

PHARMACOGENETICS OF CARDIOVASCULAR DRUGS

FARMAKOGENETIKA KARDIOVASKULARNIH LEKOVA

Vladislav Pajović¹, Nina Žigon¹

¹ Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet, Institut za farmakologiju, kliničku farmakologiju i toksikologiju, Beograd, Srbija

Correspondence: pajovic.vladislav@gmail.com

Abstract

Individual variations in the patient's response to the administered drugs are a frequent and important clinical problem in medicine and pharmacology. It is especially important to consider these issues when counting cardiovascular disease (CVD) treatment, since CVD is characterized by high incidence in the population, making cardiovascular drugs the most prescribed medication. Currently used medical therapies are adapted to best fit the needs of a wide population of patients who can benefit from them, despite the fact that a certain number of individuals will suffer from inadequate therapeutic effects or even intoxication. By examining the genetic basis that causes individual variations in the response to drugs, pharmacogenetics enables the personalization of drug therapy, with the aim to identify patients who are exposed to an increased risk of serious drug side effects and those missing the maximum drug effectiveness. Polymorphisms of genes that encode protein units of enzymes involved in the drug metabolism, mainly cytochrome P450 enzymes, receptors and drug transporters, affect both pharmacokinetics and pharmacodynamics of drugs often prescribed for CVD, such as beta-blockers, ACE inhibitors, warfarin, clopidogrel, and statins. This approach in cardiological practice would enable adjusting the therapy for patients based on gene polymorphisms, by changing the dose of the existing drugs or using another drug of choice. Although including pharmacogenetics in daily clinical practice would bring along large diagnostic costs, as well as potential legal and ethical dilemmas, a substantial number of patients, overall society, and the health system, in general, could benefit from enhanced therapeutic effects as well as decreased side effects of the applied therapy.

Keywords:

pharmacogenetics,
gene polymorphism,
cardiovascular drugs,
cytochrome P450

Sažetak

Individualne varijacije u odgovoru bolesnika na primenjene lekove su čest i važan klinički problem koji se sreće u medicini i farmakologiji. Posebnu pažnju treba usmeriti ka kardiovaskularnim bolestima koje se odlikuju najvećom učestalošću u svetskoj populaciji, što kardiovaskularne lekove čini najpropisivanijom i najkorišćenijom grupom lekova. Savremena terapija je koncipirana tako da koristi od nje može imati najšira populacija bolesnika, iako će kod određenog broja osoba izostati adekvatan terapijski efekat ili će primenjena terapija dovesti do intoksikacije. Ispitujući genetsku osnovu koja uzrokuje individualne varijacije u odgovoru na lekove, farmakogenetika omogućava personalizaciju medikamentozne terapije, sa ciljem da u kliničkoj praksi ukaže na bolesnike koji su izloženi povećanom riziku od pojave ozbiljnih neželjenih efekata leka i na one kod kojih određeni lek neće ispoljiti maksimalnu efikasnost. Polimorfizmi gena koji kodiraju proteine u sastavu enzima učesnika metabolizma lekova, u najvećoj meri citohrom P450, zatim receptora i transportera lekova, utiču na farmakokinetiku, ali i na farmakodinamiku lekova koji se često propisuju kod kardiovaskularnih bolesti, poput beta blokatora, ACE inhibitora, varfarina, klopidogrela i statina. Ovakav pristup u kardiološkoj praksi omogućio bi da se kod pacijenata sa polimorfizmima ovih gena terapija prilagodi promenom doze postojećeg leka ili primenom leka drugog izbora. Iako uključivanje farmakogenetike u svakodnevnu kliničku praksu nosi sa sobom velike troškove dijagnostike, kao i potencijalne pravne i etičke dileme, veliki broj pacijenata, a samim tim društvo i zdravstveni sistem u celini, imaće značajnu korist od povećanja terapijskog efekta i smanjenja neželjenih dejstava primenjene terapije.

