

PERSONALISASI TERAPI KARDIOVASKULAR: INTEGRASI FARMAKOGENOMIK DALAM PENGOBATAN PENYAKIT JANTUNG KORONER

Pande Made Ayu Aprianti¹, I Made Rian Putra Gunawan²

¹Prodi D3 Farmasi, Fakultas Kesehatan, Institut Teknologi dan Kesehatan Bintang Persada

²Prodi S1 Farmasi Klinis dan Komunitas, Fakultas Kesehatan, Institut Teknologi dan Kesehatan Bintang Persada

E-mail: ayupande19@gmail.com

ABSTRACT

Coronary artery disease (CAD) is a leading cause of global mortality, including in Indonesia. Although cardiovascular therapies have advanced, individual treatment responses remain variable. This variability is largely influenced by genetic factors, particularly gene polymorphisms affecting drug metabolism and response. This article aims to systematically review the scientific evidence on the impact of genetic polymorphisms on cardiovascular drug responses and evaluate the potential of pharmacogenomics integration in personalized treatment for CAD. Methods: A systematic literature search was conducted through PubMed, ScienceDirect and Google Scholar for articles published between 2015 and 2024. Out of 32 articles identified and 7 were selected for in-depth analysis. Results: Genetic polymorphisms such as CYP2C19, SLCO1B1, VKORC1, and ABCB1 have been shown to influence the efficacy and safety of cardiovascular drugs like clopidogrel, statins, and warfarin. Furthermore, polygenic risk scores (PRS) are increasingly utilized to predict CAD risk. However, the clinical implementation of pharmacogenomics remains limited, especially in developing countries. Conclusion: Pharmacogenomic integration has the potential to enhance the effectiveness of CAD therapy through personalized medicine approaches. Further research in local populations and health policy support are needed to optimize its clinical application.

Keywords: *Pharmacogenomics, genetic polymorphism, coronary artery disease*

ABSTRAK

Penyakit jantung koroner (PJK) merupakan penyebab utama kematian global, termasuk di Indonesia. Terapi kardiovaskular saat ini telah mengalami kemajuan signifikan, namun efektivitasnya masih bervariasi antar individu. Variasi ini sebagian besar dipengaruhi oleh faktor genetik, khususnya polimorfisme gen yang berperan dalam metabolisme dan respons terhadap obat. Artikel ini bertujuan untuk meninjau secara sistematis bukti ilmiah terkait pengaruh polimorfisme genetik terhadap respons terapi kardiovaskular, serta mengevaluasi potensi integrasi farmakogenomik dalam personalisasi pengobatan PJK. Metode yang digunakan adalah penelusuran literatur dilakukan melalui database PubMed, ScienceDirect dan Google Scholar untuk artikel yang diterbitkan antara tahun 2015 hingga 2024. Sebanyak 32 artikel yang ditemukan dan 7 di antaranya dianalisis secara mendalam. Hasil penelitian menunjukkan Polimorfisme genetik seperti CYP2C19, SLCO1B1, VKORC1, dan ABCB1 terbukti mempengaruhi efektivitas dan keamanan obat kardiovaskular seperti clopidogrel, statin, dan warfarin. Selain itu, skor risiko poligenik (PRS) mulai digunakan sebagai alat prediksi risiko PJK. Implementasi klinis

farmakogenomik masih terbatas, terutama di negara berkembang seperti Indonesia. Kesimpulan, Integrasi farmakogenomik berpotensi meningkatkan efektivitas terapi PJK melalui pendekatan personalisasi. Diperlukan lebih banyak studi berbasis populasi lokal serta dukungan kebijakan kesehatan untuk mengoptimalkan penerapannya di praktik klinis.

Kata kunci: Farmakogenomik, polimorfisme genetik, penyakit jantung koroner

PENDAHULUAN

Penyakit jantung koroner (PJK) merupakan salah satu penyakit tidak menular (PTM) yang bertanggung jawab terhadap 28,3% total kematian di Indonesia tahun 2019 (1)(2). Angka prevalensi dan mortalitas global akibat PJK diperkirakan akan terus mengalami peningkatan (2). Hal ini menyebabkan peningkatan dalam strategi pencegahan dan terapi PJK, termasuk perkembangan teknologi di bidang kardiovaskular yang sangat pesat sehingga obat-obatan dan teknologi baru terus hadir sebagai pilihan tata laksana pasien (4). Meskipun kemajuan ini memberikan berbagai pilihan pengobatan yang lebih luas dan canggih, efektivitas terapi tersebut tidak selalu seragam pada setiap individu (5).

