


**DRAGAN PRIMORAC** JEDAN OD PRVIH LIJEČNIKA U SVIJETU KOJI  
SUSTAVNO UVODI INTEGRIRANI KONCEPT PERSONALIZIRANE MEDICINE U  
KLINIČKU PRAKSU GOVORI ZA JUTARNJI O NOVIM TRENDOVIMA U MEDICINI

# SVAKA ČETVRTA SMRT U SVIJETU POVEZANA JE S NUSPOJAVAMA LIJEKOVA, A ŠADA TO KONACNO MOŽEMO PROMIJENITI

KNJIGA  
"FARMAKOGENETIKA"  
NA DAR U UTORAK  
14. PROSINCA UZ  
JUTARNJI LIST I  
SLOBODNU  
DALMACIJU

 IVANA KRNIĆ

 BORIS KOVAČEV/CROPIX



Čak tri i pol posto svih hospitaliziranih osoba u Hrvatskoj i svijetu direktno je povezano sa štetnim utjecajima lijekova. Američki podaci govore da svaka četvrta smrt ima direktnu poveznicu s nuspojavama lijekova i upravo tu na scenu treba stupiti personalizirana medicina i farmakogenomika koja bi otkrile nuspojave svela na minimum. Naime, svaki je organizam različit, pa tako i svaki lijek može različito djelovati na pojedince. Kako Hrvatska stoji po tom pitanju i je li personalizirana medicina naša sadašnjost ili tek budućnost, otkrili nam je prof. dr. Dragan Primorac, profesor na sveučilištima na tri kontinenta, predsjednik Upravnog vijeća Specijalne bolnice Sv. Katarina, član i predsjednik brojnih znanstvenih društava, koji je ujedno među dva posto najcitiranijih znanstvenika na svijetu. Tom se temom bavi u svojoj knjizi "Farmakogenetika: Iskustvo s 55 lijekova korištenih u kliničkoj praksi".

#### Što je zapravo personalizirana medicina?

Pojednostavljeno, "prava terapija za pravog pacijenta u pravo vrijeme" najjednostavnija je definicija personalizirane (precizne) medicine. Ona je zasnovana na razumijevanju procesa na molekularnoj razini, što uključuje sagledavanje uloge genoma u nastanku bolesti, ali i razumijevanju cijelog OMICS koncepta na razini kako stanice tako i organizma, točnije na analizi glasnike RNA, proteina, glikana, razumijevanju posttranslacijske modifikacije proteina, ulogu utjecaja okoliša na ljudsko zdravlje itd., a sve u svrhu pravovremene dijagnostike bolesti te optimalnog liječenja. Temeljem navedenog, stanična i genska terapija, regenerativna medicina te farmakogenomika postaju nedjeljivi terapijski pristupi u konceptu personalizirane medicine.

#### Koliko je Hrvatska daleko od široke primjene personaliziranih lijekova?

S obzirom na sve što je do sada napravljeno u Hrvatskoj po pitanju implementacije farmakogenomike u kliničku praksu, s obzirom na izvrsne stručnjake koje imamo ali i sve druge preduvjete, mislim da se Hrvatska u kratkom periodu može pozicionirati kao jedan od europskih lidera u ovom području. Specijalna bolnica Sv. Katarina, u suradnji s OneOmeom, spin-off tvrtkom američke Mayo Clinic, već niz godina nudi mogućnost farmakogenomskog testiranja što svakodnevno omogućuje liječnicima kreiranje personalizirane medikamentozne terapije. Isto tako, i zdravstvene institucije poput KBC-a Zagreb i KBC-a Sestre milosrdnice, no i neke druge institucije provode farmakogenetska testiranja.

Liječnici često nemaju pri ruci relevantne informacije koje bi **bile lako dostupne, informativne i primjenjive.** Istodobno ni pacijenti nisu u mogućnosti upoznati se s mogućim utjecajem genetskih varijanti na učinkovitost njihova liječenja

#### Podaci o štetnim učincima lijekova su zabrinjavajući?

Da, američki časopis JAMA još prije niz godina poslao je dramatičnu poruku. Naime, u SAD-u više od dva milijuna hospitaliziranih bolesnika na godišnjoj razini nakon uzimanja lijekova imaju ozbiljne neželjene učinke lijekova. Istodobno, njih 106.000 zbog štetnih učinaka lijekova i umre.

#### Kako je stanje s neželjenim nuspojavama lijekova u Hrvatskoj?

Prema HALMED-u, tijekom 2020. godine zaprimljene su 4022 prijave, koje su sadržavale ukupno 13.041 prijavienu nuspojavu. Od svih zaprimljenih prijava, njih 1758 (44% od svih pristiglih prijava) ispunjavalo je kriterije prema kojima se nuspojava smatra ozbiljnom. Međutim, sve kolege ističu da je stvarni broj nuspojava značajno veći, a iz niza dosadašnjih studija znamo da je približno 3,5% svih osoba primljenih na bolničko liječenje direktno povezano sa štetnim učincima lijekova te da 10-20% hospitaliziranih tijekom liječenja razvije nuspojave.

