

LIETUVOS SVEIKATOS MOKSLŲ UNIVERSITETAS
MEDICINOS FAKULTETAS
MEDICINOS AKADEMIJA
FIZIOLOGIJOS IR FARMAKOLOGIJOS INSTITUTAS

Rūta Jaliniauskaitė

6 kursas, 26 grupė

**Citochromo P450 fermentų genetinio polimorfizmo įtaka
individualizuotam arterinės hipertenzijos gydymui: sisteminė literatūros
apžvalga**

Medicinos vientisųjų studijų programos baigiamasis magistro darbas

Darbo vadovas
Prof. dr. Edmundas Kaduševičius

Kaunas

2022

TURINYS

1. SANTRAUKA	3
2. SUMMARY.....	5
3. PADĖKA	7
4. INTERESŲ KONFLIKTAS	7
5. SANTRUMPOS.....	8
6. SĄVOKOS.....	9
7. ĮVADAS.....	10
8. TYRIMO TIKSLAS IR UŽDAVINIAI.....	12
9. TYRIMO METODIKA.....	13
9.1 Tyrimo tipas.....	13
9.2 Literatūros paieškos metodai	13
10. REZULTATAI IR JŲ APTARIMAS	16
10.1 Mokslinių straipsnių charakteristika.....	16
10.2 CYP450 fermento genetinis polimorfizmas	16
10.3 CYP2D6 fermento genetinio polimorfizmo įtaka hipertenzijos gydymui.....	17
10.4 CYP2C9 fermento genetinio polimorfizmo įtaka hipertenzijos gydymui.....	18
10.5 CYP3A4 fermento genetinio polimorfizmo įtaka hipertenzijos gydymui.....	18
10.6 Genetinis CYP450 ištyrimas ir pritaikymas individualizuotam pacientų gydymui .	19
11. IŠVADOS	22
12. PRAKTINĖS REKOMENDACIJOS.....	23
13. LITERATŪROS SĄRAŠAS	24

1. SANTRAUKA

Rūtos Jaliniauskaitės magistro baigiamasis darbas „**Citochromo P450 fermentų genetinio polimorfizmo įtaka individualizuotam arterinės hipertenzijos gydymui: sisteminė literatūros apžvalga**“. Mokslinis vadovas Prof. Dr. Edmundas Kaduševičius; Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Medicinos fakulteto Fiziologijos ir farmakologijos institutas. Kaunas, 2022.

Tyrimo tikslas: įvertinti tam tikrų CYP450 fermentų genetinio polimorfizmo įtaką arterinės hipertenzijos gydymui.

Uždaviniai:

1. Išrinkti galimas CYP450 fermentų genetines mutacijas ir jų sąsajas su antihipertenzinių vaistų metabolizmu.
2. Įvertinti kaip CYP450 fermentų genetinis polimorfizmas keičia vaistų, skirtų hipertenzijai gydyti, veiksmingumą žmogaus organizme.
3. Aptarti kaip žinios apie CYP450 fermentų genetinį polimorfizmą galėtų būtų pritaikomos individualizuotam pacientų gydymui, kurie serga arterine hipertenzija.

Metodai: Sisteminė literatūros apžvalga buvo atlikta pritaikius PRISMA (*Preferred Reporting Item For Systematic Review And Meta-Analyses*) protokolą. Atlikta klinikinių tyrimų atranka ir analizė naudojant „PubMed“ ir „Science direct“ bazes. Atrinkti duomenys iki 2022.04.01. Naudoti raktiniai žodžiai panaudojant terminų sinonimus ir santrumpas „Cytochrome P450“ ar „CYP450“ ar „CYP2C9“ ar „CYP2D6“ ar „CYP3A4“ ar „CYP3A5“ ir „hypertension“ ir „pharmacogenomics“ ir „polimorphism“. Į šią sisteminę literatūros apžvalgą buvo įtraukti internete publikuoti moksliniai tyrimai anglų kalba, kurių pilno teksto variantai buvo prieinami per *PubMed* ir *Science Direct* duomenų bazes. Įtraukti visi rasti perspektyviniai ir retrospektyviniai klinikiniai tyrimai, publikuoti ne anksčiau kaip prieš 5 metus.

Rezultatai ir jų aptarimas: CYP2C9, CYP2D6 ir CYP3A4 fermentų genų mutacijos turi daugiausiai įtakos vaistams, skirtiems arterinės hipertenzijos gydymui. Pacientams, neturintiems genetinio polimorfizmo (CYP2D6*1/*1), sergamumas ir mirtingumas, sergant ūminiu koronariniu sindromu ir gydant metoprololiu, buvo gerokai mažesnis. Remiantis tyrimo apie karvedilolį rezultatais, buvo patvirtinta, kad CYP2D6 aktyvumo sumažėjimas turėjo įtakos karvedilolio farmakokinetikos charakteristikoms, bet farmakodinaminio atsako skirtumų tarp CYP2D6 genotipinių grupių nepastebėta. Tyrime su lorsartanu, AUC (0-36) buvo padidėjęs tiriamųjų grupėje su CYP2C9 polimorfizmu, lyginant su grupe be genetinio pakitimo.

Išvados:

1. CYP2C9, CYP2D6 ir CYP3A4 fermentų genų mutacijos turi daugiausiai įtakos vaistams, skirtiems arterinės hipertenzijos gydymui. Individai turintys du nefunkcionuojančius alelius yra prasčiausi metabolizuotojai ir priskiriami PM pacientų grupei, taip pat kaip turintys vieną funkcionuojantį ir vieną ne, gali būti priskiriami IM pacientų grupei.
2. CYP450 fermentų genetinis polimorfizmas sutrikdo vaisto metabolizmą, todėl padidėja AUC ir PM pacientams užtenka mažesnių palaikomųjų dozių pagal koncentraciją kraujyje, bet gydymas nebūna pakankamai veiksmingas ir didėja nepageidaujamų poveikių tikimybė.
3. Atsižvelgiant į CYP450 genetinio polimorfizmo pasireiškimą gydant pacientus, turime atkreipti dėmesį į vaistų veiksmingumą kiekvienam individualiai ir jeigu medikamentai pagal pirmines gaires nėra veiksmingi, reikėtų atlikti egzomo ištyrimą, kad galėtume nustatyti priežastį ir gydyti pacientus pagal farmakogenetinių tyrimų rezultatus.

Rekomendacijos: Sveikatos priežiūros specialistai, taikydami farmakogenetinius tyrimus, gali skatinti geresnį tarpdisciplininį bendradarbiavimą, siekdami užtikrinti efektyviausią galimą paciento gydymą. Farmakogenetinių tyrimų pritaikymas yra ypač svarbus, skiriant vaistinius preparatus, kuriems yra sunku įvertinti klinikinį efektą arba pacientui nepasireiškia klinikinis poveikis arba pasireiškia sunkių nepageidaujamų reakcijų. Norint tiksliau išanalizuoti farmakogenetinių tyrimu įtaką gydymo efektyvumui ir klinikiniam pritaikymui, rekomenduojama atlikti platesnių imčių tyrimus, kuriuose būtų aprašomi vaistų koncentracijos pokyčiai.