Perbedaan respons terhadap terapi kardiovaskular pada setiap individu dapat disebabkan oleh kombinasi faktor klinis dan biologis, termasuk usia, indeks massa tubuh, kepatuhan terhadap terapi, serta faktor genetik seperti polimorfisme gen yang terlibat dalam farmakokinetik dan farmakodinamik obat (6)(7). Polimorfisme gen merupakan variasi genetik yang umum ditemukan dalam populasi dan dapat memengaruhi regulasi, ekspresi, atau fungsi protein, termasuk enzim yang terlibat dalam metabolisme obat, seperti CYP450. Polimorfisme ini berperan penting dalam menentukan seberapa cepat atau lambat suatu individu merespons terapi, serta potensi efek samping yang muncul (6)(7).

Beberapa studi telah menunjukkan bahwa variasi genetik dapat memengaruhi efektivitas dan keamanan obat-obatan kardiovaskular. Salah satu bentuk variasi tersebut adalah polimorfisme genetik, yaitu perbedaan urutan DNA yang umum dijumpai dalam populasi dan dapat berdampak pada fungsi protein atau enzim yang berperan dalam farmakokinetik dan farmakodinamik obat. Polimorfisme gen dalam enzim metabolisme, transporter, maupun reseptor obat terbukti berkontribusi terhadap perbedaan kadar obat dalam tubuh dan efek terapeutiknya. Dengan demikian, respons terhadap terapi tidak hanya bergantung pada kondisi klinis pasien, tetapi juga ditentukan oleh profil genetik yang dimiliki (8).

Pendekatan farmakogenomik mulai berkembang sebagai strategi untuk mewujudkan terapi presisi, yaitu pemberian obat yang disesuaikan dengan karakteristik genetik individu.

Farmakogenomik memungkinkan identifikasi pasien yang mungkin mengalami kegagalan terapi atau efek samping serius sebelum pengobatan dimulai, sehingga keputusan terapi dapat diambil secara lebih rasional dan berbasis data biologis. Penerapan informasi genetik untuk memilih jenis obat, menyesuaikan dosis, atau menghindari terapi tertentu memberikan peluang besar untuk meningkatkan hasil klinis dan efisiensi pengobatan (9).

Selain itu, pendekatan berbasis risiko poligenik (*polygenic risk score/PRS*) kini mulai diadopsi dalam prediksi risiko penyakit multifaktorial seperti PJK. PRS menggabungkan kontribusi dari banyak varian genetik kecil untuk menghitung risiko kumulatif seseorang terhadap penyakit tertentu. Dalam studi-studi terbaru, pasien dengan PRS tinggi diketahui memiliki risiko PJK yang setara bahkan lebih tinggi dibanding individu dengan riwayat keluarga positif. Ini membuka peluang untuk melakukan intervensi lebih dini pada individu yang secara klinis tampak sehat namun memiliki predisposisi genetik tinggi terhadap penyakit jantung (10)(11).

Meskipun potensi farmakogenomik dan PRS cukup menjanjikan, penerapannya dalam praktik klinis masih terbatas. Hambatan utama meliputi keterbatasan data genetik dari populasi non-Eropa, termasuk Asia Tenggara, kurangnya infrastruktur laboratorium untuk pengujian genetik, biaya yang relatif tinggi, serta rendahnya tingkat pemahaman dan pelatihan tenaga kesehatan dalam interpretasi data genetik. Selain itu, belum tersedianya pedoman nasional yang komprehensif dan bukti *cost-effectiveness* yang kuat turut menjadi tantangan dalam implementasi strategi ini secara luas (12).

