varijacija, ali samo su četiri alela odgovorna za značajnu varijabilnost. Gen *CYP2C19\*1* je potpuno funkcionalan i daje normalnu aktivnost enzima. Geni *CYP2C19\*2* (c.681G > A; rs4244285) i *CYP2C19\*3* (c.636G > A; rs4986893) kodiraju nefunkcionalne proteine. Gen *CYP2C19\*17* (c.-806C > T; rs12248560) daje povećanu aktivnost odgovarajućeg enzima (3).

**Tablica 2.** Pretpostavljeni fenotipovi prema genotipu *CYP2C19*. Preuzeto i prilagođeno prema Lima i suradnici (3).

FENOTIP	GENOTIP	DIPLLOTIP
Vrlo brzi metabolizatori	Nositelji dva alela s povećanom funkcijom	*17/*17
Brzi metabolizatori	Nositelji jednog alela s normalnom funkcijom i jednog s povećanom funkcijom	*1/*17
Normalni metabolizatori	Nositelji dva alela s normalnom funkcijom	*1/*1
Vjerojatno intermedijarni metabolizatori	Nositelji jednog alela s normalnom funkcijom i jednog alela sa smanjenom funkcijom ili jednog alela s povećanom funkcijom i jednog alela sa smanjenom funkcijom ili dva alela sa smanjenom funkcijom	*1/*9, *9/*17, *9/*9
Intermedijarni metabolizatori	Nositelji jednog alela s normalnom funkcijom i jednog alela bez funkcije ili jednog alela sa povećanom funkcijom i jednog alela bez funkcije	*1/*2, *1/*3, *2/*17, *3/*17
Vjerojatno spori metabolizatori	Nositelji jednog alela smanjene funkcije i jednog alela bez funkcije	*2/*9, *3/*9
Spori metabolizatori	Nositelji dva alela bez funkcije	*2/*2, *3/*3, *2/*3
Neodređeni	Nositelji jednog ili dva alela neizvjesne funkcije	*1/*12, *2/*12, *12/*14

Pojedinac ima dva alela *CYP2C19*, po jedan na svakom kromosomu. Na primjer, dodjela diplotipa *CYP2C19*\*2/\*17 pokazuje da jedan kromosom (ili alel) ima pojedinačne varijacije nukleotida (SNP) koje definiraju haplotip *CYP2C19*\*2, a drugi kromosom (ili alel) ima SNP-ove koji definiraju haplotip *CYP2C19*\*17. Pojam genotip može se odnositi ili na zbroj svih otkrivenih SNP-ova ili na diplotip osobe (30). Prema genotipu *CYP2C19* pojedinci su klasificirani u pet kategorija metabolizatora: spori (PM), srednji (IM), normalni (NM), brzi (RM) i ultra brzi (UM). Normalni metabolizatori imaju dva alela normalne aktivnosti (npr. *CYP2C19* \*1/\*1). Intermedijarni imaju jedan alel normalne funkcije i jedan bez funkcije (npr. *CYP2C19* \*1/\*2), ili jedan alel bez funkcije i jedan s povećanom funkcijom (npr. *CYP2C19* \*2/\*17). Spori metabolizatori nemaju aktivne alele (npr. *CYP2C19* \*2/\*2). Brzi metabolizatori imaju jedan normalni alel i jedan alel s povećanom funkcijom (*CYP2C19* \*1/\*17), a ultra brzi imaju dva alela povećane funkcije (*CYP2C19* \*17/\*17). Nositelji jednog alela smanjene



funkcije (npr. *CYP2C19\*9*) i jednog alela normalne funkcije su „vjerojatno intermedijarni metabolizatori“, dok su nositelji jednog alela smanjene funkcije i jednog neaktivnog alela „vjerojatno spori metabolizatori“ (3).

Frekvencija pojedinih alela različita je u različitim populacijama. Alel *CYP2C19\*1* prisutan je u svim populacijama oko 60 %, dok se alel *CYP2C19\*2* nalazi u azijskoj populaciji oko 30 %, a u afričkoj i europskoj populaciji prisutan je oko 15 %. Alel *CYP2C19\*17* češći je u europskoj i afričkoj populaciji, oko 20 %, dok je u azijskoj populaciji prisutan u samo oko 3 % (3, 28). U hrvatskoj populaciji fenotip brzog metabolizatora (*CYP2C19 \*1/\*17*) prisutan je u oko 30 % populacije, fenotip intermedijarnog metabolizatora (*CYP2C19 \*1/\*2*) u oko 20 %, dok je fenotip normalnog metabolizatora (*CYP2C19 \*1/\*1*) prisutan u 36 % populacije (31).

**Tablica 3.** Glavni aleli gena *CYP2C19* i njihova učestalost u populacijama. Preuzeto i prilagođeno prema Hibma i suradnici (28).

Gen <i>CYP2C19</i>	Alel	db SNP1 broj	Aminokiselina	Funkcija	Udio u afričkim populacijama	Udio u azijskim populacijama	Udio u europskim populacijama
	*1	referentni		normalna	0,68	0,6	0,63
	*2	rs4244285	defekt preslagivanja	nema	0,15	0,29	0,15
	*3	rs4986893	W212X	nema	0,0052	0,089	0,0042
	*17	rs12248560	povećana ekspresija	povećana	0,16	0,027	0,21

**Tablica 4.** Učestalosti genotipova i prediktivnih fenotipova *CYP2C19* u hrvatskoj populaciji. Preuzeto i prilagođeno prema Božina N. (4).

Gen	Broj ispitanika (n)	Genotip	Broj ispitanika (n)	Učestalost (%)	Prediktivni fenotip
<i>CYP2C19</i>	1002	*1/*1	361	36,03	EM
		*1/*2	196	19,56	IM
		*2/*2	24	2,4	PM
		*1/*17	314	31,34	RM
		*17/*17	54	5,39	UM
		*2/*17	53	5,29	IM

Gen *CYP2C19* kodira enzim *CYP2C19*, monoaminooksidazu koja je uključena u metabolizam I. faze često propisanih lijekova kao što su inhibitori protonske pumpe, klopidogrel, antidepresivi,

selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina i mnogi drugi, a također i endogene tvari poput melatonina i progesterona (30).

**Tablica 5.** Primjer genetičkog polimorfizma CYP2C19 u metabolizmu I. i II. faze lijekova. Preuzeto i prilagođeno prema Correia i suradnici (26).

CYP2C19	Poremećaj	Fenotip	Lijek i terapijska primjena	Kliničke posljedice
	N-demetilacija	PM	amitriptilin, klomipramin (antidepresivi)	smanjeno izlučivanje, povećan rizik nuspojava, potrebna prilagodba doze
	oksidacija	PM	moklobemid (MAO)	
	N-demetilacija	PM	citalopram (SSRI)	povećan rizik od gastrointestinalnih nuspojava
	O-demetilacija	PM	omeprazol (inhibitor protonske pumpe)	pojačana terapijska djelotvornost
	hidroksilacija	PM	mefenitoin (antiepileptik)	predoziranjem uzrokovana toksičnost
	N-demetilacija	EM	escitalopram (antidepresivi)	pojačana transkripcija gena i time povećana aktivnost te smanjena terapijska djelotvornost
	O-demetilacija	EM	omeprazol (inhibitor protonske pumpe)	smanjena terapijska djelotvornost
	hidroksilacija	EM	tamoksifen (antitumorski lijek)	povećana metabolička aktivnost, pojačana terapijska djelotvornost, smanjen rizik od relapsa, potrebna prilagodba doze
	oksidativna ciklizacija	EM	klorprogvanil (antimalarik)	povećana metabolička aktivnost, pojačana terapijska djelotvornost, potrebna prilagodba doze
	oksidacija	EM	klopidogrel (antitrombotik)	povećana metabolička aktivnost, pojačana terapijska djelotvornost, potrebna prilagodba doze

#### 1.4. FARMAKOGENETIKA/FARMAKOGENOMIKA

Danas, u kliničkoj primjeni postoji sve veći broj lijekova koji mogu izazvati nuspojave kod pojedinaca. U 90 % slučajeva nastaju kod terapijskih doza lijeka. Nuspojave se dijele na tip A - koje ovise o dozi i predvidive su i tip B - koje ne ovise o dozi i ne mogu se predvidjeti, a mogu izazvati ozbiljne štetne učinke na organizam. Na razvoj tih nuspojava mogu utjecati genetičke varijabilnosti metaboličkih enzima, transportera i ciljnih mjesta djelovanja lijeka (32). Analizom gena moguće je predvidjeti neželjene reakcije na lijek, što nam omogućuje farmakogenetika/farmakogenomika. Farmakogenetika proučava utjecaj jedne ili nekoliko genetičkih varijanti na farmakoterapiju.

Farmakogenomika proučava utjecaj više genetičkih varijanti na varijabilnost terapije, a uključuje i farmakokinetiku i farmakodinamiku lijeka. Razvojem farmakogenomike omogućuje se bolji odgovor pacijenta na terapiju, smanjenje nuspojava i interakcija lijekova, a time i smanjenje ukupnih troškova zdravstvenog sustava. Međutim, primjena farmakogenomike u kliničkoj praksi ne prati saznanja o utjecaju genetičkih varijacija na terapijski ishod. Stoga su osnovana stručna farmakogenomska društva, kako bi donijela stručne preporuke i smjernice o prilagodbi farmakoterapije farmakogenomskim analizama. Najistaknutije stručno društvo je američko društvo *The Pharmacogenomics Knowledge Base* (PharmGKB). Kako bi se farmakogenomski rezultati što više implementirali u kliničku praksu, osnovani su konzorcij *Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium* (CPIC) i Nizozemska radna skupina [*Dutch Pharmacogenetics Working Group* (DPWG)], koji objavljuju smjernice za upotrebu genetičkih informacija u odabiru lijeka (4, 33).

## 2. CILJ ISTRAŽIVANJA

Cilj je istraživanja detaljno opisati dosadašnja istraživanja genetičkih polimorfizama *CYP2C19*, njegovu ulogu u metabolizmu IPP-a, te utjecaj različitih varijanti gena na ishode liječenja s IPP-ima, uz prikaz slučajeva iz kliničke prakse.

Hipoteza istraživanja: Unatoč dobrom sigurnosnom profilu IPP-a kod određenog broja pacijenata zbog farmakogenetičke predispozicije nema povoljnog terapijskog odgovora ili dolazi do razvoja nuspojava. Stoga bi primjena farmakogenetičkih analiza prije propisivanja lijeka mogla pridonijeti individualizaciji i optimizaciji terapije i boljem terapijskom ishodu.

### 3. MATERIJALI I METODE – SUSTAVNI PREGLED SAZNANJA O TEMI

U svrhu izrade ovog specijalističkog rada sustavno je pretražena znanstvena i stručna literatura i terapijske smjernice prema ključnim riječima: CYP2C19, inhibitori protonske pumpe, farmakogenetika, interakcije lijek-lijek, interakcije lijek-lijek-gen, u razdoblju 1985. - 2021. Korišteni su podaci iz Sažetka opisa svojstava lijeka i baza interakcija Lexicomp. Pretražene su baze podataka PubMed i PharmGKB. Temeljem pretražene literature prikazan je utjecaj polimorfizma gena *CYP2C19* na metabolizam IPP-a te njegov utjecaj na ishode liječenja. Opisane su interakcije lijekova koji se metaboliziraju putem enzima CYP2C19, a njihov ishod ovisi o genetički promijenjenoj aktivnosti enzima te su prikazani primjeri interakcija s jakim induktorima ili inhibitorima enzima CYP2C19. Opisane su i interakcije posredovane drugim enzimima, CYP3A4 i CYP1A2, kao i interakcije s biljnim proizvodima posredovane enzimima CYP-a.

#### 3.1. UTJECAJ POLIMORFIZMA CITOKROMA P450 2C19 NA INHIBITORE PROTONSKE PUMPE

Glavni put transformacije IPP-a odvija se preko enzima CYP2C19 kojeg kodira izrazito polimorfan gen *CYP2C19*. Prema istraživanjima, genski polimorfizam *CYP2C19* različito je relevantan za pojedine lijekove iz skupine IPP-a. Preko 80 % metabolizma IPP-a prve generacije omeprazola, pantoprazola i lansoprazola, odvija se preko ovog enzima. Enzim CYP3A4 ima manji udio u metabolizmu, ali ovaj put transformacije postaje značajan kod fenotipa sporog metabolizatora. Brojne studije pokazuju da se kod intermedijarnih i sporih metabolizatora postiže bolji terapijski uspjeh u odnosu na normalne metabolizatore, zbog smanjenog klirensa i povećane koncentracije IPP-a u plazmi, pogotovo kod eradikacije *H. pylori* i erozivnog esofagitisa. Kod brzih i ultra brzih metabolizatora može doći do neuspjeha liječenja zbog povećanog klirensa i smanjene koncentracije IPP-a u plazmi u odnosu na normalne metabolizatore. Dekslansoprazol, IPP druge generacije, dijeli

zajednički metabolički put s lansoprazolom pa je i utjecaj enzima CYP2C19 sličan, dok metabolizam esomeprazola i rabeprazola manje ovisi o ovom enzimu (3).

Genotip *CYP2C19\*17* otkriven je 2006. godine, pa o njegovom utjecaju na IPP-e postoji manje informacija, a i većina studija napravljena je na zdravim dobrovoljcima azijskog podrijetla, gdje je prisutnost alela *CYP2C19\*17* vrlo mala (15).

IPP-i prve generacije imaju približno isti udio metabolizma preko enzima CYP2C19, što su u svojem radu pokazali Andersson i suradnici. Razlika u ukupnoj izloženosti lijeku izražena kao AUC između sporih i normalnih metabolizatora slična je za sva tri IPP-a prve generacije (34). AUC kod primjene IPP-a prve generacije može varirati od 5 do 12 puta, ovisno o fenotipu. Tako je u ispitivanju na japanskoj populaciji primjenom omeprazola stopa eradikacije bakterije *H. pylori* kod normalnih metabolizatora bila 29 % dok je kod sporih metabolizatora bila 100 % (35).

