

Uloga farmakogenetike u terapiji depresije

Mihelčić Šokman, Ana

Professional thesis / Završni specijalistički

2021

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Pharmacy and Biochemistry / Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:163:542786>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2025-04-01**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
FARMACEUTSKO-BIOKEMIJSKI FAKULTET

Ana Mihelčić Šokman

ULOGA FARMAKOGENETIKE U TERAPIJI DEPRESIJE

Specijalistički rad

Zagreb, 2021.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
FARMACEUTSKO-BIOKEMIJSKI FAKULTET

Ana Mihelčić Šokman

ULOGA FARMAKOGENETIKE U TERAPIJI DEPRESIJE

Specijalistički rad

Zagreb, 2021.

Poslijediplomski specijalistički studij: Klinička farmacija

Mentor rada: izv. prof. dr. sc. Nada Božina, dr. med.

Specijalistički rad obranjen je dana 30.9.2021. u Zagrebu, pred povjerenstvom u sastavu:

1. prof. dr.sc. Karmela Barišić
2. izv. prof. dr. sc. Nada Božina
3. prof. dr. sc. Vesna Bačić Vrca

Rad ima 50 listova.

Rad je izrađen na Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu u sklopu poslijediplomskog specijalističkog studija Klinička farmacija pod stručnim vodstvom izv. prof. dr. sc. Nade Božine, dr. med.

Zahvaljujem mentorici izv. prof. dr. sc. Nadi Božini na stručnoj i strpljivoj pomoći i usmjeravanju pri izradi ovog rada. Također, zahvaljujem svojoj obitelji i suprugu koji su bili uz mene svo vrijeme školovanja.

SAŽETAK

Antidepresivi su jedna od najčešće propisivanih skupina lijekova. Koriste se za liječenje depresije, anksioznosti, opsesivno-kompulzivnog poremećaja, neuropatske boli i prevenciju migrene. Incidencija depresije u svjetskoj populaciji je oko 16 %. Antidepresivi imaju izražen metabolizam prvog prolaza putem citokroma P450 (CYP), i to najviše putem CYP2D6, CYP2C19, CYP3A4, CYP2C9 i CYP1A2. U terapiji depresije najznačajniji su polimorfizmi CYP2D6 i CYP2C19 enzima jer mogu imati utjecaj na metabolizam selektivnih inhibitora ponovnog povrata serotonina i tricikličkih antidepresiva, tj na učinkovitost i sigurnost lijekova. Na temelju genetičkih informacija o polimorfizmima gena iz obitelji CYP-a može se zaključiti o mogućim fenotipovima biotransformacije/metaboliziranja lijeka. Genotipovi određuju četiri različita fenotipa. Normalni metabolizatori imaju normalnu enzimsku aktivnost, to su prvenstveno homozigotni nositelji "divljega" alela. Intermedijarni metabolizatori u usporedbi s normalnim metabolizmom imaju smanjenu enzimsku aktivnost zbog prisustva odgovarajućih varijantnih alela sa smanjenom funkcijom ili gubitkom funkcije. Spori metabolizatori imaju značajno smanjenu enzimsku aktivnost ili ona potpuno izostaje jer su homozigotni nositelji inaktivirajućih alela/varijanti gena. Vrlo brzi metabolizatori imaju enzimsku aktivost koja je veća od normalne, prosječne, zbog prisustva više kopija gena. Društva poput Kliničkog konzorcija za implementaciju farmakogenetike i Nizozemske radne grupe za farmakogenetiku izdala su smjernice za doziranje antidepresiva. Smjernice upućuju na promjenu doze i/ili lijeka u slučaju bolesnika sa sporim, a u nekim slučajevima i intermedijarnim metaboličkim fenotipom za CYP2C19 i/ili CYP2D6. Prilagodbom doze prema genotipu smanjuje se učestalost nuspojava i povećava učinak terapije. Farmakogenetički testovi trebaju biti razmotreni uz druge kliničke i biokemijske čimbenike s posebnim naglaskom na interakcije lijekova i druge komorbiditete.

SUMMARY

Antidepressants are one of the most commonly prescribed groups of drugs. They are used to treat depression, anxiety, obsessive-compulsive disorder, neuropathic pain and for migraine prevention. The incidence of depression in the world population is about 16%.

Antidepressants have a pronounced first-pass metabolism via cytochrome P450 (CYP), mostly via CYP2D6, CYP2C19, CYP3A4, CYP2C9 and CYP1A2. The most important polymorphisms in the treatment of depression are CYP2D6 and CYP2C19 enzymes polymorphisms because they can affect the metabolism of selective serotonin reuptake inhibitors and tricyclic antidepressants, i.e., drug efficacy and safety. Based on genetic information on CYP gene polymorphism, it is possible to predict phenotypes of drug biotransformation / metabolism. There are four different phenotypes. Normal metabolizers have normal enzymatic activity, they are homozygous carriers of the "wild" type of alleles. Intermediate metabolizers have reduced enzyme activity compared to normal metabolism due to the presence of alleles with reduced or lost function. Poor metabolizers have significantly reduced or absent enzyme activity because they are homozygous carriers of inactivating alleles/gene variants. Ultrarapid metabolizers have a genotype with enzymatic activities that is higher than normal due to the presence of multiple copies of the gene. Companies such as the Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium and the Dutch Pharmacogenetics Working Group have issued guidelines for antidepressants dosing. The guidelines suggest dose and / or drug variation in patients with a poor and in some cases intermediate metabolic phenotype for CYP2C19 and/or CYP2D6. Adjusting the doses according to genotype reduces the frequency of side effects and increases the effect of therapy. Pharmacogenetic tests should be considered in addition to other clinical and biochemical factors with special emphasis on drug interaction and other comorbidities.

SADRŽAJ

SAŽETAK.....	I
SUMMARY	II
1. Uvod i pregled područja istraživanja	1
1.1. Depresija.....	1
1.1.1. Dijagnostika depresije	1
1.1.2. Podjela antidepresiva	2
1.1.3. Metabolizam/biotransformacija antidepresiva.....	3
1.2. Važni modulatori odgovora na liječenje antidepresivima.....	4
1.2.1. Enzim CYP2D6.....	5
1.2.2. Enzim CYP2C19	6
1.2.3. Enzim CYP3A4 (CYP3A5)	6
1.2.4. P-glikoprotein	7
1.3. Interakcije antidepresiva	8
1.3.1. Interakcije lijek-lijek-gen	8
1.3.2. Antidepresivi kao inhibitori CYP enzima.....	9
1.3.3. Farmakodinamičke interakcije antidepresiva	10
2. Cilj istraživanja.....	12
3. Materijali i metode-sustavni pregled saznanja o temi	13
4. Rasprava	14
4.1. Farmakogenetika/farmakogenomika	14
4.2. Društva za implementaciju farmakogenetike	14
4.2.1. Klinički konzorcij za implementaciju farmakogenetike (CPIC).....	15
4.2.2. Nizozemska radna skupina za farmakogenetiku (DPWG)	15
4.3. Fenotipovi CYP2D6 i CYP2C19	15
4.4. CPIC smjernice	18
4.4.1. Selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI)	19
4.4.2. Triciklički antidepresivi	24
4.5. DPWG smjernice.....	29
4.6. Drugi mogući biomarkeri za farmakogenetiku antidepresiva	33
4.7. Farmakogenetika u Hrvatskoj.....	34
4.8. Klinička implementacija.....	34

5. Zaključak	36
6. Literatura	37
7. Popis kratica	42
8. Životopis	43

1. Uvod i pregled područja istraživanja

1.1. Depresija

Depresiju karakteriziraju osjećaj tuge, bezvrijednosti, duboke patnje i duševne boli. Pojedinci ne može normalno živjeti, raditi i veseliti se životu. Depresija dolazi u epizodama, kronična je i relapsirajuća bolest. Stigma i diskriminacija koje prate sve mentalne bolesti dovodi do toga da je depresija često neprepoznata te se odgađa traženje pomoći. Depresija dovodi do radne nesposobnosti, a stopa samoubojstava je velika, oko 15 %. To nije samo dugotrajna tuga, depresija je bolest i treba ju liječiti. Za žene, ova bolest predstavlja drugi po redu zdravstveni problem, a u ukupnoj populaciji depresija je na četvrtom mjestu (1).

Depresivni i anksiozni poremećaji postaju sve veći svjetski zdravstveni problem. Ova bolest pogađa sve dobne skupine, stanovnike svih zemalja svijeta te nije znak slabosti. 1990. godine, u svijetu je bilo 416 milijuna oboljelih od depresije i anksioznih poremećaja, dok je 2013. godine taj broj narastao na 615 milijuna. U svjetskoj populaciji oko 16 % stanovništva će jednom u životu imati depresivnu epizodu. U Hrvatskoj je statistika slična. 2015. godine bilo je 5 388 hospitalizacija zbog depresije. Prosječan broj dana provedenih u bolnici je bio 29, što je ukupno 157 464 bolničkih dana. Prema provedenoj anketi, 10,3 % građana Hrvatske ima blage do umjerene simptome depresije, dok njih 1,2 % ima umjereno teške do teške simptome (2).