Oleh karena itu, artikel ini disusun sebagai tinjauan literatur yang bertujuan untuk merangkum dan menganalisis bukti ilmiah terkini mengenai integrasi farmakogenomik dalam terapi penyakit jantung koroner. Fokus utama mencakup identifikasi polimorfisme genetik yang relevan, implikasi klinis terhadap pemilihan terapi, serta potensi aplikasi pendekatan ini dalam konteks populasi Indonesia. Hasil tinjauan ini diharapkan dapat menjadi dasar bagi pengembangan kebijakan dan praktik klinik yang lebih tepat sasaran dalam penanganan PJK di masa depan.

METODE PENELITIAN

Penulisan artikel ini merupakan studi tinjauan pustaka (*literature review*) yang dilakukan secara naratif dengan pendekatan sistematis. Proses pencarian literatur dilakukan menggunakan database daring utama yaitu *PubMed*, *ScienceDirect*, dan *Google Scholar*, dengan rentang waktu publikasi antara Januari 2015 hingga Juni 2025. Kata kunci yang digunakan dalam pencarian meliputi: "pharmacogenomics" OR "genetic polymorphism" OR "personalized therapy" AND

"coronary artery disease" OR "cardiovascular drugs" AND "CYP2C19" OR "SLCO1B1" OR "VKORC1" OR "ABCB1" AND "treatment response" OR "drug efficacy". Kombinasi *Boolean* operator seperti "AND" dan "OR" digunakan untuk memperluas hasil pencarian.

Kriteria inklusi meliputi artikel berbahasa Inggris atau Indonesia, artikel asli (*original research*), *systematic reviews*, dan meta-analisis yang membahas hubungan antara varian genetik dengan respons obat kardiovaskular pada pasien penyakit jantung koroner. Artikel yang hanya membahas aspek molekuler tanpa relevansi klinis, publikasi sebelum 2020, dan artikel dalam bentuk opini atau editorial dikecualikan. Proses seleksi artikel dilakukan dalam tiga tahap: identifikasi judul, penyaringan abstrak, dan telaah penuh teks. Setiap artikel yang terpilih kemudian dianalisis secara kritis untuk disintesis dalam pembahasan.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Tinjauan ini berhasil mengidentifikasi 32 artikel memenuhi kriteria inklusi dan dievaluasi lebih lanjut. Tujuh artikel utama dipilih untuk dianalisis secara mendalam berdasarkan kualitas metodologi, relevansi terhadap personalisasi terapi PJK, serta fokus pada biomarker genetik utama yang berpengaruh terhadap respons terapi. Gen-gen yang paling sering dilaporkan dalam literatur antara lain *CYP2C19*, *SLCO1B1*, *VKORC1*, dan *ABCB1*, yang masing-masing berkaitan erat dengan respons terhadap clopidogrel, statin, warfarin, dan aspirin.

Clopidogrel merupakan obat antiplatelet golongan thienopyridine yang berfungsi menghambat agregasi trombosit melalui mekanisme blokade ireversibel terhadap reseptor P2Y₁₂ ADP pada permukaan trombosit. Obat ini diberikan dalam bentuk *prodrug*, yang memerlukan bioaktivasi secara hepatic melalui dua tahap oksidasi oleh enzim sitokrom P450, khususnya isoenzim *CYP2C19*, untuk menghasilkan metabolit aktif yang bertanggung jawab atas efek antiplatelet (2). Efektivitas clopidogrel sangat dipengaruhi oleh variasi genetik pada gen *CYP2C19*. Polimorfisme *CYP2C19*, khususnya alel *2 dan *3, merupakan dua alel *loss-of-function* (LoF) yang paling umum ditemukan. Alel 2 menyebabkan kelainan *splicing*, sedangkan alel 3 mengakibatkan kodon berhenti prematur. Kedua varian ini mengganggu pembentukan enzim fungsional, sehingga menyebabkan berkurangnya aktivasi clopidogrel. Penelitian oleh Mega *et al.* (2010) dan CPIC (2022) menunjukkan Individu pembawa satu atau dua salinan alel ini diklasifikasikan sebagai *intermediate metabolizer* (IM) atau *poor metabolizer* (PM). Pedoman klinis yang diterbitkan oleh *Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium* (CPIC) tahun 2022 merekomendasikan kelompok ini, menggunakan terapi antiplatelet alternatif seperti

prasugrel atau ticagrelor yang tidak bergantung pada aktivasi oleh *CYP2C19*, sehingga memberikan efek penghambatan agregasi trombosit yang lebih andal dan konsisten (9)(13).

