

POLIMORFISMELE GENETICE ALE METABOLISMULUI BISOPROLOLULUI

Georgel Bacinschi

Conducător științific: Corina Scutari

Catedra de farmacologie și farmacie clinică, USMF „Nicolae Testemițanu”,
Chișinău, Republica Moldova

Introducere. Polimorfismul genetic al citocromului P-450 s-a raportat a fi implicat în metabolismul, beta-adrenoblocantelor. Bisoprololul posedă proprietăți lipofile moderate și se metabolizează prin intermediul CYP3A4/5 și CYP2D6, iar polimorfismul genetic al acestora poate influența răspunsul terapeutic. **Scop.** Scopul studiului a constat în investigarea influenței genotipurilor CYP3A5 și CYP2D6 asupra farmacocineticii bisoprololului pentru individualizarea tratamentului maladiilor cardiovasculare. **Material și metode.** S-a realizat o sinteză narativă a articolelor publicate în perioada 2018–2025 în baza de date PubMed, privind rolul polimorfismului genetic al enzimelor citocromului P-450 în metabolismul bisoprololului. Au fost selectate date care reflectă influența acestor polimorfisme asupra efectelor hemodinamice ale bisoprololului. **Rezultate.** S-a constatat că metabolizarea prin CYP2D6 este stereoselectivă pentru R-enantiomer, în timp ce metabolizarea prin CYP3A4/3A5 nu este stereoselectivă. Concentrația de bisoprolol a corelat cu greutatea corporală, dar nu cu genotipul CYP3A5. La purtătorii homozigoți CC ai CYP 2D6*2A s-a constatat un nivel plasmatic mai mic al bisoprololului comparativ cu purtătorii heterozigoți GC și homozigoți GG. Concomitent concentrația plasmatică a bisoprololului a fost mai mare la purtătorii heterozigoți GC comparativ cu homozigoți GG. Aceste polimorfisme au determinat micșorarea tensiunii arteriale fără modificări ale frecvenței cardiace. **Concluzii.** Eficacitatea și inofensivitatea a corelat cu concentrația plasmatică a bisoprololului, asociată cu genotipul CYP2D6*2A. Bisoprololul, datorită polimorfismelor genetice minime, poate fi o alternativă în tratamentul maladiilor cardiovasculare la alte beta-adrenoblocante (metoprolol, carvedilol). **Cuvinte-cheie:** polimorfismul genetic, bisoprolol, CYP3A4/5, CYP2A6, metabolism.

THE ROLE OF GENETIC POLYMORPHISMS IN BISOPROLOL METABOLISM

Georgel Bacinschi

Scientific adviser: Corina Scutari

Department of Pharmacology and Clinical Pharmacy, *Nicolae Testemițanu*
University, Chișinău, Republic of Moldova

Introduction. Genetic polymorphisms of cytochrome P450 enzymes have been reported to influence the metabolism of beta-adrenoblockers. Bisoprolol possesses moderate lipophilic properties and is primarily metabolized via CYP3A4/5 and CYP2D6. The genetic variability of these enzymes may affect the therapeutic response. **Objective.** The aim of this study was to investigate the impact of CYP3A5 and CYP2D6 genotypes on the pharmacokinetics of bisoprolol, with the goal of individualizing treatment for cardiovascular diseases. **Material and methods.** A narrative synthesis of articles published between 2018 and 2025 in the PubMed database was conducted, focusing on the role of cytochrome P450 enzyme polymorphisms in the metabolism of bisoprolol. Studies that reported the influence of specific genetic variants on the hemodynamic effects and plasma levels of bisoprolol were selected. **Results.** Metabolism via CYP2D6 was found to be stereoselective for the R-enantiomer of bisoprolol, whereas metabolism via CYP3A4/3A5 was non-stereoselective. Plasma concentrations of bisoprolol correlated with body weight but not with the CYP3A5 genotype. Individuals homozygous for the CYP2D6*2A CC genotype had lower bisoprolol levels compared to GC heterozygotes and GG homozygotes. Moreover, GC heterozygotes had higher concentrations than GG carriers. These genetic polymorphisms were associated with reduced blood pressure values, without significant impact on resting heart rate, suggesting a genotype-dependent pharmacokinetic and hemodynamic response. **Conclusion.** The efficacy and safety of bisoprolol correlated with plasma levels linked to the CYP2D6*2A genotype. Due to its low susceptibility to genetic polymorphisms, bisoprolol may be a suitable alternative to other beta-blockers, such as metoprolol or carvedilol, in treating cardiovascular diseases. **Keywords:** genetic polymorphism, bisoprolol, CYP3A4/5, CYP2D6, metabolism.