1.1.1. Dijagnostika depresije

U psihijatrijskoj praksi najčešće se koriste međunarodna klasifikacija bolesti (MKB-10), klasifikacija Američkog udruženja psihijatara DSM-V (engl. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*) te Hamiltonova ocjenska ljestvica za depresiju (HAM-D-17) . U hrvatskom zdravstvenom sustavu službeno je prihvaćena MKB-10 klasifikacija koju je izdala Svjetska zdravstvena organizacija. Prema toj klasifikaciji, potrebno je imati 5 ili više navedenih simptoma, od kojih je barem jedan depresivno raspoloženje ili smanjen interes. Simptomi moraju biti prisutni dva tjedna da bi se dijagnosticirala depresija (3):

1. depresivno raspoloženje veći dio dana, gotovo svaki dan;
2. značajno smanjen interes i/ili zadovoljstvo u svim aktivnostima veći dio dana, gotovo svaki dan;
3. smanjena životna energija;

4. značajan gubitak tjelesne težine ili dobivanje na težini, ili smanjenje ili povećanje apetita;
5. nesanica ili pretjerano spavanje;
6. pesimistični pogledi na svijet;
7. smanjeno samopouzdanje ili samopoštovanje;
8. osjećaj bezvrijednosti ili velike i neprimjerene krivnje;
9. smanjena sposobnost mišljenja ili koncentriranja, ili neodlučnost;
10. razmišljanje o smrti, suicidalne ideje bez posebnog plana, pokušaj samoubojstva ili poseban plan za izvršenje samoubojstva.

Depresivna epizoda može biti blaga, umjerena i teška. Depresija može biti: unipolarna, bipolarna, psihotična, reaktivna, sekundarna, sezonska, atipična, dvostruka, maskirana. Liječenje obično traje jednu godinu, za prvu depresivnu epizodu, a kod ponavljajućih epizoda 3-5 godina. Raniji prekid terapije obično dovodi do brzog relapsa. Očekuje se da će antidepresivi pokazati svoje djelovanje 10 do 14 dana od početka liječenja. Depresivni pacijenti imaju dvaput veću stopu smrtnosti od opće populacije zbog veće stope samoubojstva, ali i zbog povećanog rizika od razvoja somatskih bolesti, najviše dijabetesa i kardiovaskularnih bolesti. Bitno je rano prepoznati simptome depresije i liječenje započeti što prije na dobrobit pacijenta, također taj pristup bitno smanjuje zdravstvene troškove (1).

1.1.2. Podjela antidepresiva

Kod depresije dolazi do promjena prvenstveno u serotoninskom i noradrenalinskom sustavu neurotransmitora, te u nešto manjoj mjeri i u dopaminskom, GABAergičkom i glutamatergičkom sustavu. Stoga su ti sustavi ciljna mjesta djelovanja antidepresiva. Antidepresivi djeluju na transportere (serotoninske, noradrenalinske, dopaminske), enzime (monoaminoooksidaza) i receptore (serotoninske, noradrenalinske). Antidepresivni lijek bira se prema simptomima koje treba ublažiti i nuspojavama koje se nastoje izbjeći, prema iskustvu liječnika i prema prisutnim drugim bolestima/komorbiditetima (4). U tablici 1 prikazane su skupine antidepresiva (4, 5).

Tablica 1. Podjela antidepresiva (4, 5).

Skupina antidepresiva	Lijekovi
Neselektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina i noredrenalina (triciklički antidepresivi)	amitriptilin, klomipramin, maprotilin, dezipramin, dotiepin, nortriptilin
Neselektivni inhibitori mitohondrijskog enzima monoaminooksidaze	fenelzin, tranilcipromin
Selektivni inhibitor monoaminooksidaze tipa A	moklobemid
Selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina	citalopram, escitalopram, fluoksetin, fluvoksamin, paroksetin, sertralin
Selektivni inhibitori ponovne pohrane noradrenalina	reboksetin, atomoksetin
Inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina-dualni antidepresivi	duloksetin, venlafaksin
Inhibitori ponovne pohrane noradrenalina i dopamina	bupropion
Blokatori 5HT_{2A} i 5HT_{2C} receptora	mirtazapin
Modulatori unosa serotonina	tianeptin
Analozi melatonina	agomelatin
Modulatori serotoninuskog sustava	vortiooksetin, trazodon, vilazodon
Drugi	gospina trava

1.1.3. Metabolizam/biotransformacija antidepresiva

Antidepresivi se, kao i većina drugih lijekova, metaboliziraju pretežno enzimima prve faze biotransformacije, enzimima iz obitelji citokroma P450 (CYP) (tablica 2). Većina se antidepresiva metabolizira preko polimorfnih CYP2D6 i CYP2C19 enzima (6). Tianeptin je jedini antidepresiv koji se ne metabolizira putem CYP450, nego N-dementilacijom i β -oksidacijom (7). Za tumačenje varijabilnosti u liječenju nisu važni samo enzimi primarnoga i najopsežnijeg metaboličkog puta, nego kod promjene brzine metabolizma postaju važni i sekundarni metabolički putovi (8).

Tablica 2. Metabolički enzimi uključeni u primarne i sekundarne metaboličke putove antidepresiva (8, 9).

Lijek	Primarni metabolički put	Sekundarni metabolički put
amitriptilin	CYP2C19, CYP2D6	CYP1A2, CYP2C9, CYP3A4/5
klomipramin	CYP2D6, CYP3A4/5	CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19,
imipramin	CYP2D6, CYP3A4/5	CYP1A2, CYP2C19
maprotilin	CYP2D6	
trimipramin	CYP2D6	CYP2C9, CYP2C19
desipramin	CYP2D6	
doksepin	CYP2D6	
nortriptilin	CYP2D6	CYP1A2, CYP2C19, CYP3A4/5
moklobemid	CYP2C19	
citalopram	CYP2C19	CYP2D6, CYP3A4/5
fluoksetin	CYP2D6, CYP2C9	CYP2C19, CYP3A4/5
fluvoksamin	CYP2D6	CYP1A2
paroksetin	CYP2D6	
sertralin	CYP2B6	CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4/5
escitalopram	CYP2C19	
duloksetin	CYP2D6, CYP1A2	
venlafaksin	CYP2D6	CYP2C19
agomelatin	CYP1A2	CYP2C9, CYP2C19
mirtazapin	CYP2D6, CYP3A4/5	CYP1A2
reboksetin	CYP3A4	
trazodon	CYP3A4	CYP2D6
tianeptin	CPY3A4	
vortioksetin	CYP2D6	CYP3A4/5, CYP2C9, CYP2C19
hiperforin, gosipna trava	CYP3A4	

1.2. Važni modulatori odgovora na liječenje antidepresivima

Među važne genetičke čimbenike koji mogu modulirati odgovor na terapiju antidepresivima spadaju geni koji kodiraju CYP enzime. To su enzimi prve faze metabolizma lijekova, prvenstveno oksidacijske faze. Izraženi su u gotovo svim tkivima (crijeva, bubrezi, pluća, mozak, posteljica), no najviše ih ima u jetri. Ova natporodica enzima najvažniji je enzimski sustav uključen u biotransformaciju mnogih endogenih i egzogenih spojeva. Među fiziološke supstrate tih enzima ubrajaju se steroidi, masne kiseline, prostaglandini, leukotrieni i biogeni amini, dok egzogeni supstrati uključuju lijekove, biljne toksine i toksične spojeve iz okoliša. CYP enzimi pretežno kataliziraju oksidacijske reakcije, ali mogu sudjelovati i u redukcijским

reakcijama (10). Najviše se antidepresiva metabolizira preko polimorfnih CYP2D6, CYP2C19 i CYP3A4 (6). Bitan je i P-glikoprotein jer sudjeluje u biotransformaciji mnogih lijekova, ali još nije dovoljno istražen utjecaj na farmakokinetiku antidepresiva.

1.2.1. Enzim CYP2D6

CYP2D6 je najviše istraživani CYP enzim i odgovoran je za metabolizam oko 20 % svih lijekova te utječe na njihovu učinkovitost i sigurnost. Aktivnost CYP2D6 povećava se u trudnoći. Kod beba aktivnost CYP2D6 postaje jednaka kao kod odraslih do prve godine života (11).

Bitniji supstrati enzima CYP2D6 su analgetici (kodein, dekstrometorfan, fentanil, hidrokodon, meperidon, metadon, morfin, oksikodon, tramadol), antiaritmici (amiodaron, ajmalin, flekainid, lidokain, meksiletin, propafenon), beta-blokatori (alprenolol, bisoprolol, karvedilol, labetalol, metoprolol, propranolol, timolol), psihofarmaci (amfetamin, amitriptilin, fluoksetin, fluvoksamin, haloperidol, imipramin, klomipramin, klorpromazin, klozapin, maprotilin, paroksetin, risperidon, tioridazin, trazodon, venlafaksin, zyklopiksol) i ostali (tamoksifen, trimetoprim) (10).