Omeprazol je prvi uveden u kliničku praksu krajem osamdesetih godina i najviše je proučavan IPP. Njegov metabolizam izrazito ovisi o polimorfizmu enzima CYP2C19. Sagar i suradnici su u svojem radu pokazali da vrijednost intragastričnog pH ovisi o fenotipu i da je najviši kod sporih metabolizatora, a najmanji kod normalnih. Primijetili su i da do većeg porasta pH dolazi kod osoba kod kojih postoji infekcija bakterijom *H. pylori* - u odnosu na zdrave ispitanike (36).

Kod normalnih metabolizatora (*CYP2C19\*1/\*1*) ne dolazi do značajne inhibicije lučenja želučane kiseline primjenom nižih doza omeprazola (10 mg) i lansoprazola (15 mg), dok povećanjem doze omeprazola na 20 mg dolazi, ali tek nakon ponovljene primjene. Kod nositelja alela \*2 dolazi do jače inhibicije lučenja kiseline i povećanog AUC-a lijeka, već nakon jednokratne primjene nižih doza omeprazola (10 mg) i lansoprazola (15 mg). Kod ponovljenog doziranja omeprazolom, zbog autoinhibicije dolazi do daljnjeg povećanja intragastričnog pH. Nositelji alela \*17 imaju manju inhibiciju lučenja kiseline i niži AUC u odnosu na nositelje alela \*1/\*1. Niže doze IPP-a uzrokuju veću varijabilnost u terapijskom uspjehu i više ovise o polimorfizmu ovog enzima (37, 38).

Gawronska-Szklarz i suradnici ispitivali su utjecaj polimorfizma CYP2C19 na farmakokinetiku pantoprazola primijenjenog u jednoj dozi od 40 mg na zdravim dobrovoljcima. Ustanovili su da heterozigotnost za alel *CYP2C9\*17* (*\*1/17*, *\*2/\*17*) ne utječe na AUC, jer je on sličan kao i kod nositelja *CYP2C19\*1/\*1*. Na genotipove *\*1/\*2*, *\*2/\*2* i *\*17/\*17* utječe polimorfizam enzima CYP2C19 te postoje promjene u oralnom klirensu u odnosu na nositelje *\*1/\*1*. Varijabilnost u klirensu pantoprazola može iznositi i do 57 %, što ovisi o fenotipovima (39). U drugom radu, Hunfeld i suradnici, proučavajući nositelje alela *\*17* ustanovili su da kod nositelja *\*1/\*17* pri ponovljenoj primjeni pantoprazola 40 mg dolazi do značajnije inhibicije lučenja kiseline, ali AUC ostaje nepromijenjen (38). Deshpande i suradnici utvrdili su da nositelji alela *CYP2C19\*17* ne reagiraju na standardne doze inhibitora protonske pumpe, pantoprazola i esomeprazola. Oni su u svoja ispitivanja uključili normalne, intermedijarne, spore, brze i ultra brze metabolizatore indijskog porijekla, koji su dobivali pantoprazol 40 mg ili esomeprazol 40 mg u jednoj dozi 5 dana. Utvrdili su da je primjenom pantoprazola AUC najveći kod sporih, a najmanji kod ultra brzih metabolizatora. Kod primjene esomeprazola normalni metabolizatori imaju najveći AUC, dok je on najmanji kod ultra brzih metabolizatora. U usporedbi s esomeprazolom, primjena pantoprazola dala je bolje rezultate kod inhibicije lučenja kiseline kod sporih i intermedijarnih metabolizatora, dok je kod normalnih, brzih i ultra brzih metabolizatora rezultat bio sličan (40). Međutim, Ormeci i suradnici objavili su studiju u kojoj su uključili normalne, intermedijarne i spore metabolizatore i zaključili da učinkovitost pantoprazola u eradikaciji bakterije *H. pylori* ne ovisi o polimorfizmu ovog enzima. Njihova studija napravljena je na malom broju ispitanika bez nositelja alela *\*17* (41). Ozgur Karaca i suradnici pokazali su da genski polimorfizam *CYP2C19* utječe na metabolizam pantoprazola, ali ne i na eradikaciju bakterije *H. pylori*. Oni su u svojoj studiji uključili fenotipove sporih, brzih i ultra brzih metabolizatora, a njihovi rezultati podudaraju se s rezultatima Ormeci i suradnika. Iz ovih rezultata vidljivo je da su potrebne daljnje studije na različitim populacijama pacijenata, radi utvrđivanja utjecaja polimorfizma *CYP2C19* na učinkovitost pantoprazola (42).

Izvešća o utjecaju polimorfizama gena *CYP2C19* na metabolizam IPP-a druge generacije su kontradiktorna. Smatra se da genski polimorfizam ima manji utjecaj na rabeprazol i esomeprazol. Glavni put metabolizma rabeprazola je neenzimatskom redukcijom, a udio S-izomera omeprazola koji se metabolizira putem *CYP2C19* manji je od R-izomera. Sahara i suradnici su u svojoj studiji uključili spore, intermedijarne i brze metabolizatore, negativne na testu za *H. pylori*, koji su primali omeprazol 20 mg, lansoprazol 30 mg, esomeprazol 20 mg i rabeprazol 10 mg dva puta dnevno tijekom 7 dana. Pokazali su da su varijacije u inhibiciji lučenja želučane kiseline povezane s genotipom *CYP2C19* male kod esomeprazola i rabeprazola u odnosu na omeprazol i lansoprazol. Kod normalnih metabolizatora intragastrični pH je veći kod liječenja esomeprazolom, dok je kod sporih omeprazol imao najviši intragastrični pH (43). Okimoto i suradnici su također zaključili da su esomeprazol i rabeprazol neovisni o genotipu *CYP2C19* (44).

Hunfeld i suradnici pokazali su u svojoj studiji na zdravim kavkaskim ispitanicima, da na inhibiciju lučenja kiseline i farmakokinetiku esomeprazola i rabeprazola utječe genotip *CYP2C19*. Uspoređivali su 40 mg esomeprazola s 20 mg rabeprazola i utvrdili da esomeprazol ima veći utjecaj na inhibiciju lučenja kiseline. Iako bi rabeprazol, s obzirom na to da mu je pKa 5, trebao imati brži početak inhibicije lučenja kiseline u odnosu na druge IPP-e, ali uspoređujući ga s esomeprazolom (pKa 4) uočeno je da esomeprazol postiže veći intragastrični pH i postotak vremena s intragastričnim pH>4. AUC rabeprazola nakon ponovljene primjene jednak je AUC-u nakon jedne doze, a AUC esomeprazola udvostručio se nakon pet dana. Bioraspoloživost esomeprazola nakon ponovljene primjene raste, dok to nije uočeno za rabeprazol. Utvrdili su da nositelji alela \*2 u odnosu na normalne metabolizatore imaju veći intragastrični pH, kao i postotak vremena s intragastričnim pH>4 i kod esomeprazola i kod rabeprazola (45). Ovo potvrđuju i Ormeci i suradnici, koji su za eradikaciju bakterije *H. pylori* primjenjivali rabeprazol 20 mg. Stopa izlječenja kod normalnih metabolizatora bila je 60 %, a kod intermedijarnih i sporih bila je 85,7 % (41).



Díaz-Ordóñez i suradnici su na 12 ispitanika kolumbijskog porijekla proučavali utjecaj genotipa *CYP2C19* na metabolizam esomeprazola. Tako se brzi metabolizatori, nositelji alela *\*1/\*17* međusobno razlikuju u vremenu s intragastričnim pH>4, 15,7 i 22,2 sata. Isto tako i kod normalnih metabolizatora, nositelja alela *\*1/\*1*, postoji interval vremena od 13,68 do 24 sata. Kod sporih metabolizatora intragastrični pH>4 postiže se tijekom 24 sata. Autori zaključuju da postoji slaba korelacija između genotipa i fenotipa. Iako oko 70 % metabolizma esomeprazola ovisi o *CYP2C19*, njegov manji dio ovisi o *CYP3A4*, ali može utjecati na fenotip. Također navode da drugi mehanizmi mogu utjecati na metabolizam esomeprazola (46).

*H. pylori* jedan je od glavnih uzroka čira na želucu i dvanaesniku, kroničnog gastritisa i karcinoma želuca. U eradikaciji *H. pylori* IPP-i igraju važnu ulogu. Oni inhibiranjem izlučivanja kiseline povećavaju intragastrični pH, što povećava stabilnost i učinkovitost antibiotika, a time *H. pylori* postaje osjetljiviji na antibiotik, jer utječe na fazu rasta. Učinkovitost eradikacije bakterije *H. pylori*, koja se temelji na primjeni IPP-a prve generacije, izrazito je varijabilna s obzirom na polimorfizam gena *CYP2C19*, dok terapija rabeprazolom i esomeprazolom ne ovisi toliko o ovom polimorfnom genu. Primjenom IPP-a prve generacije postiže se veća stopa eradikacije kod sporih u odnosu na normalne metabolizatore, dok ne postoji razlika u odnosu na intermedijarne metabolizatore. Primjenom rabeprazola i esomeprazola postiže se veće izlječenje kod normalnih metabolizatora u odnosu na IPP-e prve generacije. U većini studija nije uočena značajna povezanost genotipova *CYP2C19* i stope izlječenja kod esomeprazola i rabeprazola (47). U metaanalizi koju su proveli McNicholl i suradnici, potvrđeno je da IPP-i prve generacije imaju bolje iskorjenjivanje bakterije *H. pylori* kod sporih u odnosu na normalne metabolizatore, jer se kod normalnih ne postiže dovoljna inhibicija lučenja kiseline i potrebne su veće doze. Kod normalnih metabolizatora bolje rezultate postižu IPP-i druge generacije. U njihovoj metaanalizi, esomeprazol i rabepazol manje ovise o genotipu *CYP2C19*, njihova učinkovitost je podjednaka, a u usporedbi s IPP-ima prve generacije - povećavaju stopu izlječenja, što je u korelaciji s većom inhibicijom lučenja kiseline, pogotovo ako se daju dva puta dnevno kada se postiže bolja 24-satna inhibicija (48). Najmanji uspjeh u eradikaciji bakterije *H. pylori* je kod brzih i

ultra brzih metabolizatora i smatra se da bi kod njih najbolji izbor bioesomeprazol (43). Većina studija navodi da prilikom primjeneesomeprazola i rabeprazola u eradikaciji bakterije *H. pylori* nije potrebna genotipizacija *CYP2C19* i da se stopa izlječenja ove bakterije ne razlikuje značajno kod normalnih u odnosu na spore i intermedijarne metabolizatore (49, 50). Međutim, Saito i suradnici su u svojem istraživanju eradikacije bakterije *H. pylori* u japanskoj populaciji, ustanovili da na stopu izlječenja prilikom primjeneesomeprazola utječe genotip *CYP2C19* i da on nema prednosti u usporedbi s IPP-ima prve generacije (51).

### **3.2. NUSPOJAVE OVISNE O POLIMORFIZMU**

Primjenom lijeka može doći do različitog terapijskog odgovora, a kod pojedinaca dolazi i do razvoja nuspojava (52). Većina lijekova metabolizira se preko enzima, koje karakterizira genski polimorfizam. Razlike u sposobnosti metaboliziranja lijekova pojedinaca utječu na sudbinu lijeka u organizmu, a to može uzrokovati 25 - 50 % neželjenih reakcija na lijek (4).

Mnoge su studije pokazale da primjenom većih doza inhibitora protonske pumpe postoji i veći rizik od razvoja nuspojava, što znači da su iste povezane s većom koncentracijom lijeka u serumu. Spori i intermedijarni metabolizatori imaju veće koncentracije IPP-a u serumu u odnosu na normalne i brze metabolizatore, pa bi kod njih nuspojave mogle biti više izražene. Samo nekoliko studija istraživalo je utjecaj genotipa na nuspojave uzrokovane IPP-ima (15).

Lima i suradnici su u svojoj studiji pokazali povezanost respiratornih nuspojava izazvanih lansoprazolom s genotipom *CYP2C19*. Oni su proučavali učestalost upale grla i infekcije gornjih dišnih puteva kod djece sa slabo kontroliranom astmom. Ispitanike su podijelili na spore i normalne metabolizatore, koji su uzimali lansoprazol tijekom 6 mjeseci. Pokazali su da je veća učestalost upale grla i infekcije gornjih dišnih puteva kod sporih metabolizatora u odnosu na normalne metabolizatore, kod kojih je veća u odnosu na placebo. Ova je incidencija posljedica povećane

koncentracije lansoprazola u serumu, a time i veće inhibicije lučenja kiseline, višeg pH i veće disbioze. Genotipizacija pacijenta omogućila bi prilagodbu doze i smanjila nuspojave (53).

Lang i suradnici su u svojoj studiji pratili razvoj astme u pedijatrijskoj populaciji prilikom primjene lansoprazola tijekom šest mjeseci. Ispitanike su podijelili na spore i normalne metabolizatore. Primijetili su da spori metabolizatori uz terapiju lansoprazolom imaju lošiju kontrolu astme i da do pogoršanja dolazi nakon 5 mjeseci primjene lansoprazola, što ukazuje da treba biti oprezan kod duže primjene ovog lijeka ako se radi o sporim metabolizatorima (54).

Pisanu i suradnici proučavali su utjecaj fenotipa *CYP2C19* na prevalenciju migrene kod osoba liječenih IPP-ima. Ustanovili su da osobe koje su uzimale IPP-e imaju veću prevalenciju migrene i da postoji povezanost migrene s genskim varijacijama. Ultra brzi i brzi metabolizatori koji su primali lansoprazol imaju nižu prevalenciju pojave migrene. Spori metabolizatori liječeni lansoprazolom povezuju se s većom incidencijom kronične migrene. Prevalencija pojave migrene veća je kod muškaraca nego kod žena. Kod terapije s rabeprazolom, najveću incidenciju migrene ima fenotip intermedijarnog metabolizatora (55).