Statin merupakan terapi utama untuk menurunkan kadar kolesterol LDL dan mencegah kejadian kardiovaskular aterosklerotik. Obat ini bekerja dengan menghambat enzim *HMG-CoA reductase*, yang mengatur langkah awal sintesis kolesterol di hati (2). Setelah absorpsi gastrointestinal, sebagian besar statin, seperti simvastatin dan atorvastatin, memerlukan transportasi aktif menuju hepatosit untuk mencapai target farmakologisnya. Transportasi ini dimediasi oleh protein pengangkut OATP1B1 (*organic anion-transporting polypeptide 1B1*), yang dikodekan oleh gen *SLCO1B1*. Polimorfisme pada gen varian *SLCO1B1* *5 menyebabkan penurunan fungsi transporter OATP1B1. Hal ini menyebabkan berkurangnya ambilan hepatic simvastatin dan atorvastatin dan menyebabkan peningkatan kadar plasma statin. Paparan jaringan perifer terhadap statin meningkat, termasuk jaringan otot, yang berkontribusi pada risiko miopati, suatu efek samping yang dapat berkembang dari nyeri otot ringan hingga rabdomiolisis berat. Penelitian oleh Link *et al.* (2008) dan diperkuat oleh Türkmen *et al.* (2022) menunjukkan bahwa pasien dengan genotipe *SLCO1B1* risiko tinggi, terutama wanita, cenderung mengalami efek samping nyeri otot dan menghentikan terapi lebih awal. Pedoman CPIC dan *Dutch Pharmacogenetics Working Group* (DPWG) telah menyarankan pengujian genetik sebelum pemberian simvastatin dosis tinggi (≥ 40 mg) dan mengganti ke statin alternatif yang tidak bergantung pada OATP1B1 seperti rosuvastatin atau pravastatin yang memiliki profil transportasi dan metabolisme berbeda (9)(14)(15)(16).

Warfarin adalah antikoagulan oral yang secara luas digunakan untuk pencegahan dan pengobatan tromboemboli vena, fibrilasi atrium, serta komplikasi trombotik lainnya. Mekanisme kerja warfarin melibatkan penghambatan enzim *vitamin K epoxide reductase complex subunit 1* (VKORC1), yaitu enzim kunci metabolisme vitamin K, yang diperlukan untuk aktivasi faktor-faktor koagulasi II, VII, IX, dan X. Oleh karena itu, variasi genetik pada gen *VKORC1* memiliki dampak langsung terhadap sensitivitas pasien terhadap warfarin. Polimorfisme promoter Gen *VKORC1* Alel *-1639A* dikaitkan dengan respons antikoagulan yang lebih tinggi sehingga memerlukan dosis lebih rendah. Hal ini penting dalam fase inisiasi terapi untuk mencegah perdarahan akibat overdosis. Penelitian oleh Wadelius *et al.* (2005) menunjukkan bahwa kombinasi genotipe *VKORC1* dan *CYP2C9* dapat memprediksi kebutuhan dosis warfarin secara lebih akurat. Pedoman dari CPIC dan DPWG merekomendasikan penggunaan informasi genetik *VKORC1* dan *CYP2C9* untuk membantu penyesuaian dosis warfarin secara individual (9)(17).