2. SUMMARY

Master thesis of Rūta Jaliniauskaitė "**Influence of Cytochrome P450 Enzymes Genetic Polymorphism on Individualized Treatment of Arterial Hypertension: a Systematic Literature Review**". Supervisor Prof. Dr. Edmundas Kaduševičius; Institute of Physiology and Pharmacology at the Faculty of Medicine, Lithuanian University of Health Sciences. Kaunas, 2022.

Aim of the study: to evaluate the effect of genetic polymorphism of CYP450 enzymes on the treatment of arterial hypertension.

Tasks:

1. To screen for possible genetic mutations in CYP450 enzymes and their links to antihypertension drug metabolism;
2. To evaluate how the genetic polymorphism of CYP450 enzymes alters the effectiveness of drugs for the treatment of hypertension in humans;
3. Discuss how knowledge of the genetic polymorphism of CYP450 enzymes could be applied to individualized treatment of patients with arterial hypertension.

Methods: The systematic literature review was performed according to preferred reporting items for systematic reviews (PRISMA). The *PubMed* and *ScienceDirect* databases were systematically searched up to 1st of April 2022. Keywords used including synonyms and abbreviations: "*Cytochrome P450*" or "CYP450" or „CYP2C9“ or „CYP2D6“ or „CYP3A4“ or „CYP3A5“ and "*hypertension*" and "*pharmacogenomics*" and "*polymorphism*". This systematic literature review included online research papers published in English, full-text versions which were available through the PubMed and Science Direct databases. All prospective and retrospective clinical trials included in this research were published no more than 5 years ago.

Results: Mutations in the genes for the enzymes CYP2C9, CYP2D6 and CYP3A4 mainly affect drugs for treating arterial hypertension. In patients with acute coronary syndrome, treated with metoprolol, without a genetic polymorphism (CYP2D6 *1/*1), morbidity and mortality were significantly lower with acute coronary syndrome treated with metoprolol. Based on the results of a carvedilol study, it was confirmed that a decrease in CYP2D6 activity affected the pharmacokinetic profile of carvedilol, but no differences in pharmacodynamic response were observed between

CYP2D6 genotypic groups. In a study with losartan, AUC (0-36) was increased in the CYP2C9 polymorphism group compared to the group without mutations.

Conclusions:

1. Mutations in the genes for the enzymes CYP2C9, CYP2D6 and CYP3A4 mainly affect drugs for the treatment of arterial hypertension. Individuals with two nonfunctional alleles are poor metabolizers and are classified as PM patients, and those with one functional and one non-functional group may be classified as IM patients;
2. Genetic polymorphisms in CYP450 enzymes interfere with drug metabolism, resulting in increased AUC and for PM patients lower maintenance dose is enough based on blood concentration, but treatment is often ineffective and increases the risk of adverse events;
3. Looking the manifestations of the CYP450 genetic polymorphism in patients, we should pay attention to the effectiveness of the drug on an individual basis, and if the medication is not effective according to the original guidelines, a exon examination should be considered to identify the cause and treat the patient according to the results of pharmacogenetic studies.

Recommendations: Healthcare professionals can use pharmacogenetic research to promote better interdisciplinary collaboration to ensure the most effective treatment available to a patient. The application of pharmacogenetic studies is particularly important when prescribing medicinal products for which the clinical effect is difficult to assess or the patient is not experiencing it or severe side effects occur. More studies in the larger population, summarizing pharmacogenetic studies and changes in drug concentrations, are needed to better understand the impact of pharmacogenetic studies on treatment efficacy and clinical applicability.

3. PADĖKA

Nuoširdžiai dėkoju šio baigiamojo magistro darbo vadovui LSMU fiziologijos ir farmakologijos instituto Profesoriumi Dr. Edmundui Kaduševičiui už pagalbą, supratingumą ir skirtą laiką ruošiant mokslinį darbą bei už skatinimą tobulėti.

4. INTERESŲ KONFLIKTAS

Autoriui interesų konflikto nebuvo

5. SANTRUMPOS

AKS – arterinis kraujo spaudimas

AUC – plotas po kreive (angl. Area under the curve)

CYP3A4 – citochromo P450 3A4 fermentas

CYP2D6 – citochromo P450 2D6 fermentas

CYP2C9 – citochromo P450 2C9 fermentas

CL/F – klirensas (oral clearance)

C_{max} – Maksimali koncentracija

DNR – deoksiribonukleorūgštis

DW – dozė/svoris (dose/weight)

IM – lėtesniu nei įprastas fermentiniu aktyvumu pasižymintys pacientai (angl. Intermediate metabolizers)

NM – įprastu fermentiniu aktyvumu pasižymintys pacientai (angl. Normal metabolizers)

PM – lėtu fermentiniu aktyvumu pasižymintys pacientai (angl. Poor metabolizers)

UM - labai sparčiu fermentiniu aktyvumu pasižymintys pacientai (angl. Ultrarapid metabolizers)

6. SĄVOKOS

AUC (angl. Area under the curve) – plotas po kreive, nusakantis vaisto koncentracijos plazmoje kitimą per laiko tarpą.

Fenotipas – organizmo savybių ir požymių visuma.

Genotipas – individo genų, lemiančių konkretų požymį, visuma

Farmakogenomika – tyrimų sritis, tirianti individo organizmo genų įtaką vartojamiems medikamentams

Farmakokinetika - vaistų kokybiniai ir kiekybiniai kitimai organizme

Farmakodinamika - vaistų poveikis individo organizmui

Heterozigotinis individas – asmuo turintis skirtingų alelių derinį

Homozigotinis individas – turintis vienodų alelių derinį

Polimorfizmas – reiškinys, kai deoksiribonukleorūgšties (DNR) sekoje atsiranda pokyčiai, lemiantys kiekvieno individo unikalumą

Egzomas – tai visa koduojančioji genomo dalis (visi žinomų genų egzonai)