Inhibitori enzima CYP2D6 su haloperidol, tioridazin, kinidin, cimetidin, amiodaron, klorfenamin, klomipramin, metadon, ritonavir, paroksetin, fluoksetin, bupropion, duloksetin, sezam, kurkuma, čaj (12). CYP2D6 nema poznatih induktora, njegova se aktivnost povećava multipliciranjem gena (11).

Godine 1987. mapiran je gen za protein CYP2D6 na kromosomu 22q13. Godine 1990. uveden je prvi test za detekciju varijantnih alela *CYP2D6*. Razvojem molekularnih tehnologija, ponajprije lančane reakcije polimerazom - PCR (engl. *polymerase chain reaction*) i sekvenciranje po Sangeru, otkrivene su dodatne varijacije u *CYP2D6* genu u pojedinačima koji pokazuju smanjen metabolički kapacitet. Prepoznata je potreba za sistematičkim katalogiziranjem rastećeg broja varijanti pa je uvedena zvjezdica* (engl. *star**), nomenklatura alela. Kasnije je to postao standard za gene koji kodiraju druge CYP enzime. Dosad je otkriveno više od 130 varijantnih alela *CYP2D6* koje su katalogizirane u bazi podataka konzorcija *Pharmacogene Variation Consortium*, no funkcija mnogih alela ostaje nepoznata ili nedovoljno definirana. Osim velikog broja polimorfizama jednog nukleotida - SNP (engl. *single nucleotide polymorphisms*), opisane su i druge varijante: delecije, duplikacije, varijante broja kopija i pseudogeni (13). Moguće je i da jedan alel pokazuje

različite stupnjeve smanjene funkcije za različite supstrate (supstratna specifičnost). Interakcije lijek-lijek također mogu ovisiti o toj specifičnosti. Genska analiza *CYP2D6* vrlo je zahtjevna jer se na istom lokusu nalaze geni za protein *CYP2D7* koji je nefunkcionalan i *CYP2D8* koji je pseudogen (11).

1.2.2. Enzim CYP2C19

Dosad je otkriveno više od 35 varijantnih alela *CYP2C19* gena (14). Enzim *CYP2C19* uključen je u metabolizam najmanje 10 % lijekova od kojih se posebno ističe klopido­grel. *CYP2C19* biotransformira klopido­grel u aktivni oblik lijeka (15).

Bitniji supstrati enzima *CYP2C19* su i antikonvulzivi (barbiturati, fenitoin, valproati), blokatori protonske pumpe (omeprazol, lansoprazol, pantoprazol), psihofarmaci (diazepam, imipramin, klomipramin, sertralin, citalopram) i ostali (progvanil, propranolol, ritonavir, tolbutamid, rosuvastatin) (10).

Inhibitori enzima *CYP2C19* su cimetidin, omeprazol, lansoprazol, ketokonazol, tiklopidin, fluvoksamin, a induktori su karbamazepin, rifampicin, prednison (12). Također se kao induktori navode i fenitoin, fenobarbiton, gospina trava (7).

1.2.3. Enzim CYP3A4 (CYP3A5)

Porodica enzima *CYP3A* uključena je u metabolizam gotovo 50 % svih poznatih lijekova i pokazuje visoku varijabilnost u izražaju. Najvažnije izoforme u jetri odraslih pojedinaca su *CYP3A4* i *CYP3A5*. Oba enzima dijele supstrate i mogu katalizirati iste reakcije (10).

Bitniji supstrati *CYP3A4* su ziprasidon, kvetiapin, aripiprazol, promazin, sertindol, klozapin, risperidon, zuklopentiksol, levopromazin, antagonisti kalcija (nifedipin, verapamil), buprenorfin, statini (lovastatin, simvastatin, atorvastatin), makrolidni antibiotici, metadon, sildenafil, alprazolam, zolpidem, zopiklon, zaleplon, mirtazapin, karbamazepin, kinidin, ciklosporin, takrolimus, tamoksifen, inhibitori proteaze HIV-1, testosteron, takrolimus, trazodon, fluvoksamin, citalopram, escitalopram, vortioksetin, sertralin, paroksetin, venlafaksin, reboksetin, trazodon, bupropion (17).

Neki dokazani inhibitori enzima *CYP3A4* su klaritromicin, eritromicin, itrakonazol, ketokonazol, vorikonazol, flukonazol, sok od grejpa, ciprofloksacin, diltiazem, verapamil, amiodaron, resveratrol, ritonavir, visoke doze sertralina, fluoksetin, fluvoksamin (17).

Među najvažnije induktore CYP3A4 pripadaju karbamazepin, glukokortikoidi, hiperforin, fenobarbital, rifampicin, fenitoin, izoniazid, efavirenz (17).

Većina identificiranih alela *CYP3A* ima minimalne učinke na aktivnost enzima i još ne postoji jednoznačan metabolički fenotip. Sve je to razlog nedovoljnim dokazima o ulozi polimorfizama *CYP3A* i *CYP3A5* u farmakokinetici i odgovoru na terapiju psihotropnim lijekovima (8).

Za enzime CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 genetički čimbenici određuju glavnu aktivnost i genotipizacija može biti korisna u predviđanju interakcija, nuspojava ili odgovora na lijek. U slučaju drugih enzima, poput CYP3A4 i CYP1A2, za aktivnost su važniji utjecaji okoliša i prehrane uz manji doprinos genetike. U tim slučajevima fenotipizacija pruža bolji uvid u potencijal interakcija putem navedenih enzima u odnosu na genotipizaciju (18).

1.2.4. P-glikoprotein

P-glikoprotein (P-gp) transportni je protein kodiran genom *ABCB1* ili *MDR1* (engl. *Multi-drug resistance*). Također se smatra dijelom sustava metabolizma prvoga prolaska. To je membranski protein s funkcijom prijenosa tvari iz stanice prema van i njegova funkcija je zaštita stanice. Mnogi su lijekovi supstrati toga proteina pa aktivnost P-glikoproteina utječe na njihove farmakokinetičke parametre, međusobne interakcije i terapijsku učinkovitost. P-glikoprotein je prisutan u različitim stanicama i organima poput crijeva, placente, bubrega, jetre, gušterače, testisa, krvno-moždane barijere, limfocita, te makrofaga. Važniji supstrati P-glikoproteina su: antibiotici (eritromicin, HIV proteaza inhibitori, flukonazol, klaritromicin, ketokonazol, mikonazol), antitumorski lijekovi (ciklofosfamid, cisplatin, daunorubicin, doksorubicin, etopozid, paklitaksel, vinblastin), antiepileptici (fenitoin, fenobarbital, karbamazepin, lamotrigin), hipolipemici (atorvastatin, fluvastatin, gemfibrozil, lovastatin, simvastatin), imunosupresivi (ciklosporin, sirolimus, takrolimus), blokatori kalcijevih kanala (amlodipin, felodipin, nifedipin, nimodipin, verapamil), psihotropni lijekovi (alprazolam, amitriptilin, diazepam, fluoksetin, olanzapin, paroksetin, risperidon, venlafaksin) i ostali (deksametazon, digoksin, feksofenadin, prednisolon, propafenon, varfarin) (19). Dakle P-glikoprotein često dijeli supstrate s enzimima CYP3A4/5.

Još uvijek nema dovoljno istraživanja i jednoznačnih dokaza koji bi rezultirali jedinstvenim stavovima o ulozi farmakogenetike u farmakokinetici psihofarmaka, a koji bi se mogli prevesti u neki oblik uputa o doziranju na temelju genotipa *MDR1/ABCB1*. Opažene su

nuspojave koje se javljaju uz terapijske koncentracije psihofarmaka zbog moguće interakcije P-glikoproteina s drugim lijekom i posljedično visokim koncentracijama u mozgu. Isto tako, moguća je terapijska rezistencija kao posljedica indukcije aktivnosti ovog prijenosnika do te mjere da su koncentracije lijeka u mozgu niske, nedostatne za postizanje učinkovitosti (7). Također, ima radova koji ukazuju na ulogu polimorfizama *ABCB1* na učinkovitost psihofarmaka (16).

1.3. Interakcije antidepresiva

Antidepresivi se često koriste u kombinaciji s drugim psihofarmacima ili lijekovima za somatske bolesti te mogu s njima ući u interakcije. Ako se koriste s lijekom koji je inhibitor enzima CYP preko kojeg se antidepresiv metabolizira, može doći do razvoja nuspojava zbog nakupljanja lijeka u organizmu. Isto tako, ako se antidepresivi koriste s lijekom koji je induktor metabolizma, moguć je izostanak učinka zbog brže eliminacije antidepresiva iz organizma. U psihofarmakoterapiji često se moraju kombinirati dva ili više antidepresiva. Studije u australskoj populaciji pokazuju da 5 % svih propisanih SSRI uključuje komedikaciju s još jednim antidepresivom. U kanadskoj populaciji taj postotak je i veći, 9 % (20).