Transporter P-glikoprotein (P-gp), juga dikenal sebagai *multidrug resistance protein 1* (MDR1), merupakan salah satu anggota penting dari *famili transporter ATP-binding cassette* (ABC). P-gp berfungsi sebagai pompa efluks di berbagai jaringan, termasuk usus, hati, ginjal, dan sawar darah otak, yang berperan dalam membatasi absorpsi oral dan mempercepat ekskresi berbagai substrat obat-obatan. Pada farmakoterapi kardiovaskular, P-gp diketahui terlibat dalam transportasi aspirin, clopidogrel, statin, digoksin, dan beberapa antikoagulan oral. Variasi genetik pada *ABCB1* telah dikaitkan dengan perbedaan dalam ekspresi dan fungsi P-gp, yang pada gilirannya memengaruhi farmakokinetik dan efektivitas obat, termasuk terapi antiplatelet. Beberapa meta-analisis telah berusaha mengklarifikasi dampak polimorfisme *ABCB1* C3435T terhadap efektivitas clopidogrel. Penelitian oleh Liu *et al.* (2014) dalam meta-analisis terhadap lebih dari 10.000 pasien melaporkan bahwa varian *TT* dikaitkan dengan peningkatan respons antiplatelet clopidogrel dan risiko perdarahan yang lebih tinggi, sedangkan alel *C* lebih dominan pada pasien dengan resistensi terhadap terapi. Penelitian meta-analisis lain oleh Wang *et al.* (2016) menyimpulkan bahwa hubungan antara C3435T dan hasil klinis utama (seperti MACE atau trombosis stent) tidak konsisten secara statistik, sehingga belum dapat dijadikan dasar untuk pengujian genetik rutin. Oleh karena itu, penelitian tambahan yang berskala besar dan terstandarisasi masih sangat diperlukan untuk menentukan apakah variasi ini dapat dijadikan biomarker farmakogenomik yang valid dalam terapi antiplatelet kardiovaskular (18)(19).

Selama beberapa dekade terakhir, pendekatan prediktif terhadap risiko penyakit jantung koroner (PJK) berfokus terutama pada faktor risiko klinis klasik seperti hipertensi, hiperkolesterolemia, diabetes, gaya hidup sedentari, serta riwayat keluarga. Pada konteks farmakogenetik, penelitian awal umumnya menitikberatkan pada polimorfisme gen tunggal (*single nucleotide polymorphisms/SNPs*) seperti *CYP2C19*, *VKORC1*, atau *SLCO1B1* untuk memandu terapi. Strategi berbasis satu gen seringkali memiliki daya prediktif yang terbatas, karena PJK merupakan penyakit kompleks yang dipengaruhi oleh ribuan varian genetik kecil dengan kontribusi kumulatif. Sebagai jawaban terhadap keterbatasan ini, konsep *Polygenic Risk Score* (PRS) mulai berkembang dan diadopsi dalam prediksi penyakit multifaktorial, termasuk PJK. PRS menghitung risiko genetik individu dengan menjumlahkan efek dari ratusan hingga jutaan SNP yang masing-masing memberikan kontribusi kecil terhadap risiko penyakit. Setiap SNP diberi bobot berdasarkan *effect size* dari studi asosiasi genom (*genome-wide association studies/GWAS*), sehingga menghasilkan skor risiko kumulatif yang menggambarkan predisposisi genetik terhadap suatu kondisi. Penelitian oleh Khera *et al.* (2019) dan Inouye *et al.* (2018) membuktikan bahwa

pasien dengan PRS tinggi memiliki risiko PJK yang setara dengan pasien yang memiliki riwayat keluarga positif. Penerapan PRS dinilai mampu memandu intervensi dini bahkan sebelum gejala klinis muncul (10)(11).

Meskipun potensi klinis farmakogenomik dalam terapi PJK cukup kuat, adopsi praktik ini masih menghadapi beberapa kendala. Kesenjangan data pada populasi non-Eropa, termasuk Asia Tenggara dan Indonesia, menjadi hambatan besar dalam generalisasi hasil penelitian. Selain itu, keterbatasan akses laboratorium, biaya pengujian genetik, serta kurangnya pelatihan tenaga kesehatan dalam interpretasi hasil farmakogenetik memperlambat implementasi di fasilitas layanan kesehatan primer.

Tabel 1. Ringkasan 7 Artikel Utama yang Dianalisis dalam Tinjauan Farmakogenomik pada Terapi PJK