7. ĮVADAS

Arterinis kraujo spaudimas yra sudėtingas organizmo procesas, reguliuojamas keliais fiziologiniais būdais ir įtraukia tarpląstelinio skysčio tūrio homeostazę, širdies susitraukimą ir kraujagyslių tonusą per inkstų, nervų ar endokrinines sistemas. Nekontroliuojama hipertenzija yra susijusi su padidėjusia mirtingumo rizika, todėl supratimas apie genetiką, kuri yra kraujospūdžio reguliavimo pagrindas, turės didelį poveikį visuomenės sveikatai. Individualus vaistų disponavimo kintamumas yra pagrindinė medikamentų terapijos veiksmingumo stokos ir nepageidaujamų poveikių priežastis [1]. Asmenų atsakas į antihipertenzinius vaistus labai skiriasi. Dauguma vaistus metabolizuojančių fermentų ir transporterių, dalyvaujančių vaistų absorbcijoje, pasiskirstyme, metabolizme ar išskyrimo, yra genetiškai polimorfiški, ir šie genetiniai polimorfizmai įvairiais laipsniais veikia vaistų dispoziciją ir atsaką į juos [2]. Tradiciniai žymenys, tokie kaip amžius, lytis, mityba, kūno masės indeksas, renino kiekis plazmoje ir etninė priklausomybė, padeda pasirinkti vaistus, bet negarantuoja gydymo sėkmės, todėl genetikos indėlio nagrinėjimas gali palengvinant antihipertenzinių vaistų pasirinkimą ir prognozuojant gydymo veiksmingumą [3]. Naujausi duomenys rodo, kad svarbu plėtoti genetinio polimorfizmo problemą pacientams, sergantiems arterine hipertenzija (AH), siekiant ilgalaikės galimybės ją panaudoti kaip pagrindimą pasirenkant optimalią gydymo strategiją. Šiuo metu, nepaisant veiksmingų antihipertenzinių vaistų, pacientų, pasiekiančių tikslinį kraujospūdžio lygį, procentas vis dar yra nepakankamas [4]. Farmakogenominė gydymo strategija, pagrįsta veiksmingiausio ir geriausiai toleruojamo vaisto pasirinkimu, būtų racioliausias gydymo būdas, nes pacientas vartotų mažiau vaistų, tai būtų ekonomiškesnė ir geresnė kraujospūdžio kontrolė, stengiantis užkirsti kelią širdies ir kraujagyslių bei inkstų ligoms, taip pagerinant gyvenimo kokybę ir ilgaamžiškumą hipertenzija sergantiems pacientams [5].

Atsakas į vaistus priklauso nuo individualių žmonių organizmo skirtumų, daugiausia dėl farmakokinetinių ir farmakodinaminių veiksnių. Farmakokinetika apima citochromo P450 (CYP450), pagrindinių I fazės fermentų, atsakingų už maždaug 60 proc. šiuo metu patvirtintų vaistų biotransformaciją, metabolizmą [6]. Citochromo P450 (CYP) fermentai yra su membrana susieti hemoproteinai, kurie atlieka pagrindinį vaidmenį detoksikuojant ksenobiotikus ir yra svarbūs ląstelių metabolizme bei homeostazėje. CYP fermentų indukcija arba slopinimas yra pagrindinis mechanizmas, kuriuo grindžiama vaisto-vaisto sąveika. Žinias apie CYP izoformų substratus, induktorius ir inhibitorius, taip pat CYP fermentų polimorfizmus gydytojai gali panaudoti kaip pagalbą nustatydami gydymo strategiją ir gydymo dozes vaistams, kuriuos metabolizuoja CYP geno produktai [7]. Ypač CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4 ir CYP3A5 genetinis polimorfizmas daro įtaką klinikiniam vaistų poveikiui, kuriuos metabolizuoja šie fermentai. CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4 ir

CYP3A5 turi daug genetinio kintamumo galimybių, kurios taip pat turi įtakos antihipertenzinių vaistų farmakokinetikai. Pacientų polimorfizmai gali būti skirstomi į keturis pagrindinius fenotipus: lėtu fermentiniu aktyvumu pasižymintys pacientai (angl. Poor metabolizers ar PM), lėtesniu nei įprastas fermentiniu aktyvumu pasižymintys pacientai (angl. Intermediate metabolizers ar IM), įprastu fermentiniu aktyvumu pasižymintys pacientai (angl. Normal metabolizers ar NM) ir labai sparčiu fermentiniu aktyvumu pasižymintys pacientai (angl. Ultra rapid metabolizers ar UM) ir visi šie fenotipai daro įtaką vaisto metabolizmui ir poveikiui organizme. Hipertenzija apibrėžiama kaip pasikartojantis sistolinis ir/ar diastolinis kraujospūdžio padidėjimas didesnis kaip 140/90 mmHg. Padidėjusį kraujo spaudimą pasaulyje turi apie 1,13 miliardo žmonių, 30 – 40 porc. Iš jų yra darbingo amžiaus individai (25 – 64 metų amžiaus) ir tik trečdalis pakankamai jį kontroliuoja [3]. Lietuvoje 2020 m. sergamumas hipertenzinėmis ligomis siekė 273,37 atvejo, tenkančio 1000 gyventojų, taip pat kraujotakos sistemos ligos išlieka pagrindinė mirtingumo priežastis.

Tirdami arterinės hipertenzijos ir vaistų efektyvumo genetinį priežastingumą, galėtume aiškiau suprasti ligos pasireiškimą ir geriau personalizuoti gydymą kiekvienam individui, ypač sergantiems sunkiai kontroliuojamomis arterinės hipertenzijos formomis. Šioje apžvalgoje pateikiama naujausių mokslinių straipsnių santrauka apie vaistus metabolizuojančių CYP450 fermentų farmakogenetiką, sutelkiant dėmesį į kliniškai reikšmingus pavyzdžius hipertenzijos gydyme.

8. TYRIMO TIKSLAS IR UŽDAVINIAI

Tyrimo tikslas: įvertinti tam tikrų CYP450 fermentų genetinio polimorfizmo įtaką arterinės hipertenzijos gydymui.

Uždaviniai:

1. Išrinkti galimas CYP450 fermentų genetines mutacijas ir jų sąsajas su antihipertenzinių vaistų metabolizmu.
2. Įvertinti kaip CYP450 fermentų genetinis polimorfizmas keičia vaistų, skirtų hipertenzijai gydyti, veiksmingumą žmogaus organizme.
3. Aptarti kaip žinios apie CYP450 fermentų genetinį polimorfizmą galėtų būtų pritaikomos individualizuotam pacientų gydymui, kurie serga arterine hipertenzija.

9. TYRIMO METODIKA

9.1 Tyrimo tipas

Šio tyrimo tipas yra sisteminė literatūros apžvalga.

9.2 Literatūros paieškos metodai

Sisteminė literatūros apžvalga buvo atlikta pritaikius PRISMA (*Preffered Reporting Item For Systematic Review And Meta-Analyses*) protokolą. Atlikta klinikinių tyrimų atranka ir analizė naudojant „PubMed“ ir „Science direct“ duomenų bazės. Atrinkti duomenys iki 2022.04.01. Taip pat moksliniai straipsniai buvo renkami peržiūrint analizei atrinktų straipsnių literatūros sąrašus, peržvelgiant ir tarpusavyje susijusius ar panašius straipsnius. Naudoti raktiniai žodžiai panaudojant terminų sinonimus ir santrumpas „Cytochrome P450“ ar „CYP450“ ar „CYP2C9“ ar „CYP2D6“ ar „CYP3A4“ ar „CYP3A5“ ir „hypertension“ ir „pharmacogenomics“ ir „polimorphism“.