1.3.1. Interakcije lijek-lijek-gen

Ova interakcije možemo podijeliti u tri skupine: inhibitorne interakcije, induksijske interakcije i fenokonverzijske interakcije. Kada se koristi lijek koji se metabolizira s dva ili više enzima CYP, inhibicija/smanjenje aktivnosti samo jednog od ovih enzima, bilo lijekom ili genetički uvjetovana, može imati minimalan učinak. Međutim, ako određeni genotip ili lijek utječu na te različite putove metabolizma, tada interakcija može biti vrlo značajna (21).

Zbog interakcije lijek-lijek-gen nekad dolazi do promjene u fenotipu metaboliziranja lijeka. Fenokonverzija je konverzija jednog fenotipa u drugačiji fenotip zbog komedikacije ili drugih negenetičkih faktora. To je čest i kompleksan fenomen koji dovodi do nepodudaranja fenotipa i genotipa. Ta pojava je posebno karakteristična za enzime CYP2D6 i CYP2C19. U tom slučaju se događa da ultrabrzi i brzi metabolizatori prelaze u intermedijarne ili spore metabolizatore (22). Zbog te kompleksnosti, fenokonverziju neki nazivaju i „Ahilovom petom“ personalizirane medicine (23).

Spori metabolizatori su najmanje pogođeni interakcijom lijek-lijek ili lijek-gen zbog slabe aktivnosti enzima koja se ne može više u značajnoj mjeri inhibirati (11).

1.3.2. Antidepresivi kao inhibitori CYP enzima

Antidepresivi nisu samo supstrati CYP enzima nego su i njihovi inhibitori. U tablici 3 prikazani su stupnjevi inhibicije enzima CYP antidepresivima primjenjenim u terapijskim dozama (20).

Do inhibicije CYP enzima dolazi u prosjeku u roku od tjedan dana od početka primjene inhibitora. Isto toliko vremena je potrebno da se metabolizam vrati na početne vrijednosti nakon ukidanja inhibitora. Fluoksetin ima dugo poluvrijeme eliminacije pa se kod njegove primjene ovaj period produkuje na nekoliko tjedana (7).

Tablica 3. Stupnjevi inhibicije CYP enzima u terapijskim dozama antidepresiva (20).

Lijek	CYP2D6	CYP1A2	CYP3A4	CYP2C9	CYP2C19
Nortriptilin	+	0	0	0	+
Desipramin	+	0	0	0	+
Amitriptilin	+	++	0	+	+++
Imipramin	+	++	+	+	+++
Dotiepin	+	+?	0?	+?	+++?
Doksepin	+	+?	0?	+?	+++?
Klomipramin	+?	++?	0	+?	+++
Sertralin	+	0	0	0	0
Fluoksetin	+++	0	+	++	+++
Fluvoksamin	+	+++	++	+++	+++
Paroksetin	+++	0	0	0	0
Citalopram	++	0	0	0	0
Escitalopram	++	0	0	0	0
Venlafaksin	+	0	0	0	0
Duloksetin	++	0	0	0	0

+ mjerljiva, ali vjerojatno klinički beznačajna

++ klinički značajan, moguće ozbiljno s drugim lijekovima s uskom terapijskom širinom

+++ snažne, često klinički značajne, ozbiljne interakcije vrlo predvidljive s određenim lijekovima

? ukazuje na procjenu strukturno povezanih lijekova, jer za taj određeni lijek ne postoje podaci

1.3.3. Farmakodinamičke interakcije antidepresiva

Farmakodinamičke interakcije očituje se kao promjena djelovanja lijeka na ciljnom mjestu, a bez promjene u koncentraciji lijeka. Neki primjeri mogućih farmakodinamičkih interakcija antidepresiva i drugih lijekova prikazani su u tablici 4.

Polimorfizam serotoninskog transportnog sustava (SERT) jedan je od važnijih kod terapije antidepresivima. SERT se nalazi u mozgu i drugim perifernim tkivima i odgovoran je za aktivni transport serotonina u neurone, enterokromafilne stanice, krvne pločice i druge stanice (19). *SLC6A4* je gen koji kodira za serotoninski transporter (SERT ili 5-HTT) koji je povezan s odgovorom na liječenje antidepresivima. Gen je polimorfan u svojoj dužini, postoje kratki (engl. *short* -s) alel i dugi (engl. *long*- l) alel. Neke studije pokazuju da pacijenti sa l - alelom bolje reagiraju na terapiju antidepresivima (13). Nositelji s - alela su također skloniji suicidu.

Tablica 4. Moguće farmakodinamičke interakcije antidepresiva s drugim lijekovima (7).

Antidepresivi u kombinaciji	Mehanizam	Učinak
Antidepresivi koji inhibiraju noradrenergički transporter, inhibitori monoamino oksidaze, sa simpatomimeticima (iz nazalnih dekongestiva, preparata protiv prehlade i za mršavljenje)	Povećana koncentracija noradrenalina	Hipertenzivna kriza
Inhibitori monoaminooksidaze s tiraminom iz hrane	Tiramin, povećanje noradrenalina iz neurona	Hipertenzivna kriza
Antidepresivi koji inhibiraju serotoninski transporter SERT i inhibitori monoaminooksidaze s tramadolom, pentazocinom, fentanilom, metadonom, meperidinom, linezolidom, dekstrometorfanom	Povećana količina serotonina	Serotoninski sindrom
Antidepresivi koji inhibiraju SERT i lijekovi koji produljuju vrijeme krvarenja (antikoagulansi, nesteroidni antireumatici)	Smanjena aktivacija i agregacija trombocita	Blago povećan rizik krvarenja
Antidepresivi s lijekovima koji mogu izazvati hiponatremiju (diureticima)	Moguć poremećaj izlučivanja antidiuretskog hormona	Hiponatremija
Citalopram s ostalim lijekovima koji produljuju QTc interval u EKGu: antiaritmici skupine Ia i III, TCA, maprotilinom, lijekovima koji snizuju kalij i/ili magnezijem	Povećan učinak na provodni susatv miokarda	Produljenje QTc intervala i mogućnost aritmija
Bupropion s lijekovima koji smanjuju konvulzivni prag (anorektici, psihostimulansi, klozapin)	Smanjenje konvulzivnog praga	konvulzije

2. Cilj istraživanja

Prema dostupnim podacima iz literature, postoji interindividualna varijabilnost u terapijskoj učinkovitosti i razvoju nuspojava kod liječenja antidepresivima. Cilj ovog rada je iznijeti pregled dostupnih smjernica za terapiju antidepresivima temeljenih na farmakogenetici, čija primjena može značajno unaprijediti učinkovitost i smanjiti rizik nastanka štetnih učinaka pri primjeni antidepresiva. Također, cilj je pokazati koliki je potencijal primjene farmakogenetike u svakodnevnoj kliničkoj praksi, s ciljem personaliziranog liječenja. U području kliničke medicine, odnosno psihijatrije i liječenju depresije gdje je učinak farmakoterapije nezadovoljavajući u 30-50 % pacijenata, doprinos farmakogenetike može biti značajan. Fokus rada je na genetičkim čimbenicima koji doprinose varijabilnoj biotransformaciji antidepresiva, a to je prvenstveno polimorfizam enzima faze I. biotransformacije, CYP-a. Rad će doprinijeti u edukaciji zdravstvenih profesionalaca, ali i pacijenata. Poseban trend u razvijenim zemljama je upravo savjetodavna uloga ljekarnika kada i zašto bi trebalo provesti određenu farmakogenetičku analizu. Iscrpnim pregledom literature prikupljena su relevantna saznanja o dokazima važnosti genetičke predispozicije za individualizaciju terapije antidepresivima.

3. Materijali i metode - sustavni pregled saznanja o temi

Pretraživanje relevantne znanstvene i stručne literature, baze lijekova Hrvatske agencije za lijekove i medicinske proizvode (HALMED), važeće terapijske smjernice, publikacije stručnih udruga i institucija, pretraživanje baza podataka PubMed i Medline. Ključne riječi korištene za pretraživanje baza: antidepresivi, CPIC, CYP2D6, CYP2C19, genski polimorfizmi, farmakogenetika, nuspojave lijekova. Odabir znanstvenih članaka prilikom pretraživanja obuhvatio je sve dostupne članke iz područja farmakogenetike, farmakogenomike i psihofarmakoterapije/ terapije depresije starije i novije objave, originalne članke kao i preglede koji zadovoljavaju tematiku i ciljeve istraživanja, unazad pet godina.

4. Rasprava

4.1. Farmakogenetika/farmakogenomika

Kod pacijenata koji dobivaju iste preporučene doze lijeka odabrane prema njihovim dostupnim kliničkim i biokemijskim parametrima, opaženo je da mogu imati različit odgovor na liječenje. Ista doza kod različitih pojedinaca može izazvati terapijski učinak, nedovoljan učinak ili kvalitativno različit učinak te toksičan učinak (12).