Bernal i suradnici pratili su rizik od infekcija povezan s primjenom IPP-a u odnosu na fenotip *CYP2C19* kod pedijatrijskih bolesnika. Ustanovili su da normalni metabolizatori imaju veći rizik od infekcija u odnosu na brze i ultra brze metabolizatore. Kod intermedijarnih i sporih metabolizatora u odnosu na normalne metabolizatore nisu ustanovili razliku za razvoj infekcija. Zaključili su da je status fenotipa značajan čimbenik za razvoj infekcija (56).

Hipergastrinemija povezana s upotrebom IPP-a ovisi o polimorfizmu enzima *CYP2C19*. Sagar i suradnici pokazali su da je razina gastrina viša kod sporih metabolizatora u odnosu na normalne. Viša razina gastrina uzrokuje veću hiperplaziju ECL stanica, koja je također veća kod sporih u odnosu na normalne metabolizatore. Infekcija bakterijom *H. pylori* dodatno uzrokuje povećanu razinu gastrina i hiperplaziju ECL stanica. Ove povećane razine uzrokuju promjene morfologije želučane sluznice, što posljedično ovisi o polimorfizmu enzima *CYP2C19* i infekciji bakterijom *H. pylori* (36, 57).

### 3.3. INTERAKCIJE

Interakcija se definira kao promjena učinka jednoga lijeka prilikom istodobne primjene drugog lijeka. Mogu se podijeliti na farmakokinetičke, farmakodinamičke i mješovite interakcije. Farmakokinetičke interakcije izravno utječu na apsorpciju, distribuciju, metabolizam i eliminaciju lijeka. Na apsorpciju lijeka iz probavnog trakta na više načina može utjecati drugi lijek, tako što adsorbira, veže ili kelira druge molekule, mijenja motilitet crijeva, mijenja pH (kao što je to slučaj kod inhibitora protonske pumpe) i mijenja aktivnost transportnih proteina ili organskih anionskih transportera. Na distribuciju lijekova mogu utjecati drugi lijekovi - tako što se natječu za vezno mjesto na proteinima plazme, istiskuju s veznih mjesta u tkivima i uzrokuju promjene stanja tkivnih barijera. Većina farmakokinetičkih interakcija su interakcije koje utječu na metabolizam lijekova, koji se primarno odvija u stijenci tankog crijeva i jetri, ali to može i u plazmi, plućima, mozgu i bubregu. Mnogi lijekovi dovode do indukcije ili inhibicije enzima. Indukcija enzima nastupa postepeno tijekom 7 - 14 dana, a isto toliko potrebno je i da nestane. Inhibicija lijeka nastupa brže, odnosno, čim dođe do potrebne količine lijeka koja može uzrokovati inhibiciju, a nestaje ovisno o poluvremenu izlučivanja inhibiranog lijeka. Na izlučivanje lijekova putem bubrega mogu utjecati drugi lijekovi, promjenom pH glomerularnog filtrata ili inhibicijom transportnog sustava. Farmakodinamičke interakcije mogu uključivati kompetitivni antagonizam na istim receptorima i funkcionalni antagonizam i sinergizam na različitim receptorima, a posljedica je isti ili suprotni učinak (58, 59).

Hoće li doći do interakcije ili ne i kakve će učinke ona izazvati u organizmu, ovisi o osobinama bolesnika i svojstvima lijeka. Kako bi se procijenile osobine bolesnika važno je znati, između ostalog, genetičku predispoziciju, spol, druge bolesti i način prehrane. Za djelovanje lijeka važna je doza, put primjene, farmaceutski oblik i redosljed primjene lijekova. Da bi se spriječili štetni učinci lijeka, važno je prepoznati postoji li mogućnost interakcija i ovisno o tome prilagoditi dozu (58).

Liječenje poremećaja lučenja želučane kiseline često je dugotrajno, što povećava mogućnost interakcija lijekova. To je osobito važno kod osoba starije životne dobi i osoba s komorbiditetima.

Uslijed međudjelovanja lijekova može doći do neadekvatnog liječenja, a to može rezultirati nuspojavama ili neuspjehom liječenja (60).

IPP-i inhibiraju lučenje želučane kiseline iz parijetalnih stanica i time smanjuju kiselost želučanog sadržaja. Povišenje pH želučanog sadržaja može dovesti do promjena u farmakokinetici lijekova. Može doći do smanjenja topljivosti pomoćnih ljekovitih tvari, promjena u oslobađanju lijeka i promjene kinetike predlijekova, s posljedicom smanjene bioraspodivnosti lijeka (61).

Druge važne interakcije IPP-a posredovane metabolizmom CYP enzima: CYP2C19 i CYP3A4, mogu biti induksijske i inhibicijske. Za međudjelovanje lijekova s IPP-om važno je poznavati i genotip osobe, jer je enzim CYP2C19 izrazito polimorfan. Poznavanje ovih interakcija važno je za uspjeh liječenja.

### **3.3.1. INTERAKCIJE LIJEK-LIJEK-GEN**

Interakcije lijek-gen i lijek-lijek-gen dovode do brojnih nuspojava lijekova. Tri izrazito polimorfna gena - *CYP2D6*, *CYP2C9* i *CYP2C19* - dovode do čak 15 % neželjenih nuspojava, zbog interakcije lijek-gen i 19 % zbog interakcije lijek-lijek-gen (62).

Interakcije lijek-lijek-gen se mogu podijeliti u inhibicijske interakcije, induksijske interakcije i interakcije fenokonverzije. Induksijske i inhibicijske interakcije utječu na farmakokinetiku lijeka - povećanjem ili smanjenjem koncentracije lijeka u plazmi. Do indukcije ili inhibicije dolazi zbog primjene jednog lijeka koji mijenja metabolizam ili transport drugog lijeka ili zbog prisustva genskih varijacija koje mijenjaju funkciju enzima - ili kombinacijom oba faktora. Do fenokonverzije dolazi kada međusobni utjecaj lijekova i genotip imaju suprotne učinke, što dovodi do privremenog pomicanja fenotipa (62).

Najviše su proučavane interakcije omeprazola i pantoprazola. Više studija pokazalo je da je potencijal omeprazola za interakcijama veći, zbog većeg afiniteta za CYP2C19 u odnosu na druge IPP-e. Pokazale su i da pantoprazol ima manji potencijal za interakcije, dok su profili lansoprazola, rabeprazola, esomeprazola i dekslansoprazola slabije proučavani (61).

### 3.3.1.1. INTERAKCIJE POSREDOVANE ENZIMOM CITOKROM P450 2C19

#### 3.3.1.1.1. KLOPIDOGREL

Klopidogrel je indiciran u sekundarnoj prevenciji aterotrombotičnih događaja. On je predlijek, metabolizira se putem sustava CYP enzima, gdje nastaje aktivni metabolit - tiolni derivat klopidogrela koji je inhibitor agregacije trombocita. Najvažniji enzim za metabolizam klopidogrela je CYP2C19, a manjim djelom metabolizira se preko CYP1A2, CYP2B6 i CYP3A4, pa se učinak klopidogrela razlikuje ovisno o genotipu *CYP2C19* (63). Primjenom antitrombotične terapije povećava se rizik od gastrointestinalnog krvarenja, a kako bi se to spriječilo, u terapiju se dodaje IPP. S obzirom na to da se i klopidogrel i IPP-i metaboliziraju putem CYP2C19, potrebno je razmotriti rizike zajedničke terapije (64). Wedemeyer i suradnici navode da najveći utjecaj imaju omeprazol i esomeprazol, dok pantoprazol, lansoprazol i dekslansoprazol imaju manji utjecaj na interakcije, a za rabeprazol nema dovoljno podataka (60). Furuta i suradnici su u svojoj studiji ispitivali utjecaj omeprazola, lansoprazola i rabeprazola na terapiju klopidogrelom kod normalnih, intermedijarnih i sporih metabolizatora. Primijetili su da su ovi IPP-i različito utjecali na funkciju klopidogrela, ovisno o genotipu, ali da sva tri IPP-a mogu uzrokovati slabljenje antitrombotičke terapije, što je najviše izraženo kod fenotipa sporog metabolizatora. Kod sporih i intermedijarnih metabolizatora navode da postoji veći rizik od neuspjeha terapije, iako su neki intermedijarni i/ili spori metabolizatori dobro reagirali na terapiju klopidogrelom - što se može objasniti tako što omeprazol inducira CYP1A2 kod osoba s nižom aktivnošću CYP2C19, a on metabolizira klopidogrel u aktivne metabolite (65). Kod pacijenata koji nose *CYP2C19* \*17 može doći do fenokonverzije, kada u terapiji imaju klopidogrel i inhibitore protonske pumpe, iz ultra brzog u spori metabolizator zbog gubitka učinkovitosti CYP2C19 (62). Kohortna studija TRIUMPH, u kojoj su sudjelovali nositelji alela *CYP2C19*\*17 i *CYP2C19*\*2, pokazala je da kod konkomitantne terapije klopidogrela IPP-om dolazi do povećane ponovne hospitalizacije, s time da je veći porast kod nositelja alela *CYP2C19*\*17. Povećan rizik od smrtnosti ne postoji ni kod jedne skupine. Najčešće primjenjivan IPP u studiji je omeprazol (čak 60 %) dok su ostali primjenjivani u manjem postotku, ali se ne navodi razlika u utjecaju pojedinih IPP-a. Više studija

pokazuje smanjenu koncentraciju aktivnog metabolita kod nositelja alela *CYP2C19\*17* i *CYP2C19\*1* prilikom primjene klopidogrela i IPP-a u odnosu na primjenu samog klopidogrela, dok kod nositelja alela *CYP2C19\*2* nije uočen taj učinak. Smatra se da kod ovih alela bez funkcije, IPP-i ne mogu doprinijeti daljnjem smanjenju funkcije koja bi rezultirala klinički značajnom razlikom (64). Genske varijante povezuju se s većom učestalosti štetnih reakcija, spori i srednji metabolizatori povezani su s povećanim ponavljanjem kardiovaskularnih događaja (60). Većina studija ipak navodi da omeprazol, kao jaki inhibitor CYP2C19, ima najveći utjecaj na klopidogrel, a Američka agencija za hranu i lijekove izdala je upozorenje o interakciji omeprazola i klopidogrela. Ova se preporuka ne odnosi na druge IPP-e. Čak ni vremenski razmak u doziranju nema utjecaja na ovu interakciju. Nemaju svi IPP-i jednaki utjecaj na metabolizam klopidogrela, smatra se da je najbolji izbor pantoprazol, jer on ima slabiji potencijal za inhibiranje enzima CYP2C19 (66). Međutim, prema Lexicomp interakcijama, najbolji izbor su rabeprazol i dekslansoprazol (67). Potrebna su daljnja istraživanja na ovom području kako bi se mogla odrediti optimalna terapija za postizanje željenog terapijskog uspjeha.

#### **3.3.1.1.2. RIFAMPICIN**

Rifampicin, antituberkulotik, snažan je induktor enzima CYP2C19 i CYP3A4. Ispitivanjem utjecaja rifampicina na metabolizam omeprazola na japanskim ispitanicima nositeljima alela *CYP2C19\*1*, *CYP2C19\*2* i *CYP2C19\*3*, potvrđeno je da isti povećava metabolizam omeprazola u svih ispitanika, bez obzira na genotip. Praćen je omjer omeprazola i 5-hidroksiomeprazola i ustanovljeno je da je AUC omeprazola i 5-hidroksiomeprazola smanjen, što potvrđuje indukciju enzima CYP2C19. Najmanja indukcija bila je kod nositelja *CYP2C19\*1*. Nedostatak ove studije je što nije uključivala nositelje alela \*17 jer je on rijedak u japanskoj populaciji. U drugoj studiji, sedmodnevna primjena rifampicina uzrokovala je indukciju enzima CYP2C19 i CYP3A4, koja je trajala još 4 dana nakon prekida primjene istog (68).

### 3.3.1.1.3. SELEKTIVNI INHIBITORI PONOVDNE POHRANE SEROTONINA

Selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI) indicirani su za liječenje depresivnih epizoda i anksioznih poremećaja. Metaboliziraju se putem polimorfnih CYP enzima, što za posljedicu može imati loš terapijski učinak i nuspojave, pa su za ove lijekove izdane CPIC smjernice koje kliničaru omogućuju individualizaciju terapije (69).

Fluvoksamin se metabolizira putem CYP2D6, a snažan je inhibitor CYP1A2 i CYP2C19. Primjenom *cross over* dizajna, praćen je utjecaj na omeprazol. Fluvoksamin je smanjio metabolizam omeprazola u ispitanika koji nose alel *CYP2C19 \*1*, ali nije imao utjecaj na ispitanike bez ovog alela jer kod njih je bazalna aktivnost enzima CYP2C19 niža. Ova studija napravljena je na japanskim ispitanicima, kod kojih je vrlo rijedak alel *\*17* što je nedostatak ove studije. U drugoj studiji, Miura i suradnici, istraživali su utjecaj fluvoksamina na lansoprazol te su, također, primjetili da fluvoksamin nije imao utjecaj na spore metabolizatore (68).

S obzirom da IPP-i imaju inhibicijski učinak na CYP2C19 (omeprazol i esomeprazol najjači, dok je lansoprazol slabiji, a pantoprazol ima skoro zanemarivi učinak), istraživani su utjecaj ovih IPP-a na citalopram, escitalopram i sertralin, čiji je glavni metabolički put preko enzima CYP2C19. Omeprazol i esomeprazol imali su najjači učinak na escitalopram, gdje je došlo do najvećeg povećanja koncentracije lijeka u serumu, što se može objasniti time da je metabolizam putem CYP2C19 važniji kod S-enantiomera nego R-enantiomera citaloprama. Ovo povećanje koncentracije escitaloprama može izazvati aritmije uzrokovane produljenjem QT-intervalu (70). U nedavno provedenoj studiji na azijskoj populaciji, pokazano je da istovremena upotreba omeprazola i citaloprama povećava rizik od iznenadnog zastoja srca (71). Kod zajedničke primjene omeprazola i esomeprazola sa escitalopramom potrebno je razmotriti smanjenje doze escitaloprama. Učinak na sertralin bio je najslabiji, jer se on još metabolizira i putem enzima CYP3A4 i CYP2B6, koji nisu inhibirani IPP-ima. (70).