Duomenų bazėje naudoti filtrai: *5 years, humans, clinical trial, randomized controlled trial.*

Straipsnių įtraukimo kriterijai

Į šią sisteminę literatūros apžvalgą buvo įtraukti internete publikuoti moksliniai tyrimai anglų kalba, kurių pilno teksto variantai buvo prieinami per *PubMed* ir *Science direct* duomenų bazes. Įtraukiami buvo visi rasti perspektyviniai ir retrospektyviniai klinikiniai tyrimai, publikuoti ne anksčiau kaip prieš 5 metus.

Papildomi straipsnių įtraukimo kriterijai:

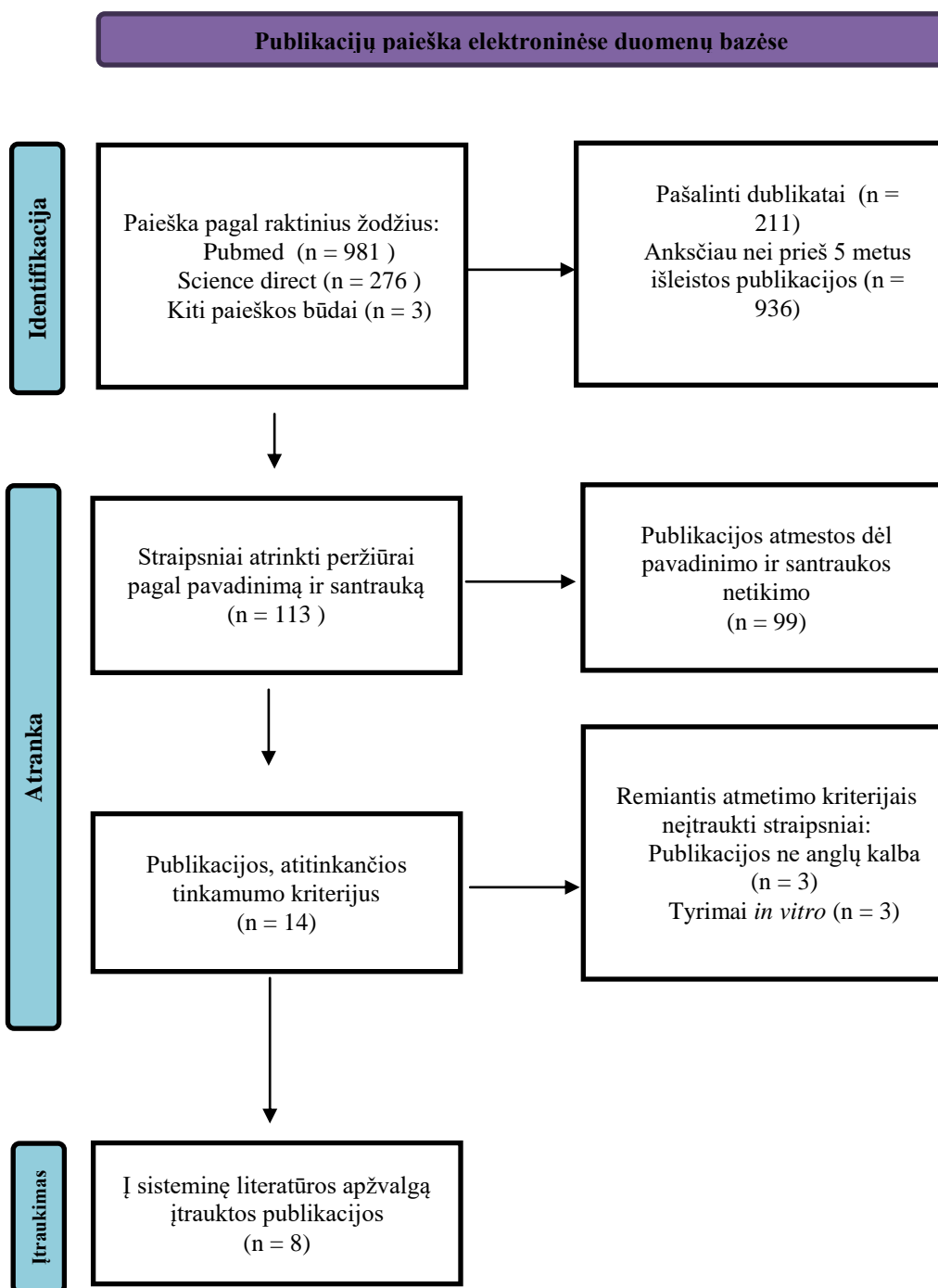
1. Tiriami suaugusieji ≥ 18 metų
2. Publikacijos, kuriose taikytas gydymas antihipertenziniais medikamentais.
3. Publikacijos, kuriose pateiktas atsako į taikomą gydymą vertinimas, kuomet yra CYP450 fermentų polimorfizmas.

Tyrime naudoti publikacijų atmetimo kriterijai:

1. Publikacijos, kuriose vertinti kitų grupių vaistų pasireiškimo pokyčiai esant CYP450 polimorfizmui.
2. Publikacijos, kuriose analizuotas ne CYP450 fermentų, o kitų genų polimorfizmas.
3. Klinikiniai atvejai.
4. Eksperimentiniai *in vitro* tyrimai.
5. Literatūros apžvalgos ir meta-analizės.
6. Publikacijos ne anglų kalba.
7. Anksčiau nei prieš 5 metus išleistos publikacijos.
8. Publikacijos, kurių pilnas tekstas yra neprieinamas.

Paieškos rezultatai

Duomenų bazėje suvedus raktinių žodžių derinius rastos 1260 publikacijos. Pirmojo etapo metu pritaikius minėtus filtrus atmesti seniau nei prieš 5 metus atlikti tyrimai ir dublikatai. Antrojo etapo metu perskaityti visų tyrimų pavadinimai bei santraukos ir atlikus santraukų analizę įtrauktos publikacijos potencialiai atitinkančios įtraukimo kriterijus (1 pav.). Šiuo etapu buvo atmestos atvejų analizės, sisteminės apžvalgos, meta analizės ir tyrimai, kuriuose aptarti ne antihipertenziniai medikamentai. Paskutinio etapo metu išanalizuoti pilni straipsniai, atsižvelgiama į tyrime aprašytą gydymą, jo klinikinį veiksmingumą, dozes bei CYP450 polimorfizmo pasekmės. Taikant įtraukimo ir atmetimo kriterijus iš viso atrinkti 14 straipsnių. Iš jų į sisteminę literatūros apžvalgą įtraukti 8 straipsniai. Likę atmesti dėl tyrimo metodo *in vitro* (n = 1) ir negalimos prieigos anglų kalba (n = 3).