#### Uz te tragične posljedice, liječenje štetnih učinaka lijekova predstavlja velik problem za zdravstvene budžete država?

Neželjeni učinci lijekova predstavljaju četvrti glavni uzrok smrti i taj podatak govori sve sam za sebe, a, prema podacima, samo u SAD-u godišnji direktni troškovi zdravstvenog sustava povezani s neželjenim učincima lijekova veći su od 30 milijardi dolara. S druge strane, podaci pokazuju da se 3,5% pacijenata prima u bolnicu zbog neželjenih reakcija na lijekove, a većina je tih učinaka mogla biti spriječena. Ako pogledamo zadnje rezultate iz Francuske, oni ističu da godišnje više od 123.000 pacijenata dolaze na nadležnog liječniku obiteljske medicine zbog pojave neželjenih učinaka lijekova. Neke od njih moguće je predvidjeti i spriječiti prethodnim farmakogenomskim testiranjem pacijenata.

#### Što je pojednostavljeno farmakogenetika?

Farmakogenetika je novija grana farmakoloških znanosti koja, između ostalog, proučava vezu između genetičke predispozicije pojedinca i njegove sposobnosti metaboliziranja, transporta i distribucije određenog lijeka, kao i sposobnosti vezanja za određene molekulske mete - receptore itd. Ona pomaže razumijevanju zašto neke osobe nemaju željeni terapijski odgovor nakon primjene lijeka, zašto je za postizanje optimalnoga terapijskog odgovora kod nekih osoba potrebno primijeniti višu ili nižu dozu lijeka, a može ukazati i na one pacijente kod kojih će terapijski učinak izostati, odnosno na one u kojih se mogu pojaviti neželjeni učinci lijekova.

#### Koliko su liječnici i pacijenti zapravo informirani o moguć-

S obzirom na izvrsne stručnjake koje imamo, ali i sve druge preduvjete, mislim **da se Hrvatska** u kratkom periodu može pozicionirati kao **jedan od europskih lidera** u području primjene farmakogenetike u kliničkoj praksi

#### nostima farmakogenetike?

Razina informiranosti nije dovoljna. Liječnici često nemaju pri ruci relevantne informacije koje bi bile lako dostupne, informativne i lako primjenjive, a temeljene na recentnim znanstvenim spoznajama. Istodobno ni sami pacijenti nisu u mogućnosti informirati se i upoznati s mogućim utjecajem različitih genetskih varijanti na učinkovitost i sigurnost njihova liječenja.

#### Koliko su naši liječnici primarne zdravstvene zaštite educirani kod prepisivanja lijekova? Pogotovo kada uzmemo u obzir da oni izdaju recepte različitih specijalista koji zapravo i nemaju uvid u sva stanja koja ima pojedini pacijent?

Suradnja liječnika primarne i sekundarne zdravstvene zaštite ključna je za uspješno funkcioniranje zdravstvenog sustava. Liječnici primarne zdravstvene zaštite primarni su kontakt s kojim se obraćaju pacijenti, a, shvaćajući golemu ulogu koju imaju u zdravstvenom sustavu, želja nam je da naša knjiga bude dostupna svima njima.

#### Koliko je realno očekivati da naši građani mogu sebi priuštiti takva testiranja, pogotovo kad govorimo o starijoj populaciji koja uzima desetke različitih tableta (polipragmazijska) koje međusobno mogu dovesti do niza neželjenih događaja i nuspojave?

Istodobnu primjenu većeg broja lijekova nego što je potrebno ili opravdano zovemo polipragmazija i često je štetna kako zbog neželjenih učinaka lijekova tako i zbog nepredvidljivog međudjelovanja lijekova. Upravo kod tih pacijenata farmakogenomska testiranja su posebno značajna jer se kod njih lakše optimizira terapija, smanjuje mogućnost teških nuspojava, a u konačnici se smanjuje cijena ukupnog liječenja. Izvrsna je vijest da i HZZO putem uputnice pokriva određena farmakogenetska testiranja, ali i da su komerci-

jalne cijene u odnosu na prije nekoliko godina prepolovljene.

#### Koji je sljedeći korak vezan uz farmakogenomiku?

Činjenica je da nitko više ne dvoji da će koncept personalizirane (precizne) medicine značajno promijeniti način pružanja zdravstvene skrbi koji prakticiramo danas i da predstavlja novi iskorak u kreiranju individualiziranog pristupa u liječenju kako bi ono bilo što učinkovitije i sigurnije, uz postizanje željenih terapijskih ciljeva te izbjegavanje neželjenih učinaka lijekova. Međutim, sada nam slijedi najteži dio, integracija farmakogenomike u rutinsku kliničku praksu.

#### Kad se govori o konkretnim primjerima, vrlo često se spominje važna uloga farmakogenomike s ciljem izbjegavanja štetnih učinaka lijekova koji snižavaju koncentraciju lipida, točnije radi se o statinima...