#### **3.3.1.1.4. VORIKONAZOL**

Vorikonazol je antimikotik iz skupine triazola koji inhibira sintezu ergosterola inhibicijom 14-alfa-lanosterola. Većim se dijelom metabolizira putem enzima CYP2C19, a manje putem CYP3A4 i CYP2C9, kojih je inhibitor. Ima nelinearnu farmakokinetiku, pa se s povećanjem doze neproporcionalno povećava izloženost lijeku. Nuspojave koreliraju s koncentracijom lijeka u plazmi (72).

Objavljene su CPIC smjernice za vorikonazol, prema kojima ultra brzi i brzi metabolizatori mogu imati smanjenu koncentraciju vorikonazola, pa se preporučuje alternativni lijek koji ne ovisi o CYP2C19. Kod normalnih i intermedijarnih metabolizatora preporuka je primjenjivati standardne doze. Kod sporih metabolizatora može doći do većih koncentracija, pa se preporučuje alternativna terapija koja ne ovisi o CYP2C19 (73). U istraživanjima utjecaja IPP-a na koncentraciju vorikonazola uočeno je da svi IPP-i pokazuju inhibitorne učinke na metabolizam vorikonazola, ali lansoprazol, omeprazol i esomeprazol značajnije povećavaju koncentraciju vorikonazola u plazmi, što je važno kod odabira IPP-a u kombinaciji s vorikonazolom. Pantoprazol pokazuje najmanji inhibitorni učinak, pa bi on bio najbolji izbor da bi se izbjegli štetni učinci (74). Mafuru i suradnici istraživali su učinak polimorfizma CYP2C19 i IPP-a na najnižu koncentraciju vorikonazola u plazmi. U studiju su uključeni ispitanici nositelji alela CYP2C19\*1, CYP2C19\*2 i CYP2C19\*3, ali nisu bili uključeni nositelji alela \*17. Zaključili su da zajednička primjena vorikonazola i IPP-a rezultira povišenjem koncentracije vorikonazola u serumu i da je do najvećeg povišenja došlo kod sporih metabolizatora CYP2C19, gdje srednja najniža koncentracija vorikonazola prelazi gornju preporučenu terapijsku granicu (75).

#### **3.3.1.1.5. DIAZEPAM**

Diazepam je indiciran za liječenje napetosti, uznemirenosti, agresivnosti, straha i nesanice. Oksidativni metabolizam posredovan je putem enzima CYP3A i CYP2C19. IPP-i inhibiraju metabolizam diazepama putem kompetitivne inhibicije te dolazi do povećanja koncentracije diazepama u serumu. Spori metabolizatori CYP2C19 imaju niži klirens i veću koncentraciju diazepama u plazmi u odnosu na

normalne metabolizatore. Najveći utjecaj imaju esomeprazol i omeprazol, dok je učinak pantoprazola i rabeprazola zanemariv (76, 77).

#### **3.3.1.1.6. FENITOIN**

Fenitoin je lijek uske terapijske širine indiciran za liječenje epilepsije. Metabolizira se u neaktivni hidroksifenitoin, 5-(4'-hidroksifenil)-5-fenilhidantoin, pri čemu nastaju S i R stereoizomeri. Metabolizam se odvija putem enzima CYP2C9 i CYP2C19 pri čemu nastaje različit omjer S i R stereoizomera (78). Primjenom zajedno s omeprazolom, inhibitorom CYP2C19, dolazi do povećanja koncentracije fenitoina u plazmi, jer on smanjuje klirens fenitoina i produljuje poluvrijeme eliminacije (79). Pantoprazol, rabeprazol i lansoprazol nemaju utjecaj na metabolizam fenitoina (60). Ukoliko osoba koja prima fenitoin i omeprazol istovremeno ima varijante gena *CYP2C9\*2* ili *CYP2C9\*3*, utoliko sporedni put metabolizma fenitoina preko enzima CYP2C19 postaje glavni put i primjenom s omeprazolom može doći do povećanja koncentracije fenitoina u plazmi iznad gornje granice terapijske vrijednosti (80).

#### **3.3.1.1.7. VARFARIN**

Varfarin je kumarinski antikoagulans, racemična smjesa (S)-varfarina i (R)-varfarina. S-varfarin ima 3-5 puta jači antikoagulantni učinak u odnosu na R-izomer. Metabolizam S-varfarina odvija se preko CYP2C9, a metabolizam R-varfarina putem enzima CYP3A4, u manjoj mjeri putem CYP1A1, CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C18 i CYP2C19 (81). Dokazano je da na metabolizam R-varfarina utječu polimorfizmi gena *CYP3A4* i *CYP2C19*. Primjenom 20 mg omeprazola zajedno s varfarinom došlo je do 9,5 % povećanja koncentracije R-varfarina u plazmi u usporedbi s placebom, dok za S-varfarin nisu dokazane promjene u koncentraciji. Nije došlo do značajne promjene vremena koagulacije, vjerojatno zato što je R-varfarin manje potentan od S-varfarina. Kompetitivnom inhibicijom putem enzima CYP2C19, omeprazol inhibira metabolizam R-varfarina i dovodi do povećanja koncentracije u plazmi. Pantoprazol i rabeprazol najmanje utječu na metabolizam varfarina (82, 83).

### **3.3.1.1.8. EFAVIRENZ**

Efavirenz je antiretrovirusni lijek, nenukleotidni inhibitor transkriptaze, a primjenjuje se za liječenje osoba zaraženih virusom humane imunodeficijencije tipa 1 (HIV-1). Primarno se metabolizira putem enzima CYP2B6, a u manjoj mjeri putem CYP2A6, CYP3A4/5 i UGT2B7. Jednokratnom primjenom omeprazola zajedno s efavirenzom dolazi do blagog smanjenja aktivnosti enzima CYP2C19. Ponovljenom primjenom, efavirenz inducira CYP2C19 i CYP3A i dolazi do smanjenja AUC-a omeprazola. Genotip *CYP2C19* utječe na opseg indukcije, kod normalnih i intermedijarnih metabolizatora dolazi do veće indukcije u odnosu na ultra brze medijatore. Kod ultra brzih medijatora dolazi do neznatne indukcije metabolizma omeprazola efavirenzom, što bi se moglo objasniti time što je bazalna aktivnost CYP2C19 već visoka. Kod sporih metabolizatora dolazi do smanjenja AUC-a omeprazola, međutim genotip *CYP2C19\*2/\*2* povezan je s potpunom odsutnošću aktivnosti enzima CYP2C19, pa se smatra da bi to moglo biti zbog povećane sulfooksidacije putem enzima CYP3A4 (84, 85).

### **3.3.1.1.9. NELFINAVIR**

Nelfinavir je antiretrovirusni lijek, inhibitor proteaze, koji se primjenjuje u terapiji i prevenciji infekcije virusom humane imunodeficijencije (HIV). On može ulaziti u interakcije s IPP-ima na dva nivoa. Apsorpcija nelfinaira ovisna je o pH, pa je njegova primjena sa omeprazolom, esomeprazolom, pantoprazolom i lansoprazolom kontraindicirana, jer smanjuje prosječnu izloženost nelfinaviru za 40%, a farmakološki aktivnom metabolitu hidroksi-*t*-butilamidu (M8) za 75 -90 % (9). Drugi mehanizam interakcije uključuje enzime CYP2C19 i CYP3A4, jer se nelfinavir metabolizira preko CYP2C19, a njegov aktivni metabolit preko CYP3A4. Inhibicija CYP2C19 omeprazolom smanjuje gubitak izloženosti lijeku uzrokovan promjenom pH (61).

### **3.3.1.2. INTERAKCIJE POSREDOVANE ENZIMOM CITOKROM P450 3A4**

#### **3.3.1.2.1. TAKROLIMUS**

Takrolimus je imunosupresivni lijek, inhibitor kalcineurina, koji se metabolizira u jetri putem enzima CYP3A4. Omeprazol kompetitivnom inhibicijom inhibira metabolizam takrolimusa i dovodi do povećanja koncentracije istog u plazmi, što je posebno važno kod sporih metabolizatora *CYP2C19*, jer je kod njih taj put metabolizma omeprazola glavni put. Do ove interakcije dolazi i kod normalnih metabolizatora prilikom primjene omeprazola u dozi od 40 mg. Utjecaj polimorfizma *CYP2C19* na koncentraciju takrolimusa jak je uz istodobnu primjenu omeprazola i esomeprazola. Neki autori smatraju da rabeprazol i lansoprazol imaju manji utjecaj jer su manje ovisni o polimorfizmu gena *CYP2C19* (60, 76, 86). Ispitivanjem utjecaja lansoprazola i rabeprazola na koncentraciju takrolimusa i ciklosporina A primijećeno je da lansoprazol povećava serumsku koncentraciju takrolimusa i ciklosporina A, dok rabeprazol nema utjecaja na istu. Smatra se da genski polimorfizam ima utjecaj na interakciju lansoprazola i takrolimusa te je koncentracija takrolimusa u serumu kod sporih metabolizatora viša u odnosu na normalne metabolizatore (87). Pantoprazol ne utječe na razinu takrolimusa, serolimusa i everolimusa u serumu kod imunosupresivnih pacijenata nakon presađivanja jetre. Primjena pantoprazola 40 mg tijekom 52 tjedna kod imunosupresivnih pacijenta nakon presađivanja jetre, nije utjecala na razinu takrolimusa, serolimusa i everolimusa u serumu. Međutim, ipak je potrebna redovita kontrola serumskih koncentracija takrolimusa, ako postoji indikacija za dužu upotrebu pantoprazola (88).

#### **3.3.1.2.2. KETOKONAZOL**

Ketokonazol, antimikotik, lijek je koji s IPP-ima interferira na dva nivoa. Njegova apsorpcija ovisi o pH želučanog sadržaja, pa zajedničkom upotrebom s IPP-ima dolazi do smanjenja njegove apsorpcije zbog višeg pH. Ketokonazol je inhibitor enzima CYP3A4, stoga istodobna primjena s omeprazolom dovodi do povećanja serumске koncentracije IPP-a, što je posebno izraženo kod sporih *CYP2C19* metabolizatora, jer je kod njih ovaj put metaboliziranja glavni put (60, 61).

### **3.3.1.2.3. KLARITROMICIN**

Interakcije omeprazola s klaritromicinom su primjer korisne interakcije u eradikaciji bakterije *H. pylori*. Put metabolizma omeprazola uključuje CYP2C19 i CYP3A4. Kod fenotipa CYP2C19 sporih metabolizatora, metabolizam putem CYP3A4 postaje glavni put. Klaritromicin kao inhibitor enzima CYP3A4 dodatno povećava AUC omeprazola te se postiže veća eradikacija bakterije *H. pylori*. Nekoliko studija pokazalo je veću stopu iskorjenjivanja spomenute bakterije prilikom primjene ovih IPP-a s klaritromicinom. Klaritromicin povećava stopu iskorjenjivanja kod svih fenotipova jer usporava sulfooksidaciju, ali najviše kod sporih metabolizatora kod kojih produljuje vrijeme eliminacije (60, 89).

### **3.3.1.2.4. KARBAMAZEPIN**

Karbamazepin je lijek indiciran za liječenje epilepsije. Metabolizira se putem enzima CYP3A4, pa primjenom zajedno s omeprazolom može doći do kompetitivne inhibicije metabolizma karbamazepina. Višestrukim doziranjem omeprazola dolazi do povećanog AUC-a i produljenog poluvremena eliminacije karbamazepina. Karbamazepin može inducirati CYP3A4, pa dolazi do smanjenja AUC-a omeprazola. Pantoprazol ne utječe na metabolizam karbamazepina (76).

### **3.3.1.3. INTERAKCIJE POSREDOVANE ENZIMOM CITOKROM P450 1A2**

#### **3.3.1.3.1. KLOZAPIN**

Klozapin je antipsihotik indiciran za liječenje shizofrenije. Metabolizira se putem enzima CYP1A2 i CYP3A4, a manje putem enzima CYP2C19 i CYP2D6. Omeprazol je induktor enzima CYP1A2 te zajedničkom primjenom smanjuje koncentraciju klozapina za oko 40 %. Kod normalnih metabolizatora putem CYP2C19 pri standardnim dozama omeprazola od 40 mg ne dolazi do klinički značajnih interakcija, dok kod doza od 140 mg dolazi do veće indukcije CYP1A2 i do značajnih interakcija. Kod sporih metabolizatora putem CYP2C19, već pri primjeni standardnih doza može doći do klinički značajnih interakcija. Nakon prestanka uzimanja omeprazola došlo je do povećanja koncentracije klozapina u serumu. Interesantno je da kod osoba koje konzumiraju cigarete nije došlo

do promjene u koncentraciji klopazina nakon prestanka uzimanja omeprazola, što dovodi do zaključka da spojevi u cigaretama uzrokuju indukciju CYP1A2 (76, 90).

#### **3.3.1.4. INTERAKCIJE S BILJNIM PROIZVODIMA POSREDOVANE ENZIMOM CITOKROM 450**

Primjenom gospine trave i ginka s IPP-ima, može doći do interakcije posredovane CYP enzimima.