No	Peneliti (Tahun)	Gen yang Dikaji	Obat yang Dikaji	Populasi Studi	Temuan Utama
1	Mega <i>et al.</i> (2010)	<i>CYP2C19</i>	Clopidogrel	Pasien pasca-PCI	Poor metabolizer <i>CYP2C19</i> memiliki risiko 3,5x lebih tinggi mengalami MACE.
2	CPIC (2022)	<i>CYP2C19</i>	Clopidogrel, prasugrel	Multi-populasi	Rekomendasi klinis perubahan terapi antiplatelet berdasarkan genotipe.
3	Link <i>et al.</i> (2008)	<i>SLCO1B1</i>	Simvastatin	Populasi Eropa	Varian <i>SLCO1B1</i> meningkatkan risiko miopati statin.
4	Türkmen <i>et al.</i> (2022)	<i>SLCO1B1</i>	Simvastatin, atorvastatin	UK Biobank (n=69.185)	Wanita homozgot varian <i>SLCO1B1</i> lebih berisiko menghentikan terapi.
5	Wadelius <i>et al.</i> (2005)	<i>VKORC1</i> , <i>CYP2C9</i>	Warfarin	Pasien Swedia	Kombinasi genotipe memengaruhi dosis awal dan risiko perdarahan.
6	Khera <i>et al.</i> (2019)	PRS (<i>Polygenic Risk Score</i>)	–	Multi-etnis (USA & UK)	PRS tinggi prediksi risiko PJK setara dengan riwayat keluarga positif.
7	Inouye <i>et al.</i> (2018)	PRS (<i>Polygenic Risk Score</i>)	–	UK Biobank	PRS efektif dalam prediksi PJK sebelum gejala klinis muncul.

Tabel 2. Ringkasan hubungan polimorfisme genetik dengan respons obat kardiovaskular

Peneliti dan Tahun	Gen	Obat Terkait	Efek Polimorfisme	Implikasi Klinis
Mega <i>et al.</i> , 2010; CPIC, 2022	<i>CYP2C19</i>	Clopidogrel	Varian *2, *3 menurunkan aktivasi clopidogrel; meningkatkan risiko MACE	Gunakan prasugrel atau ticagrelor pada <i>poor metabolizer</i>
Link <i>et al.</i> , 2008; Türkmen <i>et al.</i> , 2022	<i>SLCO1B1</i>	Simvastatin / Atorvastatin	Varian *5 menurunkan transport hepatic; meningkatkan risiko miopati	Pengujian genetik direkomendasikan sebelum pemberian simvastatin dosis tinggi dan mengganti ke statin alternatif yang tidak bergantung pada OATP1B1 seperti rosuvastatin atau pravastatin yang memiliki profil transportasi dan metabolisme berbeda.
Wadelius <i>et al.</i> , 2005; CPIC, 2017	<i>VKORC1</i>	Warfarin	Alel -1639A meningkatkan sensitivitas terhadap warfarin; dosis perlu disesuaikan	Penyesuaian dosis awal warfarin berdasarkan genotipe
Zhang <i>et al.</i> , 2019; Li <i>et al.</i> , 2020	<i>ABCB1</i>	Clopidogrel / Aspirin	Varian C3435T memengaruhi absorpsi obat; hasil klinis masih bervariasi	Masih dalam tahap penelitian lebih lanjut untuk validasi klinis

KESIMPULAN

Integrasi farmakogenomik dalam terapi penyakit jantung koroner (PJK) memberikan peluang besar untuk meningkatkan efektivitas dan keamanan pengobatan melalui pendekatan terapi presisi. Tinjauan ini menunjukkan bahwa polimorfisme genetik seperti *CYP2C19*, *SLCO1B1*, *VKORC1*, dan *ABCB1* berperan signifikan dalam memengaruhi respons individu terhadap obat-obatan kardiovaskular seperti clopidogrel, statin, dan warfarin. Selain itu, pendekatan prediktif berbasis *polygenic risk score* (PRS) mulai menunjukkan potensi dalam menilai risiko PJK sejak dini, bahkan sebelum manifestasi klinis terjadi. Meskipun bukti ilmiah mendukung implementasi farmakogenomik, masih terdapat tantangan seperti keterbatasan data pada populasi non-Eropa, biaya pengujian yang tinggi, serta kurangnya integrasi dalam praktik klinik di negara berkembang. Penelitian lanjutan diperlukan untuk mengkaji efektivitas klinis integrasi data farmakogenomik dalam pengambilan keputusan terapi secara *real-time*

serta eksplorasi pemanfaatan skor risiko poligenik (PRS) yang lebih akurat pada populasi Asia dan negara berkembang.