1 pav. Publikacijų atrankos schema pagal PRISMA rekomendacijas

10. REZULTATAI IR JŲ APTARIMAS

10.1 Mokslinių straipsnių charakteristika

Į sisteminę literatūros apžvalgą buvo įtraukti 8 straipsniai. Bendroji šių tyrimų informacija pateikta 1 lentelėje (1 lentelė). Įtraukti tyrimai buvo publikuoti nuo 2018 iki 2022 metų. Šeši tyrimai buvo prospektyviniai klinikiniai tyrimai, likę retrospektyviniai. Penkiuose iš jų buvo tirti beta adrenoblokatoriai, dvejuose angiotenzino II receptorių antagonistai ir viename kalcio kanalų blokatoriai – nifedipinas. Tiriamųjų skaičius svyravo nuo 21 iki 250.

1 Lentelė. Tyrimų skirstinys pagal jų vykdymo metus, šalį, tyrimo tipą, tiriamųjų skaičių ir taikytus medikamentus.

Autoriai, metai	Tyrimo atlikimo vieta	Tyrimo tipas	Tiriamųjų skaičius (n)	Taikytas medikamentas
Jung ir kt. 2021 [8]	Pietų Korėja	Prospektyvinis klinikinis tyrimas	22	Kandesartanas
Huang ir kt. 2019 [9]	Kinija	Prospektyvinis klinikinis tyrimas	217	Losartanas
Luzum ir kt. 2018 [10]	Jungtinės Amerikos Valstijos	Retrospektyvinis tyrimas	98	Karvedilolis ir metoprololis
Poulussen ir kt. 2019 [11]	Olandija	Retrospektyvinis tyrimas	105	Metoprololis
Anstensrud ir kt. 2020 [12]	Norvegija	Prospektyvinis klinikinis tyrimas	136	Metoprololis
Swadi ir kt. 2019 [13]	Irakas	Prospektyvinis klinikinis tyrimas	250	Metoprololis
Jung ir kt. 2018 [14]	Pietų Korėja	Prospektyvinis klinikinis tyrimas	21	Karvedilolis
Li ir kt. 2022 [15]	Kinija	Prospektyvinis klinikinis tyrimas	33	Nifedipinas

10.2 CYP450 fermento genetinis polimorfizmas

CYP450 fermentai yra hemą turinčių monooksigenazių klasė, atsakinga už daugelio endogeninių ir svetimų organizmui cheminių medžiagų oksidacinį metabolizmą. [16] Daugumą, per kepenis šalinamų vaistų, metabolizuoja CYP450 fermentai, daugiausia CYP1, CYP2 ir CYP3 šeimų atstovai. Šiuos fermentus koduojantys genai yra labai įvairūs, o alelių pasiskirstymas rodo didelius

skirtumus tarp populiacijų. CYP2C9, CYP2D9 ir CYP3A4/3A5 genetinis polimorfizmas turi aiškia klinikinę įtaką vaistams, kuriuos šie fermentai skaido [17]. Šių genų, koduojančių už I fazės biotransformaciją atsakingus fermentus, polimorfizmai prisideda prie individualių antihipertenzinių vaistų farmakokinetikos skirtumų, kurie veda prie vaistų aktyvavimo ar deaktyvavimo [18].

10.3 CYP2D6 fermento genetinio polimorfizmo įtaka hipertenzijos gydymui

CYP450 2 šeimos, D pošeimėje esantis fermentas 6 (CYP2D6) yra vienas iš daugiausiai ištirtų fermentų šioje didšeimėje. Šis genas yra 22q13.2 chromosomoje [19]. Didžiausias fermento aktyvumas randamas kepenyse ir plonajame žarnyne. Literatūroje aprašomi mažiausiai 74 šio fermento alelių variantai, įskaitant sumažėjusios funkcijos ar nefunkcionalius alelius. Homozigotiniai individai, kurie turi nefunkcionalius alelius yra išskiriami kaip PM su prailgėjusiu metoprololio eliminacijos pusperiodžiu. Heterozigotiniai individai su nefunkcionuojančiais aleliais ar homozigotiniai su sumažėjusios funkcijos aleliais vadinami IM. NM pacientai gali būti ir heterozigotiniai ir homozigotiniai funkcionalių alelių nešiotojai. Funkionalių alelių pasireiškimas kaukazių rasės tarpe yra 71 proc. Iš hipertenzijai gydyti skiriamų vaistų CYP2D6 didžiausią įtaką daro beta adrenoblokatorių metabolizmui [20]. Maždaug 70 proc. per burną vartojamo metoprololio metabolizuojama CYP2D6 ir šis fermentas yra atsakingas už metoprololio α -hidroksilinimą [21].

Metoprololio ir karvedilolio metabolizmui įtaką daro keli *CYP2D6* polimorfizmo variantai. Funkcionalūs fenotipai yra *1 ir *2, sumažinta funkcija pasižymi *9, *10, *17, *18, *29, *41 fenotipai, o nefunkcionaliais skaitomi šie: *3, *4, *6, *7, *8, *11, *12, *14, *15, *19, *20, *21, *38, *40, *42. Pacientai turintys paskutinius minėtus polimorfizmus skaitomi kaip PM ir šis alelis yra nefunkcionuojantis. *CYP2D6**4 metoprololį inaktyvuoja, o karvedilolį aktyvuoja, todėl tiriant pacientus stebėta, jog pacientams su šiuo polimorfizmu reikėjo didesnių karvedilolio palaikomųjų dozių nei metoprololio (atitinkamai 50 mg/d. lyginant su 12,5mg/d.), taip pat nustatyta, jog palaikomojo gydymo trukmė gydant karvediloliu buvo ilgesnė (vidutiniškai 3,1 metų lyginant su 1,7 metais) ir didesnis procentas pacientų pasiekė rekomenduojamą tikslinę palaikomąją dozę, kurie buvo gydyti karvediloliu (2 lentelė) [10]. Remiantis tyrimo apie karvedilolį rezultatais, buvo patvirtinta, kad CYP2D6 aktyvumo sumažėjimas turėjo įtakos karvedilolio farmakokinetikos charakteristikoms, bet farmakodinaminio atsako skirtumų tarp CYP2D6 genotipinių grupių nepastebėta [14]. Tiriant *CYP2D6* *3, *4, *5 *6, *9, *10, *41 fenotipus nustatyta jog PM pacientams taip pat reikėjo mažesnių metoprololio dozių lyginant su ne PM grupės pacientais. Maksimali palaikomoji metoprololio dozė PM grupėje buvo 100 mg lyginant su 200 mg ne PM grupėse. Taip pat šioje grupėje buvo nustatytas didesnis dažnis nepageidaujamo poveikio – mieguistumo [11]. Tiriant pacientų pulso atsaką į fizinį

krūvį vartojant metoprololį ir lyginant genotipiškai išskirtus CYP2D6 fenotipus, tik 35 proc. iš PM grupės pasiekė 85 proc. tikslinę viršutinę pulso ribą fizinio krūvio metu, palyginus su IM grupe (78 proc. grupės pasiekė šį širdies dažnį). Maksimalus stebėtas širdies dažnis NM grupėje buvo gerokai mažesnis nei kitose dvejose grupėse (129 ± 5 lyginant su 142 ± 2 k/min, $p < 0.007$) (2 lentelė) [12]. CYP2D6 metabolizmo santykis dėl genų polimorfizmo gali svyruoti nuo 0,13 iki 387. Tarp skirtingų tyrimo grupių gydytų metoprololiu ar placebo buvo aiškus skirtumas ir CYP2D6 fenotipas turėjo didelę įtaką. Pacientams, neturintiems genetinio polimorfizmo (CYP2D6*1/*1), sergamumas ir mirtingumas, sergant ūminiu koronariniu sindromu ir gydant metoprololiu, buvo gerokai mažesnis [13].