Statini su lijekovi koji se koriste s ciljem snižavanja povišenih vrijednosti kolesterola i posljedično nastanka kardiovaskularnih bolesti. Pojednostavljeno, njihov učinak je direktno vezan uz kočenje sinteze enzima važnog za sintezu kolesterola, što posljedično dovodi do povećane sinteze receptora za lipoproteine niske gustoće (LDL) i povećanog prihvata LDL u stanicama jetre te snižavanja razina lipoproteina niske gustoće (LDL) i triglicerida u krvi. Međutim, neki statini, poput simvastatina, mogu dovesti do poremećaja vezivnog i mišićno-koštanog sustava što može uključiti boli u mišićima, mišićno oštećenje ili razgradnju mišićnog tkiva povezanu s akutnim oštećenjem bubrega. U slučaju primjene visokih doza statina razvoj statinske mioopatije je šest puta učestaliji nego što je tijekom primjene nižih doza. Razlog tih promjena povezan je s mutacijama na SLC01B1 genu koji kodira protein potreban za unos statina u stanice jetre. Smanjena aktivnost tog proteina povezana je sa spomenutim poremećajima mišićnog sustava, a to se može predvidjeti farmakogenomskom analizom.

#### U SAD-u antidepresivi postaju predmetom sustavnog interesa farmakogenomike?

Nažalost, depresija ima veliku ulogu u životu modernog čovjeka. Procjenjuje se da do 50% od 800.000 samoubojstava godišnje u svijetu počine osobe oboljele od depresije. Chesney još 2014. godine ističe da u odnosu na opću populaciju oboljeli od depresije imaju 10 puta veći rizik smrti zbog suicida. S druge strane, američki National Institute for Health upra-

vo je objavio podatke da su samoubojstva deseti uzrok smrtnosti u SAD-u. Najnovije spoznaje ističu da je jedan od preduvjeta za učinkovito liječenje depresija farmakogenomsko testiranje. Posljednji rezultati ukazali su na činjenicu da oboljeli od depresije koji se liječe sukladno farmakogenomskim principima imaju 2,5 puta veću šansu za postizanje remisije od onih koji se liječe bez prethodnog testiranja. Osim toga, pokazalo se da se više od 40% varijacija u odgovoru na antidepresivnu terapiju može pripisati genskim varijacijama koje postoje u genomu pacijenata.

#### Dosadašnji način rada s lijekovima za sprečavanje zgrušavanja krvi je zasnovan na načelu pokušaja-pogreške.

Primjer lijeka koji koristimo u tu svrhu je klopogrel, a primjenjuje se u svrhu sekundarnih prevencija aterosklerotskih događaja. Iznimno je značajno što kod klopogrela postoji varijabilni odgovor na lijek i pojava rezistencija, što je povezano s povećanim rizikom tromboze. Drugim riječima, pacijent uzima lijek uvjeren da će mu pomoći, no, zbog postojanja određenih mutacija prvenstveno unutar CYP2C19 gena, predlije se ne pretvara u aktivni oblik, čime je lijek smanjene učinkovitosti ili neučinkovit.

#### U bolnici Sv. Katarina u suradnji s OneOmeom, spin-off tvrtkom klinike Mayo, među prvima u Europi integrirali ste farmakogenomiku u svakodnevnu kliničku praksu?

Naša suradnja je sjajna, a tijekom godina smo razvili model kako kompleksan sustav farmakogenomike integrirati u kliničku praksu. On istodobno analizira 27 gena i više od 100 polimorfizama ključnih za razumijevanje učinaka oko 300 različitih lijekova. Navedeni sustav koji se temelji na načelima strojnog učenja (engl. machine-learning) ima vrlo jednostavan koncept interpretacije rezultata i on je danas dio svakodnevnih kliničkih prakse. Međutim, konačan nam je cilj da umjetna inteligencija u farmakogenomiku postane naš ključni alat.

#### Vaša knjiga, sada već drugo izdanje, nastala je s ciljem da se kliničarima na jednom mjestu pruže sve relevantne informacije o pojedinim lijekovima?

Zbog kontinuiranih otkrića u farmakogenomiki, novih lijekova i kliničkih smjernica odlučili smo objaviti ovu knjigu kako bismo sve relevantne podatke vezane za implementaciju farmakogenomike u kliničku praksu učinili dostupnim kliničarima i drugim stručnicima u svrhu optimizacije liječenja. Knjigu uređujemo prof. dr. Wolfgang Hoppner i ja, a u pisanju knjige sudjelovalo je sedamnaest autora, među kojima su liječnici, magistri farmacije, medicinski biokemičari, molekularni biolozi i drugi. "Farmakogenomika u kliničkoj praksi: Iskustvo s 55 lijekova korištenih u kliničkoj praksi" objedinjuje najnovije informacije vezane uz neke od najčešće propisivanih lijekova u svojim indikacijama, prema preporukama međunarodnog Konzorcija za provedbu kliničke farmakogenetike (engl. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC)). Inače, knjiga je pisana na tri jezika, namijenjena je tržištu EU i SAD-a. Zahvalan sam svim našim partnerima koji su omogućili izdanje i distribuciju naše knjige. ✓