##### **3.3.1.4.1. GOSPINA TRAVA (*HYPERICUM PERFORATUM L.*)**

Gospina trava, biljka je koja ima niz ljekovitih svojstava, od kojih je najviše proučavano antidepresivno djelovanje. Sadrži dva glavna aktivna sastojka: hiperforin i hipericin – koji je odgovoran i za njezino antidepresivno djelovanje. Gospina trava uzrokuje indukciju CYP3A4, CYP2C19, CYP2C9 i P-glikoproteina i time ulazi u mnoge interakcije s lijekovima. Primjenom gospine trave (300 mg) tri puta dnevno tijekom 14 dana, dolazi do smanjenja koncentracije omeprazola u plazmi zbog indukcije enzima CYP2C19 i CYP3A4. Primijećen je veći utjecaj na normalne metabolizatore u odnosu na spore metabolizatore. Primjena omeprazola, esomeprazola i lansoprazola zajedno s gospinom travom se ne preporučuje (67, 76, 91).

##### **3.3.1.4.2. GINKO (*GINKGO BILOBA L.*)**

Ekstrakt lišća ginka upotrebljava se već 4.000 godina za poboljšanje mentalne, respiratorne funkcije i antitrombotičnog učinka. Primjenom ginka zajedno s omeprazolom može doći do farmakokinetičkih interakcija ovisnih o genotipu *CYP2C19*, jer on uzrokuje indukciju enzima CYP2C19. U studiji koja je provedena na 18 zdravih ispitanika kineskog podrijetla ispitivan je utjecaj ginka na djelovanje omeprazola, u dozi od 140 mg dva puta dnevno tijekom 12 dana. Omeprazol 40 mg ispitanicima je dan na početku i na kraju razdoblja ispitivanja. Ispitanici su bili podijeljeni u skupine prema fenotipu - na normalne, intermedijarne i spore metabolizatore. Došlo je do smanjenja koncentracija u plazmi omeprazola i omeprazol sulfona te povećanja 5-hidroksiomeprazola. Smanjen je omjer AUC-a omeprazola i 5-hidroksiomeprazola kod sva tri ispitivana fenotipa, ali najveće sniženje

bilo je kod sporih metabolizatora. Ginko inducira CYP2C19 pri čemu dolazi do smanjenja djelovanja omeprazola, a ono je veće kod sporih metbolizatora (76, 91).

### 3.4. SMJERNICE REGULATORNIH TIJELA

Farmakogenomika igra važnu ulogu u djelotvornosti i sigurnosti lijeka. Implementacija farmakogenetičke analize u kliničku praksu omogućuje ostvarivanje veze između genskih polimorfizama, učinkovitosti i toksičnosti lijeka. Međutim, ono ne prati najnovija saznanja o farmakogenomici. Kako bi se što više poboljšala primjena farmakogenomike u kliničkoj praksi, regulatorna tijela nastoje istaknuti važnost varijabilnosti genoma, donošenjem stručnih preporuka i smjernica za što bolje prilagođavanje farmakogenomskih rezultata. Oni uvode i informacije o farmakogenetičkoj analizi u Sažetak o proizvodu (SPC), gdje navode da li se radi o obveznom testiranju, preporuci ili je samo informativnog karaktera (4).

**CPIC** (*Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium*) je 2020. godine izdao posljednje smjernice za implementaciju farmakogenetičke analize pri primjeni inhibitora protonske pumpe. Farmakogenetički nalaz može pomoći u predviđanju koncentracije IPP-a u plazmi i propisivanju doze koja omogućuje terapijski učinak. Izdate su smjernice za omeprazol, lansoprazol, pantoprazol i dekslansoprazol, a zbog nedosljednih dokaza, još nisu dostupne smjernice za esomeprazol i rabeprazol.

Za ultra brze metabolizatore preporučuju povećanje početne doze za 100 % i praćenje terapije. Kod brzih i normalnih metabolizatora, kod eradikacije bakterije *H. pylori* preporučuju standardne početne doze, a zatim povećanje doze za 50 - 100 %. Za intermedijarne i spore metabolizatore preporučuju smanjenje doze za 50 %, nakon postizanja terapije, ako je potrebna kronična terapija (>12 tjedana) (3).

**Tablica 6.** CPIC smjernice za doziranje omeprazola, lansoprazola, pantoprazola i dekslansoprazola prema fenotipu CYP2C19 (3).

FENOTIP CYP2C19	IMPLIKACIJA	TERAPIJSKE PREPORUKE	KLASIFIKACIJA PREPORUKE	
			OMEPRAZOL, LANSOPRAZOL, PANTOPRAZOL	DEKSLANSOPRAZOL
UM	Smanjena koncentracija IPP-a u plazmi u odnosu na NM; povećani rizik od terapijskog neuspjeha.	Povećanje početne doze 100%. Dnevna doza može biti podijeljena u više doza. Praćenje uspjeha.	Neobavezna	Neobavezna
RM	Smanjena koncentracija IPP-a u plazmi u odnosu na NM; povećani rizik od terapijskog neuspjeha.	Primijeniti standardne početne doze. Razmisliti o povećanju doze za 50-100% kod infekcije s <i>Helicobacter pylori</i> i erozivnog ezofagitisa. Dnevna doza može biti podijeljena u više doza. Praćenje uspjeha.	Umjerena	Neobavezna
NM	Normalni IPP metabolizam. Može doći do terapijskog neuspjeha u usporedbi s IM i PM.	Primijeniti standardne početne doze. Razmisliti o povećanju doze za 50-100% kod infekcije s <i>Helicobacter pylori</i> i erozivnog ezofagitisa. Dnevna doza može biti podijeljena u više doza. Praćenje uspjeha.	Umjerena	Neobavezna
vjerojatno IM	Vjerojatno povećana koncentracija IPP-a u plazmi u odnosu na NM; vjerojatno povećani rizik od efikasnosti i potencijalne toksičnosti.	Primijeniti standardne početne doze. Kod kronične terapije (>12 tjedana) i održavanje uspjeha, razmotriti redukciju dnevne doze za 50%. Praćenje uspjeha.	Neobavezna	Neobavezna

IM	Povećana koncentracija IPP-a u plazmi u odnosu na NM; povećani rizik od efikasnosti i potencijalne toksičnosti.	Primijeniti standardne početne doze. Kod kronične terapije (>12 tjedana) i održavanje uspjeha, razmotriti redukciju dnevne doze za 50%. Praćenje uspjeha.	Neobavezna	Neobavezna
vjerojatno PM	Vjerojatno povećana koncentracija IPP-a u plazmi u odnosu na NM; vjerojatno povećani rizik od efikasnosti i potencijalne toksičnosti.	Primijeniti standardne početne doze. Kod kronične terapije (>12 tjedana) i održavanje uspjeha, razmotriti redukciju dnevne doze za 50%. Praćenje uspjeha.	Umjerena	Neobavezna
PM	Povećana koncentracija IPP-a u plazmi u odnosu na NM; povećani rizik od efikasnosti i potencijalne toksičnosti.	Primijeniti standardne početne doze. Kod kronične terapije (>12 tjedana) i održavanje uspjeha, razmotriti redukciju dnevne doze za 50%. Praćenje uspjeha.	Umjerena	Neobavezna



Kratice: CYP2C19 - citokrom P450 2C19, UM - ultrabrzi metabolizator, RM - brzi metabolizator, NM - normalni metabolizator, IM - intermedijarni metabolizator, PM - spori metabolizator, IPP - inhibitori protonske pumpe.

**DPWG** (*Dutch Pharmacogenetics Working Group*) radna je skupina unutar *Royal Dutch Pharmacists Association*, koja izdaje smjernice o primjeni farmakogenetičke analize u kliničkoj praksi.

Kod primjene omeprazola, lansoprazola i pantoprazola u sporih i intermedijarnih metabolizatora, ne preporučuju promjenu doze, jer veća koncentracija lijeka u plazmi dovodi do terapijskog uspjeha bez izazivanja nuspojava. Kod ultra brzih metabolizatora, zbog mogućeg smanjena koncentracije lijeka u plazmi i smanjenog terapijskog učinka, preporučuju povećanje doze. Kod terapije *H. pylori* preporučuju povećati dozu omeprazola tri puta, lansoprazola četiri puta i pantoprazola pet puta. Kod drugih indikacija preporučuju praćenje i povećanje doze - ako je potrebno po istoj shemi.

DPWG nije objavila preporuke za doziranje esomeprazola i rabeprazola, jer, iako genske varijante mogu utjecati na koncentraciju lijeka u plazmi - nema dovoljno dokaza o njihovom utjecaju na terapiju (18).

**Američka Agencija za hranu i lijekove** (*engl. Food and Drug Administration, FDA*) u SPC-u navodi informacije o povećanju koncentracije lijeka u plazmi kod sporih metabolizatora, koje su informativnog karaktera i ne preporučuju farmakogenetičko testiranje.

Primjenom esomeprazola, omeprazola i rabeprazola, kod sporih metabolizatora dolazi do povećane koncentracije lijeka u plazmi. Za pantoprazol navode da je potreban oprez kod pedijatrijskih bolesnika, jer spori metabolizatori imaju deset puta niži klirens, pa je potrebna korekcija doze, dok kod odraslih pacijenata nije potrebna. Kod lansoprazola ukazuju na moguću interakciju s takrolimusom kod sporih metabolizatora CYP2C19 (18).

**Europska agencija za lijekove i medicinske proizvode** (engl. *European Medicines Agency, EMA*) u Europskom izvješću o javnoj procjeni, samo za esomeprazol navodi da spori metabolizatori u plazmi imaju veće koncentracije lijeka u odnosu na normalne metabolizatore, ali da nema potrebe za promjenom doziranja (18).

**Hrvatska agencija za lijekove i medicinska pomagala** (*HALMED*) u SPC- u navodi informacije o farmakogenetici informativnog karaktera. Navode da je oko 3 % bijele populacije fenotip sporog metabolizatora. U SPC-u svih pet IPP-a odobrenih u Hrvatskoj, omeprazola, pantoprazola, lansoprazola, esomeprazola i rabeprazola, navode da spori metabolizatori imaju veći AUC u odnosu na normalne, ali da to nema utjecaja na doziranje (9-13).

### **3.5. PRIKAZ SLUČAJA**

#### **3.5.1. TROVANJE FENITOINOM POVEZANO S PRIMJENOM OMEPRAZOLA KOD DJETETA S VARIJANTNIM CYP2C9**

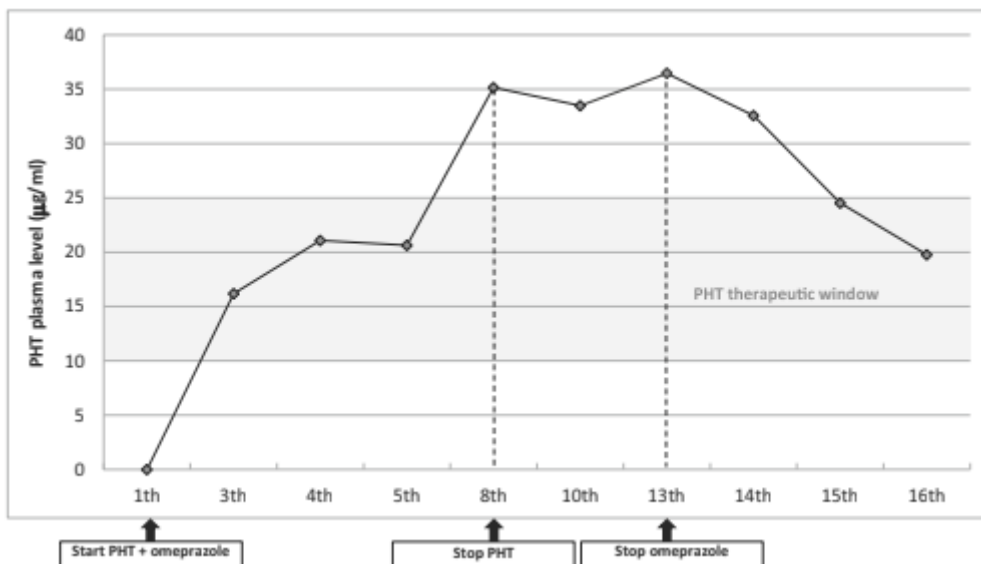
Djevojčica u dobi od 5 godina primljena je u bolnicu zbog ozbiljne ozljede glave. Intravenozno je primijenjen fenitoin 5 mg/kg dva puta dnevno i omeprazol 0,8 mg/kg jednom dnevno.

Nakon primjene fenitoina, njegova koncentracija u plazmi tijekom prva četiri dana bila je u gornjim granicama terapijskog raspona (20 - 21 µg/ml). Zatim koncentracija fenitoina u plazmi počinje rasti, pri čemu je osmi dan iznosila više od 35 µg/ml. U tom trenutku ukida se terapija fenitoinom, a koncentracija u plazmi ostaje iznad gornje granice terapijske vrijednosti još pet dana nakon prestanka primjene istog. Ukidanjem omeprazola, na trinaesti dan primjene, nivo fenitoina pada i tijekom slijedeća tri dana dolazi do poboljšanja svih neuroloških znakova i normalizacije disanja.

Fenitoin je antiepileptik koji se primjenjuje kako bi reducirao rane posttraumatske napadaje. Pri koncentraciji u plazmi iznad gornjeg terapijskog raspona može izazvati ozbiljne nuspojave kao što su sedacija, vrtoglavica, nistagmus i kognitivno oštećenje. Glavni put metabolizma fenitoina je putem

polimorfnog enzima CYP2C9, dok manji dio ide preko drugog polimorfnog enzima, CYP2C19. Genetskim testiranjem utvrđeno je da je djevojčica homozigot za *CYP2C9\*3* (rs1057910) te ima reduciranu aktivnost za 25 - 50 % . Zbog smanjene sposobnosti enzima CYP2C9 da metabolizira fenitoin, metabolizam putem CYP2C19 postaje važan i kompetitivna inhibicija omeprazolom tog enzima može uzrokovati niz nuspojava.

Kod homozigotnih nositelja inaktivirajućih alela gena *CYP2C9* treba izbjegavati zajedničku primjenu fenitoina i omeprazola ili drugih lijekova koji utječu na metabolizam putem CYP2C19. Stoga bi primjena genetskog testiranja prije uvođenja ovih lijekova u terapiju mogla predvidjeti i spriječiti štetne učinke (80).