Termin farmakogenetika skovan je u pedesetim godinama prošlog stoljeća i odnosio se na ideju da različite varijante u sekvenci DNA značajno doprinose promjenjivom djelovanju lijeka u pojedinaca (24). Farmakogenetika je znanstvena disciplina koja otkriva genetičke raznolikosti u DNA koje utječu na učinkovitost lijeka te otkrivanje pojedinaca s povećanim rizikom od razvoja nuspojava. Ispituje najčešće jednu ili nekoliko genskih varijanti, dok farmakogenomika istodobno ispituje mnoge gene pa i čitav genom i utjecaj na učinkovitost i nuspojave lijekova (10).

Farmakoterapijska varijabilnost rezultat je brojnih čimbenika poput dobi, spola, bolesti bubrega ili jetre, životnih navika (prehrana, pušenje, pijenje alkohola) te međusobne interakcije lijekova. Od posebnog značenja su i genetičke predispozicije koje moduliraju farmakološki odgovor. Varijabilnost farmakoterapijskog odgovora može biti rezultat različitih genskih polimorfizama s utjecajem na farmakokinetiku: apsorpciju, raspodjelu, metabolizam i izlučivanje lijeka te farmakodinamiku koja je određena ciljnim mjestom djelovanja lijeka. Otkriveni su mnogi polimorfni oblici gena metaboličkih enzima, transportnih proteina i receptora koji su značajni za biotransformaciju i učinkovitost antidepresiva (12, 19).

Dosad su objavljene smjernice za doziranje antidepresiva prema genotipovima *CYP2D6* i *CYP2C19* pa će se ovaj rad bazirati na tim polimorfizmima.

4.2. Društva za implementaciju farmakogenetike

Međunarodna udruženja poput *U.S. Food and Drug Administration (FDA)*, *European Medicines Agency (EMA)*, *Canadian Pharmacogenomics Network for Drug Safety (CPNDS)*, *Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC)*, *French National Network (Réseau) of Pharmacogenetics (RNPGx)* i *The Dutch Pharmacogenetics Working Group (DPWG)* na temelju sistematičnog pregleda literature objavljuju preporuke za doziranje

raznih lijekova s obzirom na status metabolizma. Izdane su smjernice za doziranje antidepresiva na temelju genotipova *CYP2D6* i *CYP2C19* (25).

4.2.1. Klinički konzorcij za implementaciju farmakogenetike (CPIC)

Konzorcij za implementaciju kliničke farmakogenetike CPIC (engl. *Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium*) međunarodni je konzorcij volontera i predanog osoblja, a osnovan je 2009. godine. Cilj konzorcija je objavljivanje slobodno dostupnih, recenziranih, temeljenih na dokazima, ažuriranih i detaljnih smjernica za doziranje lijekova temeljenih na genetičkim varijabilnostima. CPIC smjernice slijede standardizirane formate, uključuju sustavnu ocjenu dokaza i kliničke preporuke, koriste standardiziranu terminologiju, recenzirane su i objavljene u vodećem časopisu *Clinical Pharmacology and Therapeutics* (26).

4.2.2. Nizozemska radna skupina za farmakogenetiku (DPWG)

Nizozemska radna skupina za farmakogenetiku DPWG (engl. *Dutch Pharmacogenetics Working Group*) osnovana je 2005. godine. DPWG je multidisciplinarno udruženje koje okuplja kliničke farmaceute, liječnike, kliničke farmakologe, kemičare, epidemiologe i toksikologe. Ciljevi udruženja su razvoj smjernica za doziranje lijekova na temelju farmakogenetike te pružiti pomoć propisivačima lijekova i farmaceutima integriranjem preporuka u računalni sustav za propisivanje lijekova (27).

4.3. Fenotipovi CYP2D6 i CYP2C19

Enzimi *CYP2D6* i *CYP2C19* najvažnije su mete u psihijatriji za farmakogenetička testiranja te posljedično predviđanje doze za učinkovitost lijeka i minimalizaciju razvoja štetnih učinaka. Postoji visoka korelacija između genskih varijanti i enzimske aktivnosti (28). Genotip se odnosi na zbroj svih detektiranih varijanti, prvenstveno SNP-a ili na pacijentov diplotip. Pojedinaac ima dva CYP haplotipa, po jedan na svakom kromosomu što tvori diplotip (11). Iz genotipa se može predvidjeti fenotip pomoću rezultata aktivnosti AS (engl. *activity score*) tako da se svakom alelu doda vrijednost aktivnosti od 0 do 1. Vrijednost 0 označava odsutnost funkcije, 0,5 je smanjena funkcija, a 1 je normalna funkcija. Aktivnost enzima CYP jest zbroj svih vrijednosti dodijeljenih svakom alelu. No taj proces nije standardiziran u kliničkim laboratorijima koji nude farmakogenetička testiranja jer su postojale razlike u smjericama CPIC i DPWG, prvenstveno kako određenim genotipovima, u slučaju *CYP2D6* diplotipovima, pridružiti odgovarajuće fenotipove. Neki referentni laboratoriji pacijente koji

imaju aktivnost *CYP2D6* 1,0 svrstavaju među intermedijarne metabolizatore. U CPIC smjernicama pacijenti koji imaju aktivnost *CYP2D6* 1,0 klasificiraju se kao brzi metabolizatori. Cilj je bio smanjiti konfuziju i imati standardiziranu poveznicu između fenotipa i genotipa. Stoga je 2019. godine postignut konsenzus o odnosu genotipa i fenotip između CPIC i DPWG, a prikazan je u tablici 5.

Tablica 5. Konačan konsenzus za translaciju *CYP2D6* genotipa u fenotip (29).

CYP2D6 fenotip	Prethodna CPIC definicija	Prethodna DPWG definicija	Konsenzusna definicija
Ultrabrzi metabolizam	>2	>2,5	>2,25
Brzi metabolizam	1-2	1,5-2,5	1,25-2,25
Intermedijarni metabolizam	0,5	0,5-1	0,25-1
Spori metabolizam	0	0	0

Polimorfizam CYP enzima određuje četiri kategorije fenotipova s obzirom na intenzitet metabolizma. Fenotip brzog metabolizma (engl. *normal metabolizer*) očekivan je kod većeg dijela populacije. Fenotip sporog metabolizma (engl. *poor metabolizer*) rezultat je smanjene ili dokinute aktivnosti enzima te dovodi do nakupljanja lijeka u organizmu. Fenotip ultrabrzog metabolizma (engl. *ultrarapid metabolizer*) rezultat je amplifikacije gena. Čest je i fenotip prijelaznog intermedijarnog metabolizma (engl. *intermediate metabolizer*) sa jednim funkcionalnim i jednim mutiranim alelom (19). Učestalost pojedinih fenotipova u populaciji varira s obzirom na etničku pripadnost, no najviše je brzih metabolizatora. Sporih *CYP2C19* metabolizatora najviše je u Aziji, a najviše ultrabrzih u Europi i Americi. Najviše sporih metabolizatora *CYP2D6* je u Europi, a najviše ultrabrzih među afričkom populacijom. Postotak fenotipova u pojedinim populacijama prikazan je u tablici 6.

Tablica 6. učestalost fenotipa u pojedinim populacijama (6).

Fenotip	Europa	Afrika	Ist. Azija	Južna Azija	Amerika
CYP2C19					
Spori metabolizam	3,3 %	3,3 %	14,2 %	11,8 %	1,1 %
Intermedijarni metabolizam	21,7 %	21,2 %	45,8 %	35,8 %	16 %
Brzi metabolizam	43,4 %	42,5 %	38,1 %	36,4 %	62,8 %
Ultrabrzi metabolizam	31,6 %	32,9 %	1,8 %	16 %	20,1 %
CYP2D6					
Spori metabolizam	6,2 %	2,8 %	0,7 %	2,1 %	3,8 %
Intermedijarni metabolizam	2,6 %	24,5 %	48,6 %	10 %	2,6 %
Brzi metabolizam	88,1 %	64,7 %	49,6 %	85,9 %	91,4 %
Ultrabrzi metabolizam	3,2 %	8 %	1,2 %	1,9 %	2,2 %

Prije početka farmakoterapije, poželjno je prema ranije napisanim uputama odrediti pacijentov fenotip. U tablicama su prikazani primjeri diplotipova sa pripadajućim fenotipom za CYP2D6 (tablica 7) i CYP2C19 (tablica 8) (14).

Tablica 7. Vjerojatni (prediktivni) fenotip na osnovi diplotipova *CYP2D6* prema smjernicama CPIC-a (14).