10.4 CYP2C9 fermento genetinio polimorfizmo įtaka hipertenzijos gydymui

CYP450 šeimos fermentas CYP2C9 yra koduojamas geno, kuris yra 10q24.1 chromosomoje. Literatūroje aprašoma apytiksliai 60 skirtingų galimų CYP2C9 alelių. CYP2C9 fermentas aktyviausias yra kepenyse. Jis sudaro 15–20% visų CYP450 fermentų. CYP2C9 metabolizuoja apie 16 proc. visų žinomų vaistų, įskaitant vaistus diabetui gydyti, nesteroidinius vaistus nuo uždegimo, varfariną bei angiotenzino II receptorių antagonistus. CYP2C9*2 bei *3 alelių polimorfizmai yra labiausiai išnagrinėti. CYP2C9*1 alelis yra normalaus aktyvumo (NM) ir pagal skirtingus šių alelių derinius pacientas gali priklausyti IM arba PM grupėms [22].

Losartanas ir kandesartanas yra provaistai, metabolizuojami į aktyvų karboksirūgšties metabolitą, veikiant CYP2C9 ir CYP3A4. Metabolitas daugiausia yra atsakingas už losartano ir kandesartano antagonizmą angiotenzino II receptoriams. CYP2C9 polimorfizmas modifikuoja angiotenzino II receptorių antagonistų poveikį organizme. Tyrime su medikamentu kandesartanu, vaisto plotas po kreive (AUC 0–36) ir didžiausia serumo koncentracija (C_{max}) CYP2C9*1/*3 ir CYP2C9*1/*13 grupėse buvo didesni nei CYP2C9*1/*1 grupėje (2 lentelė). Lyginant su *1/*1 grupe, kitų grupių pacientams kandesartano dozė turėtų būti sumažinta 25 proc [8]. Taip pat ir tyrime su lorsartanu, AUC (0-36) buvo padidėjęs tiriamųjų grupėje su CYP2C9 polimorfizmu, lyginant su grupe be genetinio pakitimo. Tiriant organizmo atsaką į gydymą lorsartanu kartu skiriant ir breviskapiną (Kinijoje naudojamas medicininis preparatas kraujagyslių sistemos ligoms gydyti) pakitusio CYP2C9 fone, nepastebėta žymių terapijos pranašumų spaudimui mažinti [23][9].

10.5 CYP3A4 fermento genetinio polimorfizmo įtaka hipertenzijos gydymui

CYP450 3 šeimos, A pošeimėje randamas fermentas 4 (CYP3A4), kuris prisideda prie medikamentų metabolizmo. Jis koduojamas 7q22.1 chromosomoje ir yra 13 egzonų ilgio [24]. Šis

fermentas prisideda prie apie 50 proc. kliniškai skiriamų vaistų metabolizmo [25]. CYP3A4 genetinio polimorfizmo variantai, kuomet fermentas nefunkcionuoja, yra labai reti [26].

Šiuo metu žinoma, kad CYP3A4 yra labai svarbus nifedipiną metabolizuojantis fermentas. CYP3A4 rs2242480 polimorfizmas yra 10-ame CYP3A4 geno introne ir jo mutacijų dažnis yra 18 – 19 proc., o tai yra didžiausias šiuo metu nustatytas mutacijų dažnis iš CYP450 grupės fermentų [27]. Atrinktame tyrime buvo nustatinėjamas šio geno polimorfizmo poveikis nifedipinui. Tyrimas parodė, kad CYP3A4 rs2242480 mutacija TT padidino $C_{max}/D_{0.5}$ (78,37, palyginti su 40,61 $kg \cdot ng/ml \cdot mg$) ir sumažino CL/F (547,68 ir 1030,10 $ml/val \cdot kg$), palyginti su CC nemutavusiu genotipu. To paties fermento rs1045642 polimorfizmas sumažino T_{max} ($10,61 \pm 7,82$ prieš $20,60 \pm 8,83$ val.), o kitiems farmakokinetikos duomenims įtakos neturėjo (2 lentelė) [15].

10.6 Genetinis CYP450 ištyrimas ir pritaikymas individualizuotam pacientų gydymui

Genetinius CYP450 polimorfizmus galime išsirtinti ir Lietuvoje - Lietuvos Sveikatos Mokslų universiteto ligoninės, Kauno klinikų Genetinės ir molekulinės medicinos klinikoje gali būti atliekamas klinikinio egzomo tyrimas naujos kartos sekoskaitos metodu. Egzomas yra esminė genomo dalis funkcinio požiūriu, o tyrimas sukoncentruotas tik į nedidelę genomo dalį, ir tai leidžia gerokai sumažinti tyrimo kainą, palyginus su visos DNR sekos tyrimu [28]. Tobulėjant technologijoms šie tyrimai taps gerokai labiau prieinami visiems pacientams ir leis tiksliau nustatyti tam tikrų ligų pasireiškimą, bei nustatyti genų polimorfizmus apsunkinančius pacientų gydymą, todėl svarbu suprasti kokių polimorfizmų galima ieškoti ir kaip jie keičia organizmo atsaką į gydymą. Radę atitinkamas genų mutacijas galėsime stebėti kodėl gairėse aprašomi pirmo pasirinkimo vaistai nėra geriausias pasirinkimas šiems pacientams ir kodėl gydymas nėra pakankamai veiksmingas [29].

Apibendrinus išanalizuotus tyrimus galima teigti, jog PM pacientams gydymas tam tikrais spaudimą mažinančiais vaistais gali būti neefektyvus ir reikėtų galvoti apie alternatyvius medikamentus arba dozių pritaikymą. Nyderlandų farmakogenomikos darbo grupė patvirtino CYP2D6 patikrą naudojant metoprololį. Grupė rekomenduoja pasirinkti kitą vaistą arba 75 proc. sumažinti dozę PM pacientams, 50 proc. sumažinti dozę IM pacientams ir titruoti iki didžiausios 250 proc. įprastos dozės tiems, kurie metabolizuoja labai greitai. Yra tikslinga tirti pacientus, kuriems buvo paskirtas gydymas didžiausiomis palaikomosiomis dozėmis, bet nebuvo stebėta pakankamo atsako. [30] Taip pat yra aprašomi genų terapijos atvejai hipertenziją gydant CYP450 hidroksilaze, kol kas tai nėra veiksmingiau nei įprasta medikamentinė terapija, bet ateityje galėsime stebėti tobulėjantį ir plačiau naudojamą šios terapijos pritaikymą [31].