**Slika 6.** Promjene koncentracije fenitoina u plazmi prilikom zajedničke terapije fenitoina i omeprazola kod djeteta s inaktivnim alelom *CYP2C9\*3* (80).

### 3.5.2. RABDOMIOLIZA POVEZANA S ATORVASTATINOM I AKUTNO ZATAJENJE BUBREGA U GENETIČKI PREDISPONIRANIH PACIJENATA S POTENCIJALNOM INTERAKCIJOM LIJEK-LIJEK

Pacijent u dobi od 75 godina dolazi u hitnu službu žaleći se na bolove u mišićima i opću slabost koja traje 36 sati. Terapija koju uzima je acetilsalicilna kiselina 100 mg, ramipril 2,5 mg,

atorvastatin 20 mg, pantoprazol 20 mg i haloperidol 5 mg. S obzirom na sumnju na rabdomiolizu (vrlo visoke vrijednosti mioglobina i kreatin-kinaze u serumu) napravljena mu je genotipizacija te je utvrđeno da je pacijent homozigot za *SLCO1B1 c.521C*, homozigot za *ABCB1 c.3435T* i spori metabolizator *CYP2C19\*2/\*2*.

Gen *SLCO1B1* kodira membranski transporter OATP1B1 koji prenosi statine u hepatocite. Pacijenti homozigoti za *SLCO1B1 c.521C* imaju najveći rizik za razvoj miopatije izazvane statinima. Transporter *ABCB1* (P-glikoprotein) eliminira statine i njihove metabolite putem žuči. Ukoliko je pacijent homozigot za *ABCB1 c.3435T*, utoliko je rizik miopatije dodatno povećan. Konkomitantna terapija atorvastatina zajedno sa pantoprazolom povećava rizik, jer je pacijent spori metabolizator putem *CYP2C19* (homozigotni nositelj \*2), pa metabolizam pantoprazola putem *CYP3A4* postaje glavni put, što je i glavni put metabolizma atorvastatina, te dolazi do interakcije i povećanja koncentracije atorvastatina u serumu.

Ovdje je kombinacija farmakogenetičkih i farmakokinetičkih čimbenika dovela do razvoja miopatije izazvane statinima. Genotipizacija prije terapije statinima se ne radi rutinski, jer se smatra da postoji vrlo mali rizik za razvoj teških oblika miopatije poput rabdomiolize. Smatra se da je edukacija pacijenata najvažnija metoda za sprečavanje razvoja mišićnih nuspojava (92). Međutim, bolovi u mišićima kod nekih pacijenata dovode do nesuradljivosti i prestanka uzimanja terapije statinima, što može u dijelu tih bolesnika rezultirati kardiovaskularnim incidentima s ozbiljnim posljedicama.

## 4. RASPRAVA

IPP-i su lijekovi koji spadaju među najviše propisivane lijekove zbog svog sigurnosnog profila. Upravo zbog toga, prevalencija njihove upotrebe je u porastu. Prekomjerna upotreba IPP-a - što podrazumijeva lošu indikaciju, preveliku dozu, dugotrajnu upotrebu - dovodi do rizika od interakcija lijekova i do razvoja nuspojava (7).

Kod određenog broja pacijenata čak i primjenom standardnih doza dolazi do nepovoljnog terapijskog odgovora i razvoja nuspojava. Glavni put metaboliziranja IPP-a je preko polimorfnog enzima CYP2C19, a smatra se da je to glavni uzrok nezadovoljavajućeg terapijskog odgovora (2). Gen *CYP2C19* je visoko polimorfan, s 37 varijantnih alela, ali samo su četiri alela odgovorna za značajnu varijabilnost i to: *CYP2C19* \*2 i \*3 nefunkcionalni, \*1 potpuno funkcionalan i \*17 s povećanom funkcijom (3). Genski polimorfizam više utječe na metabolizam IPP-a prve generacije, omeprazola, lansoprazola i pantoprazola, jer je enzim CYP2C19 uključen u 80 % njihove biotransformacije. Većina studija potvrđuje povezanost fenotipa s genotipom *CYP2C19*, utjecaj na farmakokinetiku IPP-a i terapijsku djelotvornost. Rezultati pokazuju da spori metabolizatori imaju veći uspjeh u terapiji, zatim slijede intermedijarni i normalni, a brzi i ultra brzi metabolizatori često nemaju terapijsku djelotvornost. Ovo je povezano s prvom generacijom IPP-a, dok za drugu generaciju studije nisu jednoznačne (15). Mnoge studije pokazale su da metabolizam esomeprazola i rabeprazola manje ovisi o polimorfizmu enzima CYP2C19, kao i varijacije u inhibiciji lučenja želučane kiseline povezane s genotipom *CYP2C19* (43, 44), premda je nekoliko autora izvijestilo o ovisnosti o polimorfizmu *CYP2C19* (41, 45).

U različitim populacijama postoji različita prisutnost pojedinih alela gena *CYP2C19*, što utječe na terapijsku djelotvornost IPP-a. Alel \*2 prisutan je u azijskoj populaciji u oko 30 %, za razliku od europske i afričke, gdje se nalazi u oko 15 % populacije. Alel \*17 manje je istraživan jer je kasnije otkriven, a i većina studija provedena je na azijskoj populaciji, gdje je prisutnost ovog alela rijetka u odnosu na europsku i afričku populaciju (3, 28). Postoje dokazi o neuspjehu terapije kod nositelja

ovog alela, a s obzirom na njegovu veću prisutnost u bijeloj populaciji u odnosu na azijsku, potrebno je oprezno primjenjivati rezultate i prilikom primjene rezultata na druge populacije provoditi dodatne analize (15).

Stupanj inhibicije izlučivanja želučane kiseline izravno je povezan s ukupnom izloženosti lijeku, izraženom površinom ispod krivulje plazmatske koncentracije u vremenu (8). Kod IPP-a prve generacije najveći je kod fenotipa sporog metabolizatora, a najmanji kod ultra brzog metabolizatora (35, 40). Također, AUC ovisi i o dozi, niže su doze više ovisne o polimorfizmu enzima CYP2C19, što uzrokuje veće varijacije u terapijskom uspjehu. Niže doze IPP-a postižu značajnu inhibiciju lučenja želučane kiseline kod sporih metabolizatora, dok kod normalnih i brzih ona dolazi tek nakon ponovljenih doza (37, 38). Neke studije navode da učinkovitost pantoprazola ne ovisi o polimorfizmu, ali da genski polimorfizam utječe na metabolizam pantoprazola (41, 42).

Postotak vremena s većim intragastričnim pH važan je pri liječenju gastroezofagealne refluksne bolesti (GERB), kod koje bi za uspješno liječenje intragastrični pH trebao biti iznad 4,0 tijekom 20 sati dnevno (43). S obzirom na utjecaj genotipa *CYP2C19* na varijacije u inhibiciji lučenja kiseline, kod doziranja omeprazola i lansoprazola više puta dnevno mogle bi se prevladati razlike u genotipu (40). Stoga je kod GERB-a važna genotipizacija *CYP2C19* da bi se postigao što viši intragastrični pH. Često terapijske doze nisu dovoljne kod brzih i ultra brzih metabolizatora u odnosu na spore i normalne. Utjecaj genskog polimorfizma prikazan je u brojnim studijama, kao i napomena da se smanjeni učinak kod brzih i ultra brzih metabolizatora može prevladati visokim dozama (93).

Primjenom standardnih doza lijeka, kod pojedinaca dolazi do razvoja nuspojava. Smatra se da je to zbog utjecaja polimorfizma gena *CYP2C19*. Kod fenotipa sporog i intermedijarnog metabolizatora dolazi do nakupljanja lijeka u serumu i veća je vjerojatnost od razvoja nuspojava. Vezu između genotipa i razvoja nuspojava proučavalo je nekoliko studija. Dokazale su povezanost između razvoja respiratornih infekcija i lošu kontrolu astme kod sporih metabolizatora putem *CYP2C19* liječenih lansoprazolom (53, 54).

S obzirom na metabolizam IPP-a, interakcije posredovane izrazito polimorfnim enzimom CYP2C19 važne su za terapijsku djelotvornost istog. Omeprazol ima najveći potencijal za razvoj interakcija, za razliku od pantoprazola - koji ima manji afinitet, a ostali IPP-i manje su proučavani (61).

Domet interakcije ovisi o fenotipu metabolizatora i utjecaju enzima CYP2C19 na pojedini IPP. Tako fluvoxamin, jaki inhibitor CYP2C19, može putem CYP2C19 fenokonvertirati normalne metabolizatore u intermedijarne ili spore, dok su rifampicin i gospina trava jaki induktori. Interakcije nemaju utjecaja na spore metabolizatore, jer oni nemaju aktivnost enzima CYP2C19 (30). Jedna od najviše proučavanih interakcija je zajednička primjena klopidogrela i IPP-a, gdje je prije primjene potrebno razmotriti rizike (64). Ustanovljeno je da polimorfizam gena CYP2C19 utječe na ponavljanje kardiovaskularnih događaja, odnosno povećane ponovne hospitalizacije (60, 64). FDA upozorava na interakciju klopidogrela i omeprazola, za koji je utvrđeno da ima najveći utjecaj na bioraspoloživost klopidogrela. Najmanji utjecaj ima pantoprazol, dok bi prema nekim izvorima najbolji izbor bili rabeprazol i dekslansoprazol (66, 67).

Interakcije mogu biti posredovane i enzimom CYP3A4, koji predstavlja sporedni put metaboliziranja IPP-a, ali on postaje značajan kod fenotipa sporog metabolizatora za CYP2C19. Tako zajedničkom primjenom takrolimusa (koji se metabolizira preko enzima CYP3A4) i omeprazola, ako se radi o fenotipu sporog metabolizatora putem CYP2C19, dolazi do kompetitivne inhibicije metabolizma takrolimusa omeprazolom i povećanja koncentracije takrolimusa u plazmi (60, 76, 79).

Putem enzima CYP3A4 dolazi do pozitivne interakcije primjenom klaritromicina i IPP-a u eradikaciji bakterije *H. pylori*. Klaritromicin inhibira enzim CYP3A4 te povećanjem koncentracije omeprazola u serumu dolazi do veće eradikacije bakterije, što je posebno izraženo kod sporih metabolizatora putem CYP2C19, kojima je metabolizam putem CYP3A4 glavni put (60, 89).

Opasnost od interakcija lijekova je posebno jaka kod starije populacije koja u svojoj terapiji ima više lijekova, pa o tome treba brinuti prilikom propisivanja terapije. Također, upalna stanja utječu na

smanjenu aktivnost enzima CYP2C19. U studiji OPTIMUS navodi se smanjena aktivnost za 60 % kod osoba oboljelih od dijabetesa tipa 2 (30).

Da bi se što bolje upravljalo terapijom, poželjno bi bilo znati genotip pojedinca, jer genski polimorfizmi mogu utjecati na izloženost lijekovima koji se metaboliziraju putem enzima CYP2C19 i CYP3A4 te može doći do interakcija lijekova različite jačine. Danas genotipizacija zaostaje i ne prati najnovija saznanja o farmakogenetici/farmakogenomici, unatoč čvrstim dokazima o njezinoj koristi. Implementacija genotipa CYP2C19 za doziranje u kliničkoj praksi, mogla bi poboljšati terapijski uspjeh i smanjiti rizik od nuspojava povezanih s IPP-om (15).

Određivanje farmakogenetičkog statusa doprinijelo bi individualizaciji terapije i boljem terapijskom uspjehu, smanjenom riziku razvoja nuspojava i smanjenju troškova zdravstvene zaštite.

Na hrvatskom tržištu odobren je pantoprazol u dozi od 20 mg, kao bezreceptni lijek (OTC, engl. *Over The Counter*). Odobrenje lijeka kao OTC-a donosi se prema Zakonu o lijekovima i prema međunarodnim smjernicama i preporukama. To su lijekovi kod kojih nije potreban nadzor liječnika, koji su namijenjeni kratkotrajnoj terapiji simptoma, koji se mogu prepoznati bez liječnika i koji imaju siguran profil za samoliječenje (94). Iz pregleda studija ustanovljeno je da učinkovitost pantoprazola ne ovisi o polimorfizmu CYP2C19 i da ima manji afinitet za stupanje u interakcije, a pogotovo kada se radi o nižoj dozi i kraćoj upotrebi (41, 42, 61). U sažetku opisa svojstava lijeka pantoprazola namijenjenog za izdavanje bez liječničkog recepta navedena je indikacija za kratkotrajno liječenje simptoma refluksa u odraslih. Preporučeno je doziranje jednom dnevno, no ne duže od 4 tjedna. Navode da oko 5 % pacijenata može imati nuspojave, a samo 1 % najčešće, kao što su dijareja i glavobolja te ne navode utjecaj genetičkog polimorfizma (95). Hrvatska populacija ima oko 2 - 3 % sporih metabolizatora za CYP2C19 te kod njih postoji rizik od razvoja nuspojava, brzih metabolizatora ima oko 30 %, što može povećati rizik od neuspjeha terapije, dok normalnih ima 36 % i oni bi trebali imati očekivani uspjeh liječenja (31).



Ljekarnik je najdostupniji zdravstveni djelatnik, a ujedno zadnji zdravstveni djelatnik koji ima mogućnost eventualne intervencije, stoga on svojom savjetodavnom ulogom može bitno pridonijeti liječenju. Provođenjem ljekarničke skrbi može imati važnu ulogu u prepoznavanju interakcija lijekova i nuspojava povezanih s polimorfizmom gena i doprinijeti boljoj kvaliteti života pacijenata.