Fenotip CYP2D6	Aktivnost	Genotip	Primjer diplotipa
Ultrabrzi metabolizatori (~1-2 % pacijenata)	>2,25	Nositelj duplikacije funkcionalnih gena	(*1/*1)xN (*1/*2)xN (*2/*2)xN
Brzi metabolizatori (~77-92 % pacijenata)	1,25-2,25	Nositelj dva funkcionalna alela ili dva alela smanjene funkcije, ili jednog funkcionalnog alela s jednim nefunkcionalnim alelom ili s jednim alelom smanjene funkcije	*1/*1, *1/*2, *2/*2, *1/*9, *1/*41, *41/*41, *1/*5, *1/*4
Intermedijarni metabolizatori (~2-11 % pacijenata)	0,25-1	Nositelj jednog alela smanjene funkcije i jednog nefunkcionalnog alela	*4/*41, *5/*9, *4/*10
Spori metabolizatori (~5-10 % pacijenata)	0	Nositelj nefunkcionalnih alela	*4/*4, *3/*4, *5/*5, *5/*6

Ultrabrzi metabolizatori za CYP2D6 imaju duplikacije funkcionalnih gena. Brzi metabolizatori nose dva alela normalne funkcije ili dva alela smanjene funkcije ili jedan funkcionalni alel s jednim alelom smanjene ili dokinute funkcije. Intermedijarni metabolizatori su nositelji jednog alela smanjene funkcije i jednog nekunkcionalnog alela. Spori metabolizatori imaju dva nefunkcionalna alela (14, 30).

Ultrabrzi metabolizatori za CYP2C19 imaju dva alela s pojačanom funkcijom ili jedan alel s normalnom funkcijom i jedan s pojačanom funkcijom. Brzi metabolizatori nose dva funkcionalna alela. Intermedijarni metabolizatori su nositelji jednog alela s normalnom funkcijom ili jednog alela smanjene funkcije s jednim nefunkcionalnim alelom. Kao i kod CYP2D6 i ovdje su spori metabolizatori nositelji nefunkcionalnih alela (14, 33).

Tablica 8. Vjerojatni (prediktivni) fenotip na osnovi diplotipova *CYP2C19* prema smjernicama CPIC-a (14).

Fenotip CYP2C19	Genotip	Primjer diplotipa
Ultrabrzi metabolizatori (~5-30 % pacijenata)	Nositelj dva alela s pojačanom funkcijom ili jednog funkcionalnog alela i jednog alela s pojačanom funkcijom	*17/*17, *1/*17
Brzi metabolizatori (~35-50 % pacijenata)	Nositelj dva funkcionalna alela	*1/*1
Intermedijarni metabolizatori (~18-45 % pacijenata)	Nositelj jednog funkcionalnog alela ili jednog alela smanjene funkcije i jednog nefunkcionalnog alela	*1/*2, *1/*3, *2/*17
Spori metabolizatori (~2-15 % pacijenata)	Nositelj dva nefunkcionalna alela	*2/*2, *2/*3, *3/3

Ako pojedinac nosi rijetku varijantu alela, pravi fenotip može se razlikovati od predviđenog fenotipa jer on ovisi i o drugim faktorima poput prehrane, komorbiditeta i komedikacije (14).

4.4. CPIC smjernice

Cilj smjernica je modificiranje terapije prema *CYP2D6* i *CYP2C19* genetskim varijantama jer se na taj način može poboljšati klinički ishod i smanjiti neuspjeh liječenja. Također, povećava se sigurnost i smanjuje se učestalost nuspojava (30).

4.4.1. Selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI)

Selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina SSRI (engl. *selective serotonin reuptake inhibitors*) su primarna terapijska opcija za većinu depresivnih i anksiolitičkih poremećaja. Polimorfizmi *CYP2D6* i *CYP2C19* mogu utjecati na metabolizam SSRI, odnosno na učinkovitost i sigurnost lijekova. Neželjeni učinci SSRI najčešće su seksualna disfunkcija, mučnina, nesanica, glavobolja, aritmija (14).

Učinak ponovne pohrane serotonina dovodi do blokade serotoninskog transportera te posljedično do porasta koncentracije serotonina u sinaptičkoj pukotini. Posljedica je aktivacija postsinaptičkih serotoninskih receptora: 5-HT₁ – 5-HT₇ i autoreceptora 5-HT_{1A}. Tek desenzitizacijom ovih receptora nakon nekoliko tjedana primjene SSRI dolazi do antidepresivnog učinka (4).

4.4.1.1. Doziranje prema CYP2D6 fenotipu

Paroksetin je najpotentniji SSRI, a escitalopram je najselektivniji. Escitalopram ne djeluje, čak ni u visokim dozama, na niti jedan drugi transporter ili receptor. Paroksetin ima i umjereni afinitet prema noradrenergičkom transporteru (4).

Paroksetin i fluvoksamin metaboliziraju se pretežno putem CYP2D6. Kod terapije paroksetinom i fluvoksaminom ultrabrzi metabolizatori, zbog brže biotransformacije lijeka, imaju smanjene koncentracije lijeka u plazmi što može dovesti do neuspjeha liječenja. Zbog manjka dokaza, nedostaju podaci za početnu dozu, pogotovo za fluvoksamin. Nasuprot tome, spori metabolizatori imaju veće koncentracije lijeka u plazmi i rizik od nastanka nuspojava je puno veći. U oba slučaja preporuka je zamijeniti paroksetin i fluvoksamin s drugim lijekom koji se ne metabolizira preko CYP2D6 ili treba smanjiti početnu dozu paroksetina za 50 % i fluvoksamina za 30 % (14).

Fluoksetin se metabolizira putem CYP2D6 u S-norfluoksetin te putem CYP2D6 i CYP2C9 u R-norfluoksetin. R enantiomer je manje aktivan. Malo je podataka o tome kako fenotip utječe na ukupnu koncentraciju fluoksetina i norfluoksetina u plazmi. Zbog toga nema preporuka za prilagodnu doze temeljene na genotipu. Kod ultrabrzih i sporih metabolizatora bolje je dati drugi SSRI koji se ne metabolizira putem CYP2D6 ili pratiti pacijente na fluoksetinu.

Paroksetin i fluvoksamin nisu samo supstrati nego su i snažni inhibitori CYP2D6 enzima. CYP2D6 brzi i intermedijarni metabolizatori su osjetljiviji na fenokonverziju paroksetinom zbog autoinhibicije te se u tom slučaju smatraju intermedijarnih ili sporim metabolizatorima.

Detaljnije preporuke za doziranje paroksetina i fluvoxamina prikazane su u tablicama 9 i 10 (14).

Tablica 9. Preporuke za doziranje paroksetina prema fenotipu CYP2D6 (14).

Fenotip	Implikacija	Terapijske preporuke	Klasifikacija preporuke
CYP2D6 ultrabrzi metabolizatori	Pojačan metabolizam u manje djelotvorne metabolite u usporedbi s brzim metabolizatorima. Niže plazmatske koncentracije povećavaju mogućnost lošeg terapijskog odgovora.	Razmotriti uvođenje alternativnog lijeka koji se ne metabolizira putem CYP2D6.	Snažna
CYP2D6 brzi metabolizatori	Normalan metabolizam	Započeti terapiju sa preporučenom standardnom početnom dozom.	Snažna
CYP2D6 intermedijarni metabolizatori	Smanjen metabolizam u usporedbi sa normalnim metabolizatorima. Veće plazmatske koncentracije mogu povećati vjerojatnost od nastanka nuspojava.	Započeti terapiju sa preporučenom standardnom početnom dozom.	Umjerena
CYP2D6 spori metabolizatori	Znatno smanjen metabolizam u usporedbi s normalnim metabolizatorima. Veće plazmatske koncentracije mogu povećati vjerojatnost od nastanka nuspojava.	Razmotriti uvođenje alternativnog lijeka koji se ne metabolizira putem CYP2D6. Ako se koristi paroksetin, razmotriti smanjenje početne doze za 50% i titrirati do terapijskog odgovora.	Opcionalno

Tablica 10. Preporuke za doziranje fluvoksamina prema fenotipu CYP2D6 (prema CPIC-u) (14).

Fenotip	Implikacija	Terapijske preporuke	Klasifikacija preporuke
CYP2D6 ultrabrzi metabolizatori	Nema dostupnih podataka.	Nema preporuke zbog manjka dokaza.	Opcionalno
CYP2D6 brzi metabolizatori	Normalan metabolizam	Započeti terapiju sa preporučenom standardnom početnom dozom.	Snažna
CYP2D6 intermedijarni metabolizatori	Smanjen metabolizam u usporedbi s normalnim metabolizatorima. Veće plazmatske koncentracije mogu povećati vjerojatnost od nastanka nuspojava.	Započeti terapiju sa preporučenom standardnom početnom dozom.	Umjerena
CYP2D6 spori metabolizatori	Znatno smanjen metabolizam u usporedbi s normalnim metabolizatorima. Veće plazmatske koncentracije mogu povećati vjerojatnost od nastanka nuspojava.	Razmotriti uvođenje alternativnog lijeka koji se ne metabolizira putem CYP2D6. Ako se koristi fluvoksamin razmotriti smanjenje početne doze za 25-50% i titrirati do terapijskog odgovora.	Opcionalno

4.4.1.2. Doziranje prema CYP2C19 fenotipu

Citalopram je racemična smjesa R i S enantiomera, od kojih je S enantiomer (escitalopram) farmakološki aktivan. Citalopram među SSRI-ima ima najveći afinitet za H1 histaminske receptore, koji escitalopram nema. Treba razmotriti mogućnost pojave antihistaminskog učinka, tj. sedacije i porasta tjelesne težine. S druge strane, visoka selektivnost escitaloprama za serotoninški transporter i odsustvo učinka na druge poznate receptore i transportere možda je razlog njegovoj dobroj podnošljivosti (4). Od svih SSRI-a escitalopram ima najmanje interakcija (7).