Ključne reči:

farmakogenetika,
genetski
polimorfizmi,
kardiovaskularni
lekovi,
citohrom P450

Uvod

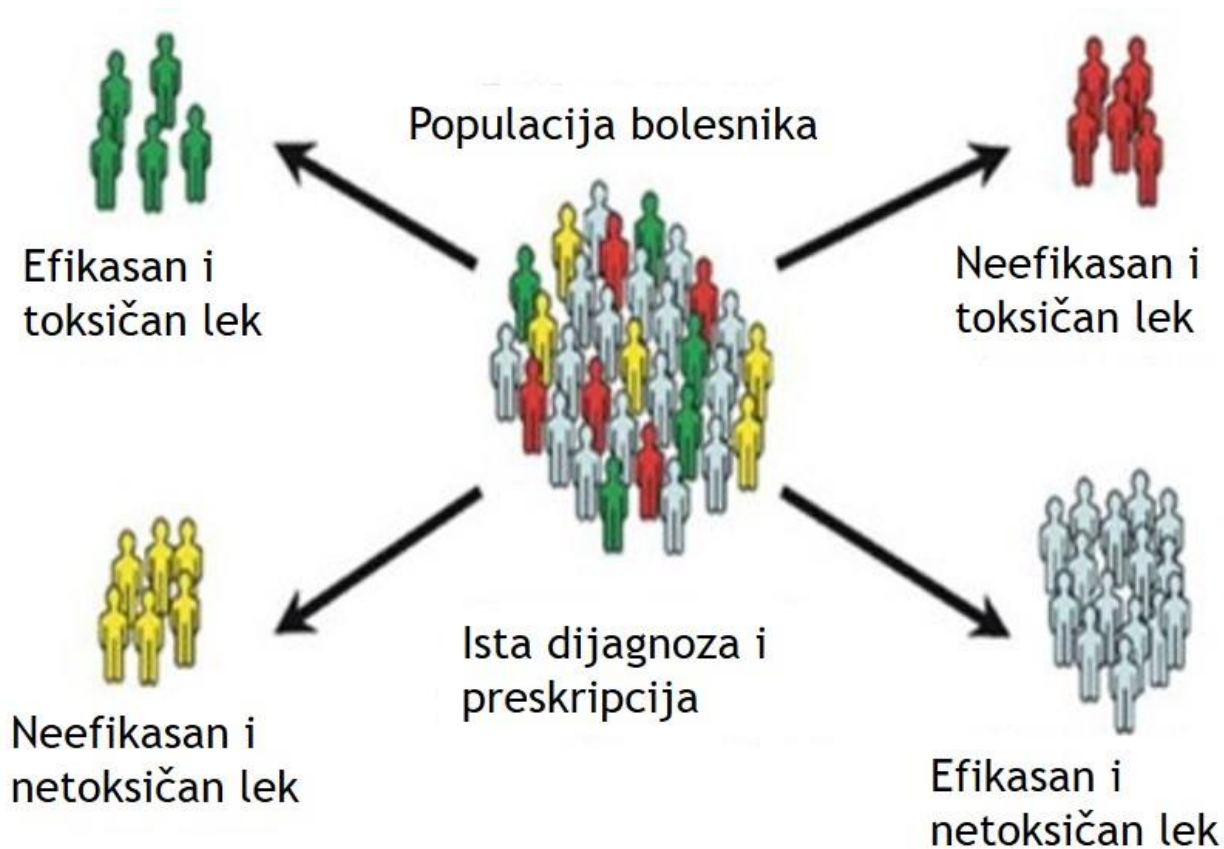
Farmakogenetika je grana farmakologije koja, ispitujući genetsku osnovu kao uzrok individualne varijacije u odgovoru na lekove, omogućava individualizaciju medikamentozne terapije, te postizanjem optimalne efikasnosti i smanjenjem pojave neželjenih efekata lekova povećava mogućnost kontrolisanja i lečenja velikog broja oboljenja. Ovakav pristup ima za cilj uvođenje personalizovane medicine u kojoj su lekovi ili kombinacije lekova optimizovane za svaku individualnu genetsku konstituciju kako bi se osigurala maksimalna efikasnost terapije sa minimalnim neželjenim efektima. Individualne varijacije u odgovoru bolesnika na primenjene lekove čest su i važan klinički problem koji se sreće u medicini i farmakologiji. Do varijabilnosti odgovora na određeni lek dolazi zbog epigenetskih faktora (farmakokinetika, starost bolesnika, etnička pripadnost, pol, interakcije dva leka, inhibicija ili indukcija enzima) i genetskih faktora (genetski polimorfizmi). Medicina i dalje usmerava terapiju ka najširoj populaciji bolesnika koji od nje mogu imati koristi, oslanjajući se na statističke analize u predviđanju ishoda lečenja. Određeni broj bolesnika, ipak, neće imati nikakve koristi od primenjene terapije ili će čak njom biti intoksiciran (**slika 1**). Uloga farmakogenetike u kliničkoj primeni ima dva osnovna cilja i zadatka. Prvi je da ukaže na bolesnike koji su izloženi povećanom riziku od pojave ozbiljnih neželjenih efekata leka, a drugi je da ukaže na one kod kojih određeni lek neće ispoljiti maksimalnu efikasnost (1,2).