## 5. ZAKLJUČAK

IPP-i su učinkoviti u inhibiciji lučenja želučane kiseline, primjenjuju se već dugi niz godina i smatraju se izrazito sigurnim lijekovima. Mnoge studije navode dokaze o utjecaju genskog polimorfizma *CYP2C19* na farmakokinetiku IPP-a, posebno prve generacije lijekova. Kod određenog broja pacijenata pri primjeni standardnih doza dolazi do neodgovarajućeg terapijskog učinka. Standardne doze postižu maksimalnu inhibiciju kod sporih metabolizatora, a da bi se postigao isti uspjeh kod normalnih, brzih i ultra brzih metabolizatora potrebne su veće doze. Nekoliko studija navodi utjecaj genotipa *CYP2C19* na razvoj nuspojava i povećani rizik kod fenotipa sporog metabolizatora. Utjecaj polimorfizma na terapiju IPP-a različit je u različitim populacijama, zbog različite rasprostranjenosti fenotipa među njima. Alel \*17 nedavno je otkriven i najmanje proučavan, u europskoj i afričkoj populaciji nalazi se u oko 20 % populacije i kod njih postoji rizik od terapijskog neuspjeha, dok je alel \*2 prisutan u azijskoj populaciji u oko 30 % populacije te kod njih postoji rizik od nuspojava. U hrvatskoj populaciji ima 30 % brzih metabolizatora, koji imaju povećan rizik od neuspjeha terapije, a 2 - 3 % sporih metabolizatora - kod kojih se mogu javiti nuspojave. Specifičan je pantoprazol, IPP prve generacije, za koji većina studija navodi da - iako polimorfizam *CYP2C19* utječe na njegovu farmakokinetiku, uspjeh u terapiji ne ovisi o polimorfizmu i smatraju da ima najmanji rizik stupanja u interakcije. Mnoge studije navode da nema utjecaja polimorfizma gena *CYP2C19* na drugu generaciju IPP-a, premda nekoliko radova opisuje korelaciju genotipa *CYP2C19* s uspjehom liječenja. S obzirom na porast kroničnih bolesnika s multimorbiditetima, postoji znatan problem u primjeni farmakoterapije i sve veća mogućnost interakcija.

Smjernice CPIC-a i DPWG-a daju preporuke za doziranje IPP-ima prve generacije, dok za drugu navode da nema dovoljno dokaza za preporuku. Iako postoje različita mišljenja o potrebi farmakogenetičkog testiranja, ovakav pristup terapiji omogućio bi predviđanje koncentracije IPP-a u serumu, bolju terapijsku učinkovitost, smanjenje nuspojava, a time i smanjenje troškova zdravstvene zaštite.

Primjena farmakogenetike/farmakogenomike zaostaje u kliničkoj praksi, stoga bi podaci koji dokumentiraju koristi od farmakogenetičkog testiranja i nova istraživanja mogli pridonijeti njihovoj boljoj iskoristivosti u optimizaciji farmakoterapije IPP-ima.

## 6. LITERATURA

1. McQuaid KR. Lijekovi za liječenje bolesti probavnog sustava. U: Katzung BG, ur Temeljna i klinička farmakologija. Medicinska naklada; 2020, str. 1087-1095.
2. Horai Y, Ishizaki T. Review article: cytochrome P450 and the metabolism of proton pump inhibitors - emphasis on rabeprazole. *Alimentary pharmacology and therapeutics* 1999; 13(3):27-36.
3. Lima JL, Thomas CD, Barbarino J i sur. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for CYP2C19 and Proton Pump Inhibitor Dosing. 2020; doi: 10.1002/cpt.2015. Dostupno na <https://cpicpgx.org/guidelines/cpic-guideline-for-proton-pump-inhibitors-and-cyp2c19/>. Datum pristupa 14. 5. 2021.
4. Božina N. Farmakogenomika i Farmakovigilancija. *Medicus* 2017;26(1):13-22.
5. Herszényi L, Bakucz T, Barabás L, Tulassay Z. Pharmacological approach to gastric acid suppression: past, present, and future. *Dig Dis* 2020;38(2):104-111.
6. Engevik AC, Kaji I, Goldenring JR. The physiology of the gastric parietal cell. *Physiol Rev* 2020;100(2):573-602.
7. Helgadottir H, Bjornsson ES. Problems associated with deprescribing of proton pump inhibitors. *Int J Mol Sci* 2019;20(21):5469.
8. Shin JM, Kim N. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the proton pump inhibitors. *J Neurogastroenterol Motil* 2013;19(1):25-35
9. HALMED: Ortalox 20mg. Sažetak opisa svojstava lijeka. Dostupno na: <https://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Ortalox-20-mg-zelucanootporne-kapsule/13746/>. Datum pristupa 5. 4. 2021.
10. HALMED: Lanzul 30mg. Sažetak opisa svojstava lijeka. Dostupno na: <https://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Ortalox-20-mg-zelucanootporne-kapsule/13746/>. Datum pristupa 5. 4. 2021.

11. HALMED: Emanera 40mg. Sažetak opisa svojstava lijeka. Dostupno na: <https://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Emanera-40-mg-zelucanootporne-kapsule/13400/>. Datum pristupa 5. 4. 2021.
12. HALMED: Controloc 40mg. Sažetak opisa svojstava lijeka. Dostupno na: <https://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Controloc-40-mg-zelucanootporne-tablete/12282/>. Datum pristupa 5. 4. 2021.
13. HALMED: Ares 20mg. Sažetak opisa svojstava lijeka. Dostupno na: <https://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Ares-20-mg-zelucanootporne-tablete/14011/>. Datum pristupa 5. 4. 2021.
14. Canjuga I, Zekanović D, Ljubičić N, Skuhala T. Potencijalni rizici farmakološki izazvane hipoklorhidrije. Med Jad 2020;50(2):87-93.
15. Rouby EN, Lima JJ, Johnson JA. Proton pump inhibitors: from CYP2C19 pharmacogenetics to precision medicine. Expert Opin Drug Metab Toxicol 2018;14(4):447-460.
16. Li X, Weidolf L, Simonsson R, Andersson T.B. Enantiomer/enantiomer Interactions between the S- and R- isomers of omeprazole in human cytochrome P450 enzymes: major role of CYP2C19 and CYP3A4. J Pharmacol Exp Ther 2005;315(2):777-87.
17. Furuta T, Shirai N, Sugimoto M, Nakamura A, Hishida A, Ishizaki T. Influence of CYP2C19 pharmacogenetic polymorphism on proton pump inhibitor-based therapies. Drug Metab Pharmacokinet 2005;20(3):153-167.
18. The Pharmacogenomics Knowledge Base (PharmGKB): CYP2C19. Dostupno na: <https://www.pharmgkb.org/chemical/PA164713207/>. Datum pristupa 27. 8. 2021.
19. Cesarec M, Grizelj M, Novak I, Rehorović Z. Prepoznavanje i prijava nuspojava. Medicus 2017;26(1):59-67.
20. Mikolašević I, Orlić L, Mavrinac V, Štimac D, Ostojić D, Rački V, Jakopčić I, Carović F, Prskalo M, Milić S. Sigurnost dugotrajne primjene inhibitora protonske pumpe. Medicina Fluminensis 2016;50(2):148-156.

21. Bavishi C, DuPont HL. Systematic review: the use of proton pump inhibitors and increased susceptibility to enteric infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;34:1269-128.
22. Fohl AL, Regal RE. Proton pump inhibitor- associated pneumonia: Not a breath of fresh air after all? *World J Gastrointest Pharmacol Ther* 2011;2(3):17-26.
23. Lin W, Muo C, Lin W, Hsieh Y, Kao C. Association of increased risk of pneumonia and using proton pump inhibitors in patients with type II diabetes mellitus. *Dose Response* 2019;17(2):1559325819843383.
24. Ariel H, Cooke JP. Cardiovascular risks of proton pump inhibitors. *Methodist Debaquey Cardiovasc J* 2019;15(3):214-219.
25. Hart E, Dunn TE, Feuerstein S, Jacos DM. Proton pump inhibitors and risk of acute and chronic kidney disease: a retrospective cohort study. *Pharmacotherapy* 2019;39(4):443-453.
26. Correia M.A. Biotransformacija lijekova. U: Katzung BG, ur Temeljna i klinička farmakologija. Medicinska naklada; 2020, str. 56-73.
27. Božina N, Bradamante V, Lovrić M. Genetic polymorphism of metabolic enzymes P450 (CYP) as a susceptibility factor for drug response, toxicity and cancer risk. *Arh Hig Rada Toksikol* 2009;60:217-242.
28. Hibma JE, Giacomini K.M. Farmakogenomika. U: Katzung BG, ur Temeljna i klinička farmakologija. Medicinska naklada; 2020, str. 75-78.
29. The Pharmacogenomics Knowledge Base (PharmGKB): CYP2C19. Dostupno na: <https://www.pharmgkb.org/gene/PA124/>. Datum pristupa 27. 8. 2021.
30. Botton MR, Whirl-Carrillo M, Del Tradici A et.al. PharmVar GeneFocus: CYP2C19; *Clin Pharmacol Ther* 2021;109(2):352-366.
31. Božina N, Domjanović IK, Ganoci L. Farmakogenomika u pedijatrijskoj populaciji. *Paediatrica Croatica* 2017;61(1):184-192.
32. Božina N, Pejnović L. Farmakogenetika u kliničkoj praksi-preporuke i smjernice. *Paediatrica Croatia* 2013;57(4):318-330.

33. Thorn CF, Klein TE, Altman RB. PharmGKB: The Pharmacogenomics Knowledge. *Methods Mol Biol* 2013;1015:311-20.
34. Andersson T, Holmberg J, Röhss K, Walan A. Pharmacokinetics and effect on caffeine metabolism of the proton pump inhibitors, omeprazole, lansoprazole, and pantoprazole *Br J Clin Pharmacol* 1998;45(4):369-75.
35. Baldwin RM, Ohlsson S, Pedersen RS, Mwinyi J, Ingelman-Sundberg M, Eliasson E, Bertilsson L. Increased omeprazole metabolism in carriers of the *CYP2C19\*17* allele; a pharmacokinetic study in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 2008;65(5):767-74.
36. Sagar M, Tybring G, Dahl ML, Bertilsson L, Seensalu R. Effects of omeprazole on intragastric pH and plasma gastrin are dependent on the *CYP2C19* polymorphism. *Gastroenterology* 2000;119(3):670-6.
37. Shimatani T, Inoue M, Kuroiwa T, Horikawa Y, Mieno H, Nakamura M. Effect of omeprazole 10 mg on intragastric pH in three different *CYP2C19* genotypes, compared with omeprazole 20 mg and famotidine 20mg, a new H<sub>2</sub>-receptor antagonist. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18(11-12):149-57.
38. Hunfeld NG, Mathot RA, Touw DJ, H van Schaik R, Mulder PG, Franck PF, Kuipers EJ, Geus WP. Effect of *CYP2C19\*2* and *\*17* mutations on pharmacodynamics and kinetics of proton pump inhibitors in Caucasians. *Br J Clin Pharmacol* 2008;65(5):752-60.
39. Gawrońska-Szklarz B, Adamiak-Giera U, Wyska E, Kurzawski M, Gornik W, Kaldonska M, Drozdziak M. *CYP2C19* polymorphism affects single-dose pharmacokinetics of oral pantoprazole in healthy volunteers. *Eur J Clin Pharmacol* 2012;68(9):1267–1274.
40. Deshpande N, Sharanya V, Ravi Kanth VV, Murthy HVV, Sasikala M, Banerjee R, Tandan M, Nageshwar RD. Rapid and ultra-rapid metabolizers with *CYP2C19* polymorphism do not respond to standard therapy with proton pump inhibitors. *Meta Gene* 2016;9:159-64.
41. Ormeci A, Emrence Z, Baran B, Gokturk S, Soyer OM, Evirgen S, Akyuz F, Karaca C, Besisk F, Kaymakolu S, Ustek D, Demir K. Effect of cytochrome P450 2C19 polymorphisms on the

*Helicobacter pylori* eradication rate following two-week triple therapy with pantoprazole or rabeprazole. Eur Rev Med Pharmacol Sci 2016;20(5):879-885.

42. Ozgur Karaca R, Kalkisim S, Altinbas A, Kilincalp S, Yuksel I, Goktas MT, Yasar U, Bozkurt A, Babaoglu MO. Effects of genetic polymorphisms of cytochrome P450 and MDR1 transporter on pantoprazole metabolism and *Helicobacter pylori* eradication. Basic Clin Pharmacol Toxicol 2017;120:199-206.
43. Sahara S, Sugimoto M, Uotani T, Ichikawa H, Yamade M, Iwaizumi T, Osawa S, Sugimoto K, Umemura K, Miyajima H, Furtuta T. Twice-daily dosing of esomeprazole effectively inhibits acid secretion in CYP2C19 rapid metabolisers compared with twice-daily omeprazole, rabeprazole or lansoprazole. Aliment Pharmacol Ther 2013;38(9):1129-37.
44. Okimoto T, Mizukami K, Ogawa R, Okamoto K, Shuto M, Fukuda K, Kodama M, Murakami K. Esomeprazole- or rabeprazole-based triple therapy eradicated *Helicobacter pylori* comparably regardless of clarithromycin susceptibility and CYP2C19 genotypes. J Clin Biochem Nutr 2016;59(2):149-153.
45. Hunfeld NG, Touw DJ, Mathot RA, H van Schaik R, Kuipers EJ. A comparison of the acid-inhibitory effects of esomeprazole and rabeprazole in relation to pharmacokinetics and CYP2C19 polymorphism. Aliment Pharmacol Ther 2012;35(7):810-8.
46. Díaz-Ordóñez L, Ramírez-Montaño D, Candelo E, González-Restrepo C, Silva-Peña S, Rojas CA, Copete MS, Echavarria HR, Pachajoa H. Evaluation of CYP2C9 gene polymorphisms in patients with acid peptic disorders treated with esomeprazole. Pharmacogenomics and Personalized Medicine 2021;14:509-520.
47. Tang H, Li Y, Hu Y, Xie H, Zhai S. Effects of CYP2C19 loss-of-function variants on the eradication of *H.pylori* infections in o+patients treated with proton pump inhibitor-based triple therapy regimens: a meta-analysis of randomized clinical trials. Plos One 2013;8(4):e62162.



48. McNicholl AG, Linares PM, Nyssen OP, Calvet X, Gisbert JP. Meta-analysis: esomeprazole or rabeprazole vs. First-generation pump inhibitors in the treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;36(5):414-25.
49. Shimoyana T, Chinda D, Sawada Y, Komai K, Chiba H, Saito Y, Sasaki Y, Matsuzaka M, Fukuda S. Randomized trial comparing esomeprazole and rabeprazole in first-line eradication therapy for *Helicobacter pylori* infection based on the serum levels of pepsinogens. *Internal Medicine* 2017;56(13):1621-1627.
50. Lin Y, Wang H, Gu Z, Wng W, Zeng X, Du Y, Ying S, Zhang B. Effect of CYP2C19 gene polymorphisms on proton pump inhibitor, amoxicillin, and levofloxacin triple therapy for eradication of *Helicobacter pylori*. *Med Sci Monit* 2017;23:2701-2707.
51. Saito Y, Serizawa H, Kato Y, Nakano M, Nakamura M, Saito H, Suzuki H, Kanai T. First-line eradication for *Helicobacter pylori*-positive gastritis by esomeprazole-based triple therapy is influenced by CYP2C19 genotype. *World J Gastroenterol* 2015;21(48):13548-54.
52. Samer CF, Lorenzini K, Rollason V, Daali Y, Desmeules A. Applications of CYP450 Testing in the Clinical Setting. *Mol Diagn Ther* 2013;17(3):165-184.
53. Lima JJ, Lang JE, Mougey EB et al. Association of CYP2C19 polymorphisms and lansoprazole-associated respiratory adverse effects in children. *J Pediatr* 2013;163:686–691.
54. Lang JE, Holbrook JT, Mougey EB, Wei CY, Wise RA, Teague WG, Lima JJ. Lansoprazole is associated with worsening asthma control in children with the CYP2C19 poor metabolizer phenotype. *Ann Am Thorac Soc* 2015;12(6):878-85.
55. Pisanu C, Welander NZ, Rukh G, Schioth HB, Mwinyi J. Association between migraine prevalence, treatment with proton-pump inhibitors and CYP2C19 phenotypes in UK Biobank. *Biomed Pharmacother* 2021;143:12234.
56. Bernal CJ, Aka I, Carroll RJ, Coco JR, Lima JJ, Acra SA, Roden DM, Van Driest SL. CYP2C19 phenotype and risk of proton pump inhibitor-associated infections. *Pediatrics* 2019;144:e20190857.

57. Sagar M, Bertilsson L, Stridsberg M, Kjellin A, Mardh S, Seensalu R. Omeprazole and CYP2C19 polymorphism: effects of long-term treatment on gastrin, pepsinogen I, and chromogranin A in patients with acid related disorders. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14(11):1495-502.
58. Horn JR. Važne interakcije lijekova i njihovi mehanizmi. U: Katzung BG, ur *Temeljna i klinička farmakologija*. Medicinska naklada; 2020, str. 1151-1166.
59. Huić M, Francetić I. Interakcije. U: *Klinička farmakologija*. Medicinska naklada; 2014, str. 214-226.
60. Hagymási K, Müllner K, Herszényi L, Tulassay Z. Update on the pharmacogenomics of proton pump inhibitors. *Pharmacogenomics* 2011;12(6):873-88.
61. Wedemeyer R.S, Blume H. Pharmacokinetic Drug Interaction Profiles of Proton Pump Inhibitors: An Update. *Drug Saf* 2014;37(4):201-211.
62. Malki M.A, Pearson E.R. Drug–drug–gene interactions and adverse drug reactions. *Pharmacogenomics J* 2020;20:355–366.
63. HALMED: Pigrel 75mg. Sažetak opisa svojstava lijeka. Dostupno na: <https://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Pigrel-75-mg-filmom-oblozene-tablete/11810/>. Datum pristupa 17. 4. 2021.
64. Depta JP, Lenzini PA, Lanfear DE, Wang TY, Spertu JA, Bach RG, Cresci S. Clinical outcomes associated with proton pump inhibitor use among clopidogrel-treated patients within CYP2C19 genotype groups following acute myocardial infarction. *Pharmacogenomics J* 2015;5(1):20-5.
65. Furuta T, Iwaki T, Umemura K. Influences of different proton pump inhibitors on the anti-platelet function of clopidogrel in relation to CYP2C19 genotypes. *J Clin Pharmacol* 2010;70(3):383-392.
66. Urtane I, Aitullina A, Pukite K. Clopidogrel and possibility of drug-drug interaction in primary health care. *J Young Pharm* 2013;5(1):18-21.

67. Lexi – Interact Data Fields. Dostupno na: <http://webstore.lexi.com/Information/Product-Information/Lexi-Interact-Fields/>. Datum pristupa 24.10.2021.
68. Kamiya C, Inui N, Hakamata A, Miyakawa S, Tanaka S, Uchida S, Namiki N, Odagiri K, Watanabe H. Effect of co-administered inducer or inhibitor on omeprazole pharmacokinetics based on CYP2C19 genotype. *J Pharmacol Sci* 2019;139:361-366.
69. Hicks JK, Bishop JR, Muller DJ, Ji Y, Leckband SG, Leeder JS, Graham RL, Chiulli DL, LLerena A, Skaar TC, Scott SA, Stingl JC, Klein TE, Caudle KE, Gaedigk A. Clinical pharmacogenetics implementation consortium (CPIC) guideline for CYP2CD6 and CYP2C19 genotypes and dosing of selective serotonin reuptake inhibitors. *Clin Pharmacol Ther* 2015;98(2):127-134.
70. Gjestad C, Westin AA, Skogvoll E, Spigset O. Effect of proton pump inhibitors on the selective serotonin reuptake inhibitors citalopram, escitalopram and sertraline. *Ther Drug Monit* 2015;(37)1:90-97.
71. Wu WT, Tsai CT, Chou YC, Ku PM, Chen YC, You SL, Hung CF, Sun CA. Cardiovascular outcomes associated with clinical use of citalopram and omeprazole: A nationwide population-based cohort study. *J Am Heart Assoc* 2019;8(20):e011607.
72. HALMED: Verria 200 mg filmom obložene tablete. Sažetak opisa svojstava lijeka. Dostupno na: <https://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Verria-200-mg-filmom-oblozene-tablete/14270/>. Datum pristupa 1. 8. 2021.
73. Moriyama B, owusu Obeng A, Barbarino J, Penzak SR, Henning SA, Scott SA, Agundez JAG, Wingard JR, McLeod HL, Klein TE, Cross SJ, Caudle KE, Walsh TJ. Clinical pharmacogenetics implementation consortium guidelines for CYP2C19 and Voriconazole therapy. *Clin Pharmacol Ther* 2017;102(1):45-51.
74. Yan M, Wu Z, Tang D, Wang F, Xiao Y, Xu P, Zhang B, Liu Y, Xiang D, Banh HL. The impact of proton pump inhibitors on the pharmacokinetics of voriconazole in vitro and in vivo. *Biomed Pharmacother* 2018;108:60-64.

75. Mafuru M, Wu S, Mayala H, Msengwa Z, Philip A, Mgone C. Analysis of combined effect of genetic polymorphism and proton pump inhibitors coadministration on trough concentration of voriconazole. *Pharmacogenomics Pers Med* 2021;14:1379-1389.
76. Li W, Zeng S, Yu L, Zhou Q. Pharmacokinetic drug interaction profile of omeprazole with adverse consequences and clinical risk management. *Ther Clin Risk Manag.* 2013;9:259-71.
77. The Pharmacogenomics Knowledge Base (PharmGKB): Diazepam. Dostupno na: <https://www.pharmgkb.org/pathway/PA165111375>. Datum pristupa 24. 10. 2021.
78. Thorn CF, Whirl-Carrillo M, Leeder JS, Klein TE, Altman RB. PharmGKB summary: phenytoin pathway. *Pharmacogenet Genomics* 2012;22(6):466-470.
79. Gugler R, Jensen JC. Omeprazole inhibits oxidative drug metabolism. Studies with diazepam and phenytoin in vivo and 7-ethoxycoumarin in vitro. *Gastroenterology* 1985;89(6):1235-4.
80. Marano M, Nicoletti F, Pro S, Goffredo BM, Cecchetti C, Piervincenzi E, Agolini E, Cocciaferro D. Phenytoin intoxication associated with omeprazole administration in a child with defective CYP2C9. *Eur J Clin Pharmacol* 2020;76(5):731-732.
81. The Pharmacogenomics Knowledge Base (PharmGKB): Warfarin. Dostupno na: <https://www.pharmgkb.org/pathway/PA145011113>. Datum pristupa 21.10.2021.
82. Unge P, Svedberg LE, Nordgren, Blom H, Andersson T, Lagerström Po, Idström JP. A study of the interaction of omeprazole and warfarin in anticoagulated patients. *Br j Clin Pharmacol* 1992;34(6):509–512.
83. Lane S, Al-Zubiedi S, Hatch E, Mathews I, Jorgensen AL, Deloukas P, Daly A, Park BK, Aarons L, Ogungbenro K, Kamali F, Hughes D, Pirmohamed M. The population pharmacokinetics of R- and S- warfarin: effect of genetic and clinical factors. *Br J Clin Pharmacol* 2012;73(1):66–76.
84. Michaud V, Ogburn E, Aregbe AO, Quigg TC, Flockhart DA, Desta Z. Induction of CYP2C19 and CYP3A activity following repeated administration of Efavirenz in healthy volunteers. *Clin Pharmacol Ther* 2012;92(3):475-482.

85. Michaud V, Kreutz Y, Skaar T, Ogburn E, Thong N, Flockhart DA, Desta Z. Efavirenz-mediated induction of omeprazole metabolism is genotype-dependent. *Pharmacogenomics J* 2014;14(2):51-9.
86. Fu R, Tajima S, Suetsugu K, Watanabe H, Egashira N, Masuda S. Biomarkers for individualized dosage adjustment in immunosuppressive therapy using calcineurin transplantation. *Acta Pharmacol Sin* 2019;40(2):151-159.
87. Isoda K, Takeuchi T, Kotani T, Hirano-Kuwata S, Shoda T, Hata K, Yosoda S, Makino S, Hanafusa T. The proton pump inhibitor lansoprazole, but not rabeprazole, the increased blood concentrations of calcineurin inhibitors in Japanese patients with connective tissue diseases. *Intern Med* 2014;53(13):1413-8.
88. Bremer SCB, Reinhardt L, Sobotta M, Hasselluhn MC, Lorf T, Ellenrieder V, Schwörer H. Pantoprazole does not affect serum trough levels of tacrolimus and everolimus in liver transplant recipients. *Front Med (Lausanne)* 2018;5:320.
89. Saito M, Yasui-Furukori N, Uno T, Takahata T, Sugawara K, Munakata A, Tateishi T. Effects of clarithromycin on lansoprazole pharmacokinetics between *CYP2C19* genotypes. *Br J Clin Pharmacol* 2005;59(3):302-309.
90. Han X, Ouvang D, Chen X, Shu Y, Jiang C, Tan Z, Zhou H. Inducibility of CYP1A2 by omeprazole *in vivo* related to the genetic polymorphism of *CYP1A2*. *Br J Clin Pharmacol* 2002;54(5):540-543.
91. Wanwimolruk S, Prachayasittiku V. Cytochrome P450 enzyme mediated herbal drug interactions (Part 1). *EXCL J* 2014;13:347-391.
92. Marušić S, Lisičić A, Horvatić I, Bačić-Vrca V, Božina N. Atorvastatin-related rhabdomyolysis and acute renal failure in a genetically predisposed patient with potential drug-drug interaction. *Int J Clin Pharm* 2012;34(6):825-7.

93. Arévalo-Galvis A, Otero-Regino WA, Ovalle-Celis GN, Rodríguez- Gómez ER, Trespalacios-Rangel AA. Prevalence of CYP2C19 polymorphism in Bogota Colombia: The first report of allele\*17. PLoS One 2021;16(1):e0245401.
94. HALMED: Dostupno na: <https://www.halmed.hr/Lijekovi/Informacije-o-lijekovima/Bezreceptni-OTC-lijekovi/>. Datum pristupa 4. 12. 2021.
95. HALMED: Zipantola protect 20 mg želučanootporne tablete. Sažetak opisa svojstava lijeka. Dostupno na <https://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Zipantola-Protect-20-mg-zelucanootporne-tablete/13082/>. Datum pristupa 4. 12. 2021.

## 7. POPIS OZNAKA, KRATICA I SIMBOLA

AUC - površina ispod krivulje plazmatske koncentracije u vremenu (engl. *Area Under the Plasma Concentration-Time Curve*)

CPIC - *Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium*

CYP - citokrom P450

CYP1A2 - citokrom P450 1A2

CYP3A4 - citokrom P450 3A4

CYP2C19 - citokrom P450 2C19

Cys - cistein

DPWG - *Dutch Pharmacogenetics Working Group*

EMA - Europska agencija za lijekove i medicinske proizvode (engl. *European Medicines Agency*)

FDA - Američka Agencija za hranu i lijekove (engl. *Food and Drug Administration*)

GERB - gastroezofgealna refluksna bolest

H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATP -aza - protonska pumpa

H<sub>2</sub>-R - histamin receptor tip 2

HALMED - Hrvatska agencija za lijekove i medicinska pomagala

IM - intermedijarni metabolizator (engl. *Intermediate Metabolizer*)

IPP - inhibitori protonske pumpe

NM - normalni metabolizator (engl. *Normal Metabolizer*)

OTC - bezreceptni lijek (engl. *Over The Counter*)

PharmGKB - *The Pharmacogenomics Knowledge Base*

PM - spori metabolizator (engl. *Poor Metabolizer*)

RM - brzi metabolizator (engl. *Rapid Metabolizer*)

SNP – polimorfizam jednog nukleotida (engl. *Single Nucleotide Polymorphism*)

UM - ultra brzi metabolizator (engl. *Ultrarapid Metabolizer*)