Smjernice CPIC-a (14) za doziranje citaloprama, escitaloprama (tablica 11) i sertralina (tablica 12) prikazane su u tablicama.

Tablica 11. Preporuke za doziranje citaloprama i escitaloprama prema fenotipu CYP2C19 (14).

Fenotip	Implikacija	Terapijske preporuke	Klasifikacija preporuke
CYP2C19 ultrabrzi metabolizatori	Pojačan metabolizam u usporedbi s brzim metabolizatorima. Manje plazmatske koncentracije mogu povećati mogućnost lošeg terapijskog odgovora.	Razmotriti uvođenje alternativnog lijeka koji se ne metabolizira putem CYP2C19.	Umjerena
CYP2C19 brzi metabolizatori	Normalan metabolizam	Započeti terapiju sa preporučenom standardnom početnom dozom.	Snažna
CYP2C19 intermedijarni metabolizatori	Smanjen metabolizam u usporedbi s normalnim metabolizatorima.	Započeti terapiju sa preporučenom standardnom početnom dozom.	Snažna
CYP2C19 spori metabolizatori	Znatno smanjen metabolizam u usporedbi s normalnim metabolizatorima. Veće plazmatske koncentracije mogu povećati vjerojatnost od nastanka nuspojava.	Razmotriti uvođenje alternativnog lijeka koji se ne metabolizira putem CYP2C19 ili razmotriti smanjenje početne doze za 50% i titrirati do terapijskog odgovora.	Umjerena

Sertralin se metabolizira pretežno putem CYP2C19 i u manjoj mjeri putem CYP2D6. Kod korištenja citaloprama, escitaloprama i sertralina, ultrabrzi metabolizatori imaju smanjenu koncentraciju u plazmi i moguć je izostanak učinka. Stoga te lijekove treba zamijeniti s drugim SSRI-ima koji se ne metabolizira putem CYP2C19. Nema preporuka za početne doze kod sporih metabolizatora.

Intermedijarni metabolizatori imaju povećanu koncentraciju lijeka u plazmi i potrebna je mala prilagodba doze. Kod sporih metabolizatora dolazi do gomilanja lijeka u organizmu te je povećana koncentracija u plazmi i postoji veći rizik od nastanka nuspojava. U tom slučaju se daje 50 % manja doza lijeka ili se lijek mijenja s drugim SSRI-ima koji se ne metabolizira putem CYP2C19. Maksimalna doza citaloprama je 20 mg/dan zbog rizika od produljenja QT-intervalu. Sertralin ima smanjen klirens kod sporih metabolizatora, ali kod ultrabrzih je klirens samo malo povećan. Više je nuspojava kod sporih metabolizatora pa treba smanjiti dozu za 50

% . Za ultrabrze metabolizatore nema prilagodbe doze. Ako pacijent ne reagira na terapiju, potrebno je sertralin zamijeniti s drugim SSRI-om koji se ne metabolizira preko CYP2C19 (14).

Tablica 12. Preporuke za doziranje sertralina prema fenotipu CYP2C19 (14).

Fenotip	Implikacija	Terapijske preporuke	Klasifikacija preporuke
CYP2C19 ultrabrzi metabolizatori	Pojačan metabolizam u usporedbi s normalnim metabolizatorima.	Započeti terapiju sa preporučenom standardnom početnom dozom. Ako izostane odgovor na terapiju, razmotriti uvođenje drugog lijeka koji se ne metabolizira putem CYP2C19.	Opcionalno
CYP2C19 brzi metabolizatori	Normalan metabolizam	Započeti terapiju sa preporučenom standardnom početnom dozom.	Snažna
CYP2C19 intermedijarni metabolizatori	Smanjen metabolizam u usporedbi s normalnim metabolizatorima.	Započeti terapiju sa preporučenom standardnom početnom dozom.	Snažna
CYP2C19 spori metabolizatori	Znatno smanjen metabolizam u usporedbi s normalnim metabolizatorima. Veće plazmatske koncentracije mogu povećati vjerojatnost od nastanka nuspojava.	Razmotriti uvođenje alternativnog lijeka koji se ne metabolizira putem CYP2C19 ili razmotriti smanjenje početne doze za 50% i titrirati do terapijskog odgovora.	Opcionalno

Podaci govore da čak 50 % početne terapije ovom skupinom lijekova nema uspjeha. Kada se koriste farmakogenetički podaci kao smjernice za terapiju SSRI-ima, dolazi do smanjenja nuspojava i boljeg učinka liječenja. Pacijenti koji su već stabilni na učinkovitoj dozi SSRI-a, vjerojatno neće profitirati od modifikacije doze temeljene na genetičkim rezultatima (14).

U pedijatrijskoj populaciji oskudni su podaci o vezi između CYP2D6 i CYP2C19 genotipa i sistemskog izlaganja SSRI-u. Kod djece, aktivnost CYP2C19 može biti veća nego kod odraslih. Aktivnost CYP2D6 dozrijeva do ranog djetinjstva. Potreban je oprez kod doziranja u

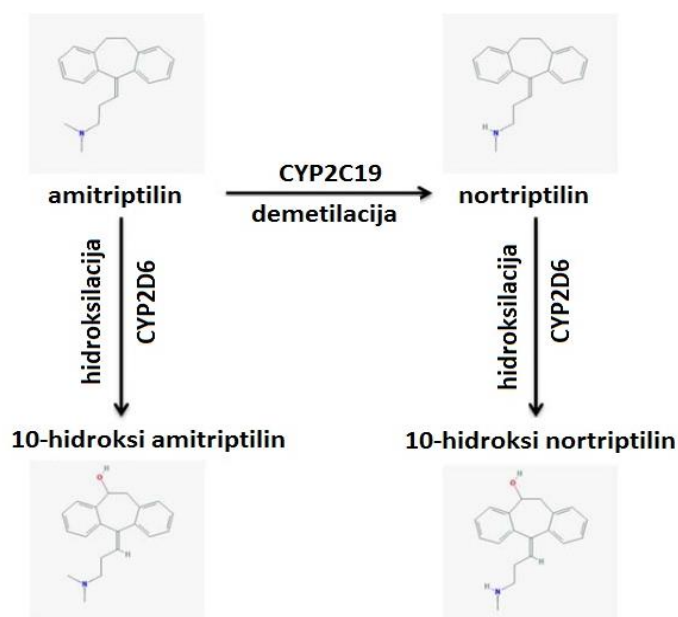
djece (14). Za razliku od odraslih, u djece su neželjeni štetni učinci sertralina češći kod brzih metabolizatora. Ne zna se zašto je to tako, moguće zbog fiziološke razlike kod adolescenata. Također, kod djece koja su uzimala CYP2C19 inhibitor, primijećen je manji rizik od nastanka nuspojava (31).

Brojni su SSRI-i također supstrati drugih polimorfnih enzima poput CYP1A2, CYP2C9 i CYP3A4, ali trenutno ne postoji dovoljno dokaza za preporuku o doziranju prema njihovu genotipu. Postoje jaki dokazi da su varijacije u genima za serotoninske transportere 5-HTT, te serotoninski receptor HTR2A povezane sa SSRI odgovorom i nuspojavama (8).

4.4.2. Triciklički antidepresivi

Triciklički antidepresivi TCA (engl. *tricyclic antidepressant*) jesu inhibitori ponovnog povrata serotonina i noradrenalina. Koriste se u terapiji depresije, opsesivno-kompulzivnog poremećaja, napadaja panike, neuropatske boli i kao profilaksa migrene. Triciklički antidepresivi također blokiraju druge receptore (H1 histaminske, $\alpha 1$ adrenergičke i muskarinske) zbog čega su nuspojave česte. Njihov učinak na razne receptore razlog je njihove loše podnošljivosti. Upravo zbog toga i zbog alternativnih lijekova sa prihvatljivijim neželjenih učincima, smanjila se upotreba tricikličkih antidepresiva. Danas se više koriste u terapiji boli i velikog depresivnog poremećaja koji je rezistentan na druge lijekove. Najčešće nuspojave tricikličkih antidepresiva su sedacija, suha usta, debljanje, zamagljen vid, konstipacija, kardiotoksičnost (30).

Strukturno se TCA-i dijele na tercijarne amine (amitriptilin, klomipramin, doksepin, imipramin) i sekundarne amine (desipramin, nortriptilin). Tercijarni amini su potentniji blokatori ponovne pohrane serotonina, dok su sekundarni amini potentniji u inhibiciji ponovne pohrane noradrenalina. Sekundarni amini imaju bolju toleranciju i manje antikolinergičnih nuspojava (32). Amitriptilin ima najizraženiji antikolinergički učinak među svim antidepresivima, ali i vrlo snažan antiadrenergički ($\alpha 1$) te antihistaminski (H1) učinak (4).