Značaj farmakogenetike u kliničkoj praksi lečenja kardiovaskularnih oboljenja možemo videti na mnogim primerima prilikom propisivanja medikamentozne terapije. Farmakogenetika kardiovaskularnih lekova

posebno dobija na značaju ako znamo da su kardiovaskularne bolesti najčešća oboljenja koja se javljaju u današnje vreme, a druga po učestalosti kao uzrok smrti, odmah iza malignih oboljenja. U kardiološkoj kliničkoj praksi su trenutno zastupljena dva osnovna pristupa u lečenju: prema terapijskim vodičima - protokolu i kroz pokušaj i greške, onda kada terapijski vodiči dozvoljavaju izbor više lekova ili ne definišu farmakoterapijski pristup. Kod većine oboljenja u terapijskim vodičima lek izbora je jasno preciziran za određen stadijum bolesti, kao što je, na primer, slučaj s vodičima za terapiju srčane insuficijencije i infarkta miokarda (*ESC Clinical Practice - Guidelines Acute and Chronic Heart Failure*) (3). Kod oboljenja kao što je hipertenzija vodič, međutim, dozvoljava izbor više lekova u svim stadijumima oboljenja (*ESC Clinical Practice Guidelines Management of Arterial Hypertension*) (4). Tada je lekar primoran da proba lekove kroz više pokušaja. Ovaj pristup je vremenski dug, kako bi se pronašao onaj lek koji je efikasniji i koji se bolje podnosi. Bilo da se lekovi primenjuju na osnovu protokola/vodiča, bilo na osnovu pokušaja i greške, lekar ne može izbeći rizik da određeni broj bolesnika neadekvatno reaguje na lek, tj. da lek nema očekivanu efikasnost ili da izaziva neočekivanu neželjenu reakciju koja, ukoliko je ozbiljna, može dodatno da ošteti organizam bolesnika.

Genetski polimorfizmi

Genetski polimorfizmi su varijacije u sekvenci nukleotida u molekulu DNK bez jasno vidljive razlike u fenotipu. Promene na DNK lancu nastaju usled tačkastih mutacija, delecija ili insercija nukleotida, kao i pojava multiplih kopija sekvenci pojedinih gena. Ukoliko su to geni koji kodiraju proteinske strukture koje stupaju u



Slika 1. Individualne varijacije u odgovoru pacijenata na primenjene lekove.

interakciju sa lekovima, odnosno geni koji kodiraju enzime metabolizma lekova, geni koji kodiraju receptore za vezivanje leka i geni koji kodiraju proteine transportere i koji kataliziraju posttranslacijske promene mogu značajno uticati na farmakokinetiku i farmakodinamiku lekova (5).

Za polimorfizme gena koji kodiraju proteine koji ulaze u sastav enzima koji učestvuju u metabolizmu lekova imamo mnogobrojne dokaze i primere. S druge strane, polimorfizmi gena koji kodiraju proteine koji predstavljaju receptore ili transportere lekova još uvek nisu dovoljno istraženi ni objašnjeni, iako se sa sigurnošću zna da postoje i da takođe imaju važnu ulogu u efikasnosti medikamentozne terapije.