DAFTAR PUSTAKA

1. Kementerian Kesehatan RI. Hasil Utama Riskesdas 2018. Jakarta: Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan; 2019.
2. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor HK.01.07/MENKES/1419/2023 tentang Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tata Laksana Angina Pektoris Stabil. Jakarta: Kementerian Kesehatan RI; 2023.
3. Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, Addolorato G, Ammirati E, Baddour LM, et al. Global burden of cardiovascular diseases and risk factors, 1990–2019. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76(25):2982–3021.
4. Khan MA, Hashim MJ, Mustafa H, Baniyas MY, Al Suwaidi SKBM, AlKatheeri R, et al. Global epidemiology of ischemic heart disease: results from the Global Burden of Disease Study. *Cureus.* 2020;12(7):e9349.
5. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J.* 2018;39(2):119–77.
6. Holmes MV, Shah T, Vickery C, Smeeth L, Hingorani AD, Casas JP. Fulfilling the promise of personalized medicine? Systematic review and field synopsis of pharmacogenetic studies. *PLoS One.* 2009;4(12):e7960.
7. McDonough CW. Pharmacogenomics in cardiovascular diseases. *Curr Protoc.* 2021 Jul;1(7):e189. doi: 10.1002/cpz1.189. PMID: 34232575; PMCID: PMC8344365.
8. Sanghvi MM, Young WJ, Naderi H, Burns R, Ramírez J, Bell CG, Munroe PB. Using Genomics to Develop Personalized Cardiovascular Treatments. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2025 Jun;45(6):866–881. doi:10.1161/ATVBAHA.125.319221. PMID:40244646
9. Caudle KE, Dunnenberger HM, Freimuth RR, Peterson JF, Burlison JD, Whirl-Carrillo M, et al. Standardizing terms for clinical pharmacogenetic test results: consensus terms from the Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC). *Genet Med.* 2017;19(2):215–23.
10. Khera AV, Chaffin M, Aragam KG, Haas ME, Roselli C, Choi SH, et al. Genome-wide polygenic scores for common diseases identify individuals with risk equivalent to monogenic mutations. *Nat Genet.* 2018;50(9):1219–24.
11. Inouye M, Abraham G, Nelson CP, et al. Genomic risk prediction of coronary artery disease in 480,000 adults. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72(16):1883–1893.
12. Sirugo G, Williams SM, Tishkoff SA. The missing diversity in human genetic studies. *Cell.* 2019;177(1):26–31.
13. Mega JL, Close SL, Wiviott SD, Shen L, Hockett RD, Brandt JT, et al. Cytochrome P-450 polymorphisms and response to clopidogrel. *N Engl J Med.* 2009;360(4):354–62.
14. Link E, Parish S, Armitage J, Bowman L, Heath S, Matsuda F, et al. SLCO1B1 variants and statin-induced myopathy—A genomewide study. *N Engl J Med.* 2008;359(8):789–99.
15. Türkmen D, Singh K, Curtis D, Asselbergs FW, Schmidt AF. Sex differences in the effect of SLCO1B1 polymorphisms on statin discontinuation and adverse muscle effects: UK Biobank cohort study. *PLoS Med.* 2022;19(5):e1003999.

16. Dutch Pharmacogenetics Working Group (DPWG). Gene-drug interactions: SLCO1B1–statins. In: KNMP Pharmacogenetics Working Group Guidelines. The Hague: Royal Dutch Pharmacists Association; 2021.
17. Wadelius M, Chen LY, Downes K, Ghori J, Hunt S, Eriksson N, et al. Common VKORC1 and GGCX polymorphisms associated with warfarin dose. *N Engl J Med*. 2005;352(22):2285–93.
18. Liu ZQ, Li X, Fu JY, Chen Y, Jin Y, Li W, et al. Relationship between ABCB1 polymorphism and clopidogrel resistance: a meta-analysis. *Genet Mol Res*. 2014;13(4):9521–31.
19. Wang Y, Liu H, Shao W, Zhang D, Zhang Q, Zhang Y. Association of ABCB1 C3435T polymorphism with major adverse cardiac events and clopidogrel resistance in coronary artery disease patients: A meta-analysis. *PLoS One*. 2016;11(10):e0165315.