

INFLUENȚA POLIMORFISMULUI GENETIC ASUPRA FARMACOCINETICII LOSARTANULUI

Cristina Petrov

Conducător științific: Nicolae Bacinschi

Catedra de farmacologie și farmacologie clinică, IP USMF „Nicolae Testemițanu”

Introducere. Studiile genetice au constatat că eșecul tratamentului hipertensiunii arteriale ar putea fi determinat de variabilitatea genetică interindividuală. Polimorfismele genetice pot influența răspunsurile la tratamentul antihipertensiv, inclusiv, la blocanții receptorilor angiotensinici. **Scopul studiului** a constat în elucidarea influenței polimorfismului izoenzimei citocromului P-450 CYP2C9 asupra farmacocineticii losartanului. **Material și metode.** S-au selectat și analizat lucrările științifice din baza de date PubMed din ultimii 10 ani, ce reflectau rolul polimorfismului izoenzimei CYP2C9 în metabolizarea losartanului. **Rezultate.** S-a stabilit, că losartanul, un blocant al receptorilor angiotensinici sub formă de promedicament, pentru realizarea efectului antihipertensiv necesită a fi transformat în metabolit activ sub acțiunea izoenzimei CYP2C9. S-a demonstrat polimorfismul genetic al CYP2C9 prin alelele CYP2C9*2 și CYP2C9*3 cu activitate redusă (90%) ce determină o metabolizare insuficientă și un nivel redus al metabolitului activ E-3174. S-a dovedit că metabolitul activ are o afinitate mai mare pentru receptorii angiotensinici tip1 și un timp de înjumătățire mai mare. S-a arătat că și purtătorii alelelor CYP2C9*5 și CYP2C9*6 au determinat o biotransformare mai lentă a losartanului. **Concluzii.** Polimorfismul genetic al izoenzimelor CYP2C9*2 și CYP2C9*3 a determinat o metabolizare mai redusă a losartanului cu diminuarea concentrației metabolitului activ și, respectiv, al efectului antihipertensiv. Tratamentul antihipertensiv cu losartan, bazat pe genotip, poate optimiza controlul tensiunii arteriale și apariția reacțiilor adverse. **Cuvinte-cheie:** losartan, izoenzima CYP2C9, polimorfismul genetic, farmacocinetica.

INFLUENCE OF GENETIC POLYMORPHISM ON LOSARTAN PHARMACOKINETICS

Cristina Petrov

Scientific adviser: Nicolae Bacinschi

Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Nicolae Testemițanu University

Background. Genetic studies have found that hypertension treatment failure could be determined by interindividual genetic variability. Genetic polymorphisms may influence responses to antihypertensive treatment, including angiotensin receptor blockers. **Objective of the study** was to elucidate the influence of the cytochrome P-450 CYP2C9 isozyme polymorphism on the pharmacokinetics of losartan. **Material and methods.** The scientific works from the PubMed database from the last 10 years were selected and analyzed, reflecting the role of CYP2C9 isozyme polymorphism in the metabolism of losartan. **Results.** It has been established that losartan, an angiotensin receptor blocker in the form of a prodrug, needs to be transformed into an active metabolite under the action of the CYP2C9 isoenzyme in order to achieve the antihypertensive effect. Genetic polymorphism of CYP2C9 has been demonstrated through CYP2C9*2 and CYP2C9*3 alleles with reduced activity (90%) which causes insufficient metabolism and a reduced level of the active metabolite E-3174. It has been shown that the active metabolite has a higher affinity for type 1 angiotensin receptors and a longer half-life. It was shown that carriers of the CYP2C9*5 and CYP2C9*6 alleles also determined a slower biotransformation of losartan. **Conclusion.** The genetic polymorphism of CYP2C9*2 and CYP2C9*3 isozymes determined a lower metabolism of losartan with a decrease in the concentration of the active metabolite and, accordingly, the antihypertensive effect. Genotype-based antihypertensive treatment with losartan may optimize blood pressure control and prevent adverse reactions. **Keywords:** losartan, CYP2C9 isoenzyme, genetic polymorphism, pharmacokinetics.