Genetski polimorfizam u metabolizmu lekova, prema sposobnosti biotransformacije lekova, definiše četiri različite subpopulacije:

1) fenotip ekstenzivnog metabolizma (EM) - karakterističan za većinsku populaciju; 2) fenotip srednjeg metabolizma (IEM) - metabolizam može biti normalan ili smanjen, nalazimo ga kod heterozigota za inaktivirajuću mutaciju (jedan alel je funkcionalan, drugi inaktivan); 3) fenotip slabog metabolizma (PM) – povezan je sa nakupljanjem leka (supstrata) jer ga organizam ne može metabolisati i tipično je autozomno recesivno svojstvo nastalo mutacijom u oba alela odgovorna za ekspresiju enzima, odnosno enzim je potpuno inaktivan; 4) fenotip ultraekstenzivnog tipa (UEM) – rezultira pojačanim metabolizmom leka, nasleđuje se autozomno dominantno i posledica je amplifikacije gena.

Specifičan metabolički profil osobe može se utvrditi

fenotipizacijskim i genotipizacijskim pristupom. Fenotipizacija se vrši utvrđivanjem koncentracije supstance koja se metaboliše enzimom čiju aktivnost želimo da utvrdimo, kao i utvrđivanjem koncentracije njenih metabolita u telesnim tečnostima (krv, urin, pljuvačka...). Genotipizacija predstavlja identifikovanje specifičnih genskih mutacija koje dovode do pojave specifičnog fenotipa (6).

Najvažniji oksidativni sistem uključen u metabolizam velikog broja lekova je familija citohroma P450 (CYP450). Svaki od izoenzima koji pripada ovoj familiji pokazuje različitu katalitičku aktivnost i delovanje, a karakteristični su i značajni po tome što su najpolimorfiji poznati enzimi. Genetske varijacije se najčešće sreću kod izoenzima CYP3A4, CYP2A6, CYP2D6, CYP2C9 i CYP2C19. Odgovorni su za metabolizam antidepresiva, beta blokatora, statina, antibiotika, neuroleptika, antihistaminika, antiaritmika i steroida. Posebno je značajan izoenzim CYP3A4 jer se najveći broj lekova koji su u upotrebi metaboliše pomoću ovog enzima, mada polimorfizam kod njega nije izražen u tolikoj meri kao kod ostalih izoenzima iz familije CYP450 (7).

Klinička primena farmakogenetike

Hipertenzija predstavlja jedan od glavnih zdravstvenih problema današnjice, i kao bolest sama po sebi i kao faktor rizika za mnoge druge bolesti. Uprkos velikom broju dostupnih antihipertenzivnih lekova, kod polovine lečenih hipertenzivnih bolesnika kontrola krvnog pritiska nije

zadovoljavajuća, dok se u preko dve trećine slučajeva terapija prekida ili menja zbog nedovoljnog terapijskog efekta ili pojave neželjenih efekata. Antihipertenzivni lekovi koji se često propisuju su beta blokatori, kao što su metoprolol, karvedilol, nebivolol i propranolol. U najvećoj meri se metabolišu u jetri izoenzimom CYP2D6. Kako je ovaj enzim polimorfan javljaju se značajne razlike u metabolizmu ovih lekova. Kod ljudi sa PM fenotipom koncentracija ovih lekova u plazmi nakon primene standardne doze je do pet puta veća u odnosu na kontrolnu grupu, što povećava rizik od neželjenih dejstava. S druge strane, kod UM fenotipa koncentracija leka je i do 50% manja u odnosu na kontrolnu grupu, što smanjuje željeni terapijski efekat. Ovi podaci idu u prilog kliničkim zapažanjima da metoprolol kod sporih metabolizera dovodi do jače i duže blokade beta 1 (β_1) receptora, što bi značilo da kod takvih pacijenata treba smanjiti dozu. Zato je poželjno utvrditi potencijalno prisustvo polimorfizama gena i katalitičku aktivnost za izoenzim CYP2D6 pre početka terapije ovim beta blokatorima i pratiti koncentraciju njihovih metabolita u krvi kako bi se izvršila korekcija doze ukoliko je neophodno (8). I genetske varijacije proteina koji ulaze u sastav β_1 i β_2 receptora na sličan način mogu da menjaju intenzitet dejstva beta blokatora i beta agonista. Ove varijacije su u većini slučajeva korisne, pogotovo u slučaju β_1 blokatora jer je zabeleženo da osobe sa dva najčešća oblika polimorfizma gena koji kodiraju proteine koji ulaze u sastav beta receptora imaju bolje regulisan, tj. manje varijabilan krvni pritisak i bolje reaguju na terapiju, tj. kod njih se javlja veći terapijski efekat na terapiju beta blokatorima od osoba sa uobičajenim genotipom (9).