2 Lentelė. Atrinktų tyrimų rezultatų palyginimas

Autoriai, metai	Genas	Polimorfizmas	Vaistas	Populiacija	Rezultatai
Jung ir kt. 2021 [8]	CYP2C9	CYP2C9*1/*3, CYP2C9*1/*13	Kandesartanas 8 mg (vienkartinė dozė)	22 sveiki vyrai	Kandesartano plotas po kreive (AUC 0–36) ir didžiausia serumo koncentracija (C _{max}) CYP2C9*1/*3 ir CYP2C9*1/*13 grupėse buvo didesni nei CYP2C9*1/*1 grupėje.
Huang ir kt. 2019 [9]	CYP2C9	CYP2C9*1/*3	Losartanas 120 mg (40 mg/3xd)	217 sveiki žmonės	Palyginus žmones su CYP2C9*1/*1 ir CYP2C9*1/*3 genotipais, išryškėjo AUC _(0–36) padidėjimas (833.6 ± 379.8 ng h ml ⁻¹ vs. 526.1 ± 140.1 ng h ml ⁻¹ , p < 0.05) lyginant losartaną su placebo.
Luzum ir kt. 2018 [10]	CYP2D6	CYP2D6*4	Karvedilolis (50 ar 80 mg prailginto atpalaidavimo) ir metoprololis (200 mg/d)	Pacientai vyrai sergantys širdies nepakankamumu gydomi karvediloliu (n=65) ar metoprololiu (n=33).	CYP2D6*4 buvo susijęs su mažesnėmis reikalingomis palaikomosiomis metoprololio dozėmis (OR 0.13 [95% CI 0.02–0.75] p=0.023), taip pat buvo pastebėta tendencija tarp CYP2D6*4 ir reikalingų didesnių palaikomųjų karvedilolio dozių (OR 2.94 [95% CI 0.84–10.30] p=0.093).
Poulussen ir kt. 2019 [11]	CYP2D6	CYP2D6*3, CYP2D6*4, CYP2D6*5, CYP2D6*6, CYP2D6*9, CYP2D6*10, CYP2D6*41	Metoprololis, Paskutinė žinoma mažiausia dozė skirta pacientui	105 pacientų gydomų metoprololiu	Palaikomoji dozė, pacientų grupėje su lėtu fermentiniu aktyvumu pasižyminčių pacientų, nustatyta reikšmingai mažesnė (48 ± 20 mg) palyginus su pacientų grupe be polimorfizmą (84 ± 53 mg)
Anstensrud ir kt. 2020 [12]	CYP2D6	CYP2D6*9, CYP2D6*10, CYP2D6*41	Metoprololis (200 mg/d)	136 pacientų su miokardo infarktu, išleisti namo gydytis metoprololiu	Maksimalus stebėtas širdies dažnis intensyvių skaidytojų grupėje buvo gerokai mažesnis nei kitose dvejose grupėse (129 ± 5 vs. 142 ± 2 bpm, p < 0.007)

Swadi ir kt. 2019 [13]	CYP2D6	CYP2D6*2, CYP2D6*4, CYP2D6*10, CYP2D6*17	Metoprololis (100mg/d)	125 pacientai gydomi metoprololiu ir 125 pacientai negydomi metoprololiu (kontrolinė grupė)	Buvo nustatytas aiškus gydymo metoprololiu skirtumas tarp pacientų su skirtingais CYP2D6 polimorfizmais.
Jung ir kt. 2018 [14]	CYP2D6	CYP2D6*2, CYP2D6*10	Karvedilolis (12,5 mg/d pirmas 3 dienas, 25 mg/d likusias 5 dienas)	21 sveiki vyrai	Esminių skirtumų, į atsaką į vaistus tarp CYP2D6 genotipų grupių, stebima nebuvo.
Li ir kt. 2022 [15]	CYP3A4	CYP3A4*1G	Nifedipinas (30mg/d)	33 sveiki savanoriai	CYP3A4 rs2242480 C/C genotipas parodė žemesnį nifedipino C _{max} lygį ir pagreitėjusį vaisto metabolizmą.

11. IŠVADOS

1. CYP2C9, CYP2D6 ir CYP3A4 fermentų genų mutacijos turi daugiausiai įtakos vaistams, skirtiems arterinės hipertenzijos gydymui. Individai turintys du nefunkcionuojančius alelius yra prasčiausi metabolizuotojai ir priskiriami PM pacientų grupei, taip pat kaip turintys vieną funkcionuojantį ir vieną ne, gali būti priskiriami IM pacientų grupei.
2. CYP450 fermentų genetinis polimorfizmas sutrikdo vaisto metabolizmą, todėl padidėja AUC ir PM pacientams užtenka mažesnių palaikomųjų dozių pagal koncentraciją kraujyje, bet gydymas nebūna pakankamai veiksmingas ir didėja nepageidaujamų reakcijų tikimybė.
3. Atsižvelgiant į CYP450 genetinio polimorfizmo pasireiškimą gydant pacientus, turime atkreipti dėmesį į vaistų veiksmingumą kiekvienam individualiai ir jeigu medikamentai pagal pirmines gaires nėra veiksmingi, reikėtų atlikti egzomo ištyrimą, kad galėtume nustatyti priežastį ir gydyti pacientus pagal farmakogenetinių tyrimų rezultatus.

12. PRAKTINĖS REKOMENDACIJOS

1. Sveikatos priežiūros specialistai, taikydami farmakogenetinius tyrimus, gali skatinti geresnį tarpdisciplininį bendradarbiavimą, siekdami užtikrinti efektyviausią galimą paciento gydymą.
2. Farmakogenetinių tyrimų pritaikymas yra ypač svarbus, skiriant vaistinius preparatus, kuriems yra sunku įvertinti klinikinį efektą arba pacientui nepasireiškia klinikinis poveikis arba atsiranda sunkių nepageidaujamų reakcijų.
3. Norint tiksliau išanalizuoti farmakogenetinių tyrimu įtaką gydymo efektyvumui ir klinikiniam pritaikymui, rekomenduojama atlikti platesnių imčių tyrimus, kuriuose būtų aprašomi vaistų koncentracijos pokyčiai.

13. LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. Johnson R, Dłudla P, Mabhida S, Benjeddou M, Louw J, February F. Pharmacogenomics of amlodipine and hydrochlorothiazide therapy and the quest for improved control of hypertension: a mini review. *Heart Fail Rev.* Springer; 2019;24:343.
2. Shin H Bin, Jung EH, Kang P, Lim CW, Oh KY, Cho CK, et al. ABCB1 c.2677G>T/c.3435C>T diplotype increases the early-phase oral absorption of losartan. *Arch Pharm Res. Pharmaceutical Society of Korea*; 2020;43:1187–96.
3. Papathanasiou G, Zerva E, Zacharis I, Papandreou M, Papageorgiou E, Tzima C, et al. Association of High Blood Pressure with Body Mass Index, Smoking and Physical Activity in Healthy Young Adults. *Open Cardiovasc Med J. Bentham Science Publishers Ltd.*; 2015;9:5–17.
4. Shlyk S., Drobotya N., Khaisheva L., Arytyunyan L., Pirozhenko A. Effectiveness of personalized selection of antihypertensive therapy based on genetic polymorphism. *Eur Heart J. Oxford Academic*; 2020;41.
5. Oliveira-Paula GH, Pereira SC, Tanus-Santos JE, Lacchini R. Pharmacogenomics And Hypertension: Current Insights. *Pharmgenomics Pers Med. Pharmgenomics Pers Med*; 2019;12:341–59.
6. Magliocco G, Thomas A, Desmeules J, Daali Y. Phenotyping of Human CYP450 Enzymes by Endobiotics: Current Knowledge and Methodological Approaches. *Clin Pharmacokinet. Clin Pharmacokinet*; 2019;58:1373–91.
7. Manikandan P, Nagini S. Cytochrome P450 Structure, Function and Clinical Significance: A Review. *Curr Drug Targets. Curr Drug Targets*; 2018;19.
8. Jung EH, Cho CK, Kang P, Park HJ, Lee YJ, Bae JW, et al. Physiologically based pharmacokinetic modeling of candesartan related to CYP2C9 genetic polymorphism in adult and pediatric patients. *Arch Pharm Res. Pharmaceutical Society of Korea*; 2021;44:1109–19.
9. Huang HX, Wu H, Zhao Y, Zhou T, Ai X, Dong Y, et al. Effect of CYP2C9 genetic polymorphism and breviscapine on losartan pharmacokinetics in healthy subjects. *Taylor & Francis*; 2021;51:616–23.
10. Luzum JA, Sweet KM, Binkley PF, Schmidlen TJ, Jarvis JP, Christman MF, et al. CYP2D6 Genetic Variation and Beta-Blocker Maintenance Dose in Patients with Heart Failure. *Pharm Res NIH Public Access*; 2017;34:1615.
11. Poulussen FCP, Peters BJ, Hua KH, Houthuizen P, Grouls RJ, Deenen MJ. The effect of the CYP2D6 genotype on the maintenance dose of metoprolol in a chronic Dutch patient population. *Pharmacogenet Genomics. Lippincott Williams and Wilkins*; 2019;29:179–82.
12. Anstensrud AK, Molden E, Haug HJ, Qazi R, Muriq H, Fosshaug LE, et al. Impact of genotype-predicted CYP2D6 metabolism on clinical effects and tolerability of metoprolol in patients after

myocardial infarction – a prospective observational study. *Eur J Clin Pharmacol.* Springer; 2020;76:673–83.

13. Swadi AA, Mohammad BI, Hadi NR, Al-Aubaidy HA. Correlation of CYP2D6 allelic polymorphism to outcome of acute coronary syndrome in mid-Euphrates Iraqi patients on metoprolol therapy. *Gene.* Elsevier; 2019;703:112–9.

14. Jung E, Ryu S, Park Z, Lee JG, Yi JY, Seo DW, et al. Influence of CYP2D6 Polymorphism on the Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Characteristics of Carvedilol in Healthy Korean Volunteers. *J Korean Med Sci.* Korean Academy of Medical Sciences; 2018;33.

15. Li Z, Wang S, Ren J, Zhi T, Wang H, Zhu Y, et al. Influence of Genetic Polymorphisms on the Pharmacokinetics and Safety of Nifedipine Controlled-release Tablets in Healthy Volunteers. 2022

16. Wu J, Guan X, Dai Z, He R, Ding X, Yang L, et al. Molecular probes for human cytochrome P450 enzymes: Recent progress and future perspectives. *Coord Chem Rev.* Elsevier; 2021;427:213600.

17. Tornio A, Backman JT. Cytochrome P450 in Pharmacogenetics: An Update. *Adv Pharmacol.* Academic Press; 2018;83:3–32.

18. Eadon MT, Chapman AB. A Physiologic Approach to the Pharmacogenomics of Hypertension. *Adv Chronic Kidney Dis.* Elsevier; 2016;23:91–105.

19. CYP2D6 cytochrome P450 family 2 subfamily D member 6 [Homo sapiens (human)] - Gene - NCBI

20. CYP2D6 Overview: Allele and Phenotype Frequencies - Medical Genetics Summaries - NCBI Bookshelf

21. Berger B, Bachmann F, Duthaler U, Krähenbühl S, Haschke M. Cytochrome P450 enzymes involved in metoprolol metabolism and use of metoprolol as a CYP2D6 phenotyping probe drug. *Front Pharmacol.* Frontiers Media S.A.; 2018;9:774.

22. Cavallari LH, Momary KM. Pharmacogenetics in Cardiovascular Diseases. *Pharmacogenomics Challenges Oppor Ther Implement.* Academic Press; 2019;133–79.

23. Gao J, Chen G, He H, Liu C, Xiong X, Li J, et al. Therapeutic effects of breviscapine in cardiovascular diseases: A review. *Front Pharmacol.* Frontiers Media S.A.; 2017;8:289.

24. CYP3A4 cytochrome P450 family 3 subfamily A member 4 [Homo sapiens (human)] - Gene - NCBI

25. Li J, Chen Y, Tang Y, Li W, Tu Y. Homotropic Cooperativity of Midazolam Metabolism by Cytochrome P450 3A4: Insight from Computational Studies. *J Chem Inf Model.* J Chem Inf Model; 2021;61:2418–26.

26. Werk AN, Cascorbi I. Functional Gene Variants of CYP3A4. *Clin Pharmacol Ther.* John Wiley & Sons, Ltd; 2014;96:340–8.

27. Oliveira-Paula GH, Pereira SC, Tanus-Santos JE, Lacchini R. <p>Pharmacogenomics And

- Hypertension: Current Insights
- Pharmgenomics Pers Med. Dove Press; 2019;12:341–59.
28. Gilissen C, Hoischen A, Brunner HG, Veltman JA. Disease gene identification strategies for exome sequencing. *Eur J Hum Genet.* *Eur J Hum Genet*; 2012;20:490–7.
 29. Melville S, Byrd JB. Personalized Medicine and the Treatment of Hypertension. *Curr Hypertens Rep.* NIH Public Access; 2019;21:13.
 30. Meloche M, Khazaka M, Kassem I, Barhdadi A, Dubé MP, de Denus S. CYP2D6 polymorphism and its impact on the clinical response to metoprolol: A systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol.* Wiley-Blackwell; 2020;86:1015.
 31. Paulis L, Franke H, Simko F. Gene therapy for hypertension. Taylor & Francis; 2017;17:1345–61.