Slika 1. Glavni metabolički putovi amitriptilina i nortriptilina (8)

Amitriptilin se putem CYP2C19 demetilira u aktivni metabolit nortriptilin. Amitriptilin i nortriptilin se putem CYP2D6 hidroksiliraju u manje aktivne metabolite (slika 1). CYP2C19 ima učinak na omjer plazmatske koncentracije tercijarnih i sekundarnih amina, ali manji učinak od CYP2D6 na ukupan klirens lijeka. Disbalans serotonergičnog i noredrenergičnog učinka može utjecati na klinički odgovor i toksičnost iako je ukupna koncentracija amitriptilina i nortriptilina kod ultrabrzih i sporih metabolizatora nepromijenjena. Inhibicija ponovnog povrata serotonina je više izražena kod CYP2C19 sporih metabolizatora zbog smanjene konverzije tercijarnog amina u metabolit. Triciklički antidepresivi metaboliziraju se u manje aktivne metabolite putem CYP2D6. Kod intermedijarnih metabolizatora potrebno je smanjenje početne doze za 25 %. Kod ultrabrzih metabolizatora postoji veća mogućnost izostanka učinka zbog niskih plazmatskih koncentracija. Preporuka je zamijeniti TCA s drugim lijekom ili povećati doza TCA, no onda je i veća koncentracija hidroksi metabolita što dovodi do većeg rizika od kardiotoksičnosti. Spori metabolizatori imaju veću pojavnost nuspojava te TCA treba zamijeniti s drugim lijekom ili smanjiti početnu dozu TCA za 50 % i terapijski pratiti pacijenta (tablica 13) (30).

Tablica 13. Preporuke za doziranje tricikličkih antidepresiva prema fenotipu CYP2D6 (8).

Fenotip	Implikacije	Terapijske preporuke	Klasifikacija preporuka
CYP2D6 ultrabrzi metabolizatori	Pojačan metabolizam TCA u manje djelotvorne oblike u usporedbi s brzim metabolizatorima. Niže koncentracije u plazmi povećavaju mogućnost lošeg terapijskog odgovora.	Izbjegavati primjenu TCA zbog moguće neučinkovitosti. Razmotriti uvođenje alternativnog lijeka koji se ne metabolizira putem CYP2D6. Ako se primjenjuju TCA, razmotriti uvođenje više početne doze. Potrebno je praćenje i prilagodba doze s pomoću TDM-a.	Snažna
CYP2D6 brzi metabolizatori	Normalni metabolizam tricikličkih antidepresiva.	Započeti terapiju sa preporučenom standardnom početnom dozom.	Snažna
CYP2D6 intermedijarni metabolizatori	Smanjen metabolizam TCA u manje djelotvorne oblike u usporedbi s normalnim metabolizatorima. Više koncentracije u plazmi povećavaju rizik za nuspojave.	Razmotriti uvođenje terapije s 25% manjom prporučenom početnom dozom. Praćenje i prilagodba doze s pomoću TDM-a.	Umjerena
CYP2D6 spori metabolizatori	Znatno smanjen metabolizam TCA u manje djelotvorne oblike u usporedbi s brzim metabolizatorima. Više koncentracije u plazmi povećavaju rizik za nuspojave.	Izbjegavati primjenu TCA zbog povećanog rizika od razvoja nuspojave. Razmotriti uvođenje alternativnog lijeka koji se ne metabolizira putem CYP2D6. Ako se primjenjuju TCA, razmotriti uvođenje terapije s 50% preporučene početne doze. Praćenje i prilagodba doze s pomoću TDM-a.	Snažna

CYP2C19 ultrabrzi metabolizatori imaju niske plazmatske koncentracije lijeka amitriptilina i povećanu koncentraciju nortriptilina. Dolazi do disbalansa iako je ukupna koncentracija

amitriptilina i nortriptilina normalna. Preporuka je u tom slučaju povećati dozu amitriptilina ili dati sekundarni amin ili SSRI. Spori metabolizatori imaju veću mogućnost pojave nuspojave zbog veće koncentracije amitriptilina u omjeru. Potrebno je smanjiti početnu dozu za 50 % i terapijski pratiti pacijenta (tablica 14) (30).

Tablica 14. Preporuke za doziranje tercijarnih amina prema fenotipu CYP2C19 (8).

Fenotip	Implikacija	Terapijske preporuke	Klasifikacija preporuke
CYP2C19 ultrabrzi metabolizatori	Pojačan metabolizam tercijarnih amina u usporedbi s brzim metabolizatorima. Pojačana konverzija tercijarnih amina u sekundarne amine može utjecati na terapijski odgovor ili nuspojave.	Izbjegavati tercijarne amine zbog potencijalno lošeg odgovora. Razmotriti uvođenje alternativnog lijeka koji se ne metabolizira putem CYP2C19. Ako se primjenjuju TCA potrebno je praćenje i prilagodna doze s pomoću TDM-a.	Opcionalno
CYP2C19 brzi metabolizatori	Normalni metabolizam tercijarnih amina.	Započeti terapiju sa preporučenom standardnom početnom dozom.	Snažna
CYP2C19 intermedijarni metabolizatori	Smanjen metabolizam tercijarnih amina u uporedbi s normalnim metabolizatorima.	Započeti terapiju sa preporučenom standardnom početnom dozom.	Snažna
CYP2C19 spori metabolizatori	Znatno smanjen metabolizam tercijarnih amina u usporedbi s brzim metabolizatorima. Smanjena konverzija tercijarnih amina u sekundarne amine može utjecati na terapijski odgovor ili nuspojave.	Izbjegavati tercijarne amine zbog potencijalno lošeg odgovora. Razmotriti uvođenje alternativnog lijeka koji se ne metabolizira putem CYP2C19. Ako se primjenjuju tercijarni amini, potrebno je smanjiti početnu dozu za 50% i potrebno je praćenje te prilagodba doze s pomoću TDM-a.	Umjerena

CPIC daje kombinirane smjernice za doziranje amitriptilina prema CYP2D6 i CYP2C19 fenotipu što je prikazano u tablici 15 (30).

Tablica 15. Preporuke za doziranje amitriptilina prema fenotipovima CYP2D6 i CYP2C19 (30).

Fenotip	CYP2D6 ultrabrzi metabolizatori	CYP2D6 brzi metabolizatori	CYP2D6 intermedijarni metabolizatori	CYP2D6 spori metabolizatori
CYP2C19 ultrabrzi metabolizatori	Izbjegavati upotrebu amitriptilina (opcionalno).	Razmotriti upotrebu drugog lijeka koji se ne metabolizira putem CYP2C19 (opcionalno).	Razmotriti upotrebu drugog lijeka koji se ne metabolizira putem CYP2C19 (opcionalno).	Izbjegavati upotrebu amitriptilina (opcionalno).
CYP2C19 brzi metabolizatori	Izbjegavati upotrebu amitriptilina. Ako se koristi amitriptilin, razmotriti titraciju do većih ciljnih doza (snažna).	Započeti terapiju sa preporučenom standardnom početnom dozom. (snažna)	Razmotriti 25 % smanjenje standardne početne doze (umjerena)	Izbjegavati upotrebu amitriptilina. Ako se amitriptilin koristi, razmotriti smanjenje standardne početne doze za 50% (snažna).
CYP2C19 intermedijarni metabolizatori	Izbjegavati upotrebu amitriptilina (opcionalno).	Započeti terapiju sa preporučenom standardnom početnom dozom (snažna).	Razmotriti smanjenje standardne početne doze za 25% (opcionalno).	Izbjegavati upotrebu amitriptilina. Ako se amitriptilin koristi, razmotriti smanjenje standardne početne doze za 50% (opcionalno)
CYP2C19 spori metabolizatori	Izbjegavati upotrebu amitriptilina (opcionalno).	Izbjegavati upotrebu amitriptilina. Ako se amitriptilin koristi, razmotriti smanjenje standardne početne doze za 50% (umjerena).	Izbjegavati upotrebu amitriptilina (opcionalno).	Izbjegavati upotrebu amitriptilina (opcionalno).

FDA predlaže terapijsko praćenje koncentracije tricikličkih antidepresiva u plazmi kada se u terapiji koristi drugi lijek koji je inhibitor CYP2D6 (13).

Poznate su optimalne doze tricikličkih antidepresiva te su plazmatske koncentracije prediktori toksičnosti i učinkovitosti. TCA imaju farmakokinetička svojstva koja se mogu međusobno usporediti pa se smjernice za amitriptilin mogu ekstrapolirati i na druge TCA (klomipramin, desipramin, doksepin, imipramin, trimipramin) (30).

Genotipiziranje je najbolje raditi prije početka terapije tricikličkim antidepresivom (9). Nakon nekoliko mjeseci terapije, genotipizacija ima manji značaj jer je doza možda već podešena po plazmatskoj koncentraciji, nuspojavama i kliničkom odgovoru (30).

4.4.2.1. Neuropatska bol

Neuropatska bol se liječi manjom dozom amitriptilina od 25 mg/dan. CYP2D6 i CYP2C19 spori i intermedijarni metabolizatori