Renin-angiotenzin-aldosteron sistem ima važnu ulogu u patofiziologiji krvnog pritiska. Inhibitori angiotenzin konvertujućeg enzima (ACE inhibitori) danas se koriste u terapiji hipertenzije i kongestivne srčane insuficijencije. Genetske varijacije se ovde sreću na genima koji kodiraju proteine koji ulaze u sastav ACE, angiotenzinogena (prekursora angiotenzina) i receptora za angiotenzin. Osobe sa polimorfizmima gena za ove proteine različito reaguju na terapiju ACE inhibitorima i losartanom (blokator AT1 receptora), a primećena je i razlika u brzini progresije bolesti. Zavisno od toga da li se na alelima gena za ACE javlja insercija ili delecija, postoje tri genotipa: II, ID ili DD, a svaki od njih može određivati aktivnost tkivne ili plazmatske konvertaze angiotenzina II. Individue sa DD genotipom imaju najviše koncentracije ACE, odnosno sa genotipom II najniže, što znači da se kod II genotipa mogu očekivati najbolji rezultati u lečenju hipertenzije ACE inhibitorima. Uočeno je da je terapija enalaprilom kod populacije bele rase efikasnija u odnosu na crnu rasu, tj. veći je procenat uspešnog održavanja pritiska u fiziološkim granicama i manja zabeležena smrtnost usled srčanih oboljenja (10).

Za razliku od ostalih enzima, polimorfizmi gena za izoenzime CYP3A4 nisu toliko česti i nemaju toliko uticaj na dejstvo lekova. Ipak, kod osoba kod kojih jeste prisutan on može imati smanjenu ili povećanu ekspresiju - u zavisnosti od toga da li je osoba sporiji ili brzi metabolizer

povećava šanse za nastanak neželjenih dejstava i izostanak terapijskog efekta lekova koji se metabolišu ovim enzimom. Kada pričamo o lekovima za kardiovaskularne bolesti, u pitanju su antagonisti kalcijuma, verapamil i nifedipin, kao i hipolemici, simvastatin, lovastatin i atorvastatin. Enzim koji ne spada u CYP familiju enzima, a njegovi polimorfizmi su u velikoj meri prisutni, jeste N-acetiltransferaza. Odgovoran je za metabolizam hidralazina, direktnog vazodilatatora koji se koristi u terapiji hipertenzivnog šoka i preeklampsije. Polimorfizam ovog gena u najvećoj meri je u smeru sporijih metabolizera, i uglavnom su to pripadnici bele i crne rase, dok se kod azijske populacije sreće u mnogo manjoj meri (11).

Oralni antikoagulans, varfarin, lek je koji ima široku upotrebu u prevenciji i lečenju bolesnika sa arterijskim i venskim tromboembolizmom. Efektivnost i sigurnost primene antikoagulanasa zavisi od održavanja raspona protrombinskog vremena. Rizik od pojave krvarenja, kao najčešće i najozbiljnije komplikacije, najveći je u toku uvođenja terapije i prvih nekoliko meseci od uključenja terapije, posebno imajući u vidu da je varfarin lek sa uskom terapijskom širinom. Postoje dva ključna genetski determinisana enzimska sistema koja su važna za metabolizam i aktivnost antikoagulanasa. Prvi je izoenzim CYP2C9, odgovoran za metabolizam varfarina na nivou jetre, tj. za farmakokinetiku ovog leka. Drugi je vitamin K-epoksid-reduktaza (VKORC1), odgovoran za farmakodinamski efekat ovih lekova. Genetske varijacije na nivou VKORC1 gena su odgovorne za različitu osetljivost na ove lekove, tj. za različit nivo vezivanja varfarina za enzim VKORC1 i, samim tim, različit nivo inhibicije ovog enzima, što je u osnovi glavni antikoagulantni mehanizam varfarina. Opisano je preko dvadeset polimorfizama ovog gena. Istraživanja su pokazala da je osobama koji su nosioci AA genotipa (homozigoti) potrebna dva do tri puta manja doza od osoba koje imaju normalan genotip za postizanje terapijskog raspona očekivanog protrombinskog vremena zbog manje ekspresije VKORC1 gena. Smanjena ekspresija ovog gena je u većoj meri zabeležena kod azijske populacije, dok kod afričke populacije postoji povećana ekspresija ovog gena, te je u tom slučaju potrebno povećati doze varfarina za postizanje adekvatnog terapijskog efekta. Zbog različitih polimorfizama imamo pojavu različitog protrombinskog vremena koje treba redovno meriti kod pacijenata koji su primili istu dozu, pa na osnovu toga korigovati terapiju i dozu kako bi se izbegla neželjena dejstva ili umesto varfarina u terapiju uključiti direktne oralne antikoagulanate, dabigatran i rivaroksaban (12). Genetske varijacije za izoenzim CYP2C9 utiču na to da se varfarin metaboliše u većoj ili manjoj meri od očekivane, tj. da se javi u krvi u većoj ili manjoj koncentraciji od očekivane terapijske koncentracije, te se i ovo mora uzeti u obzir prilikom korigovanja doze kako bi se postigao što veći terapijski efekat bez pojave neželjenih dejstava (13).

Klopidogrel, antitrombolitički lek, predstavlja lek prvog izbora u terapiji nestabilne angine pectoris i postinfarktnom stanju. On je prolek koji se metaboliše pomoću izoenzima CYP2C19 u aktivni metabolit koji

ostvaruje terapijsko dejstvo inhibirajući agregaciju trombocita. Utvrđeno je da se kod čak 30% populacije javljaju promene na genima koji kodiraju proteine koji ulaze u sastav ovog enzima. Polimorfizmi ovih gena najčešće se ogledaju u smanjenom metabolizmu leka (PM i IM fenotip), tj. u smanjenoj koncentraciji aktivnog metabolita, što dovodi do manje terapijske efikasnosti od očekivane, tako da su osobe - nosioci promena za ovaj gen u proseku u tri puta većem riziku od smrti usled srčanog oboljenja i pored primene terapije nego osobe kod kojih nema ovih mutacija ili koriste neki drugi antitrombolitički lek. U značajno manjem broju slučajeva se javljaju osobe sa UM fenotipom izoenzima CYP2C19. One imaju brži metabolizam klopidozola i stvaraju više aktivnog metabolita, te im je efekat veći, a samim tim su veće i šanse za nastanak krvarenja. Kod osoba sa smanjenim metabolizmom klopidozola treba povećati njegovu dozu, dok kod osoba sa brzim metabolizmom dozu treba smanjiti. Osim korigovanja doze, kod osoba sa polimorfizmom ovih gena često se menja i sam lek, te se prema vodičima umesto klopidozola mogu primeniti drugi tinopiridini, tikagrelor i prasugrel (14).

Slično beta blokatorima, određeni antiaritmici, poput flekainida i propafenona, metabolišu se CYP2D6 izoenzimom. Prilikom primene ovih lekova, u zavisnosti od vrste polimorfizma gena za ovaj enzim, mogu se javiti i različiti terapijski odgovori i neželjena dejstva, iako su dosta ređa i manje varijabilna nego što je to slučaj sa beta blokatorima (15).

Farmakogenetika može da ima i preventivnu ulogu u kliničkoj praksi. Mutacija na genima koji kodiraju apolipoprotein E, LDL receptore, enzim lipazu i estarski protein za transfer holesterola povećava rizik nastanka kardiovaskularnih oboljenja. Shodno tome, terapija lekovima koji smanjuju nivo holesterola, kao što su statini i fibrati, imaće više terapijskog efekta nego kod ostatka populacije, a sami polimorfizmi ovih gena indikacija su da se obrati pažnja na povećan rizik od nastanka kardiovaskularnih oboljenja. Različiti polimorfizmi kod navedenih proteina za posledicu imaju i to da će kod svake osobe isti lek i doza imati različit efekat, kao što će različit efekat imati i različiti lekovi iz grupe statina. Osim toga, mutacije na genima koji kodiraju transportere na hepatocitima najčešće utiču na smanjeno metabolisanje statina, što vodi ka većoj šansi za pojavu miopatije, njihovom glavnom neželjenom dejstvu. Na dejstvo statina uticaj imaju i polimorfizmi gena za izoenzim CYP3A4 i MDR-1 (engl. *multidrug resistance 1*). Kao što možemo da vidimo, genetske varijacije različitih struktura utiču na dejstvo statina. To nam objašnjava dosta varijabilni terapijski odgovor na terapiju statinima koji se sreće u kliničkoj praksi (15).

P-glikoprotein je transmembranski protein koji ima ulogu u razvoju rezistencije na određene lekove. Kodiran je od strane gena MDR-1. Osobe sa TT genotipom imaju manju ekspresiju ovog gena, te je koncentracija mnogih lekova u plazmi, npr. digoksina i antagonist kalcijuma i do četiri puta veća nego kod osoba sa CC genotipom, koji karakteriše povećana ekspresija ovog gena.

Kao posledica, izostaje očekivani terapijski efekat, a povećavaju se šanse za neželjena dejstva ovih lekova, posebno u slučaju digoksina kao leka uske terapijske širine (16).

Ograničenja farmakogenetike

Pored mnogobrojnih prednosti koje smo izložili, za uvođenje farmakogenetike u rutinsku kliničku praksu postoje određeni izazovi i poteškoće. Glavni problemi su svakako iz domena ekonomije i etike. Adekvatno obučeni lekari i napredna tehnologija, koju zahteva farmakogenetika, trenutno najčešće nisu dostupni ili su jako skupi, a nepoznati su i tačni podaci o odnosu cene i efikasnosti. Zato je neophodno temeljno istraživanje da bi se dokazalo u kojoj meri farmakogenetika može da doprinese smanjenju troškova lečenja putem poboljšanja terapijskog ishoda i izbegavanja predvidljivih komplikacija. Upotreba genetičkog materijala još jedan je razlog za ozbiljno razmišljanje. Ključno etičko pitanje se odnosi na jednakost i poverljivost, uz poštovanje prava svakog pojedinca da odluči da li želi da se podvrgne ovakvom testiranju. Opasnost od diskriminacije na osnovu genetičkog istraživanja je uvek prisutna ukoliko farmaceutska industrija ne bude zainteresovana za razvoj lekova od kojih korist može imati samo mali deo populacije, što se, nažalost, u praksi već dešava. Pacijenti sa retkim genotipom mogu ostati bez odgovarajuće terapije. Konačno, sakupljanje i dugotrajno skladištenje DNK mora biti regulisano zakonskim aktima koji se tiču poverljivosti, pristupa i kontrole tih informacija kako bi se sprečile bilo kakve zloupotrebe (17, 18).

Zaključak

Varijabilnost terapijskog efekta i pojave neželjenih dejstava među ljudima u odgovoru na medikamentoznu terapiju treba shvatiti kao pravilo koje važi za sve lekove. Stoga je farmakogenetiku neophodno potpuno, ili makar u što većem obimu uključiti u svakodnevnu kliničku praksu, posebno kada govorimo o kardiovaskularnim bolestima koje su u svetu na prvom mestu po učestalosti, na drugom mestu po učestalosti kao uzrok smrti, a kardiovaskularni lekovi najpropisivanija i najkorišćenija grupa lekova koja se najčešće primenjuje do kraja života. Iako uključivanje farmakogenetike u svakodnevnu kliničku praksu nosi sa sobom veće ekonomsko opterećenje i zdravstvenog sistema i pacijenata, kao i potencijalne pravne i etičke dileme, korist od većeg terapijskog efekta i manje neželjenih dejstava primenjene terapije imaće pre svega pacijenti, u vidu povećanog kvaliteta života i dužeg životnog veka, a samim tim i društvo i zdravstveni sistem u celini.

Literatura

1. Mancinelli L, Cronin M, Sadée W. Pharmacogenomics: The promise of personalized medicine. *AAPS PharmSci*. 2000; 2(1):29-41.
2. Johnson JA. Pharmacogenetics: potential for individualized drug therapy through genetics. *Trends Genet*. 2003; 19(11):660-6.
3. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A,

- Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Rev Esp Cardiol.* 2022; 75(6):523.
4. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Rev Esp Cardiol.* 2019; 72(2):160.
 5. Meyer UA, Zanger UM. Molecular mechanisms of genetic polymorphisms of drug metabolism. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 1997; 37:269–96.
 6. Licinio J, Wong ML, editors. *Pharmacogenomics: The Search for Individualized Therapies.* Hoboken, New Jersey: Wiley-Blackwell; 2009.
 7. Waring RH. Cytochrome P450: genotype to phenotype. *Xenobiotica.* 2020; 50(1):9–18.
 8. Kirchheiner J, Heesch C, Bauer S, Meisel C, Seringer A, Goldammer M, et al. Impact of the ultrarapid metabolizer genotype of cytochrome P450 2D6 on metoprolol pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Clin Pharmacol Ther.* 2004; 76(4):302–12.
 9. Pacanowski MA, Gong Y, Cooper-Dehoff RM, Schork NJ, Shriver MD, Langae TY, et al. beta-adrenergic receptor gene polymorphisms and beta-blocker treatment outcomes in hypertension. *Clin Pharmacol Ther.* 2008; 84(6):715–21.
 10. Danser AH, Schunkert H. Renin-angiotensin system gene polymorphisms: potential mechanisms for their association with cardiovascular diseases. *Eur J Pharmacol.* 2000; 410(2-3):303–16.
 11. Johnson JA, Humma LM. Pharmacogenetics of cardiovascular drugs. *Brief Funct Genomic Proteomic.* 2002; 1(1):66–79.
 12. Aithal GP, Day CP, Kesteven PJ, Daly AK. Association of polymorphisms in the cytochrome P450 CYP2C9 with warfarin dose requirement and risk of bleeding complications. *Lancet.* 1999; 353(9154):717–9.
 13. Tavares LC, Marcatto LR, Santos PCJL. Genotype-guided warfarin therapy: current status. *Pharmacogenomics.* 2018; 19(7):667–85.
 14. Shuldiner AR, O'Connell JR, Bliden KP, Gandhi A, Ryan K, Horenstein RB, et al. Association of Cytochrome P450 2C19 genotype with the antiplatelet effect and clinical efficacy of clopidogrel therapy. *JAMA.* 2009; 302(8):849–57.
 15. Duarte JD, Cavallari LH. Pharmacogenetics to guide cardiovascular drug therapy. *Nat Rev Cardiol.* 2021; 18(9):649–65.
 16. Hoffmeyer S, Burk O, von Richter O, Arnold HP, Brockmöller J, John A, et al. Functional polymorphisms of the human multidrug-resistance gene: multiple sequence variations and correlation of one allele with P-glycoprotein expression and activity in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2000; 97(7):3473–8.
 17. Altman RB, Flockhart D, Goldstein DB, editors. *Principles of Pharmacogenetics and Pharmacogenomics.* Cambridge: Cambridge University Press; 2012.
 18. Francis Lam YW, Scott SR, editors. *Pharmacogenomics: challenges and opportunities in therapeutic implementation.* Cambridge: Academic Press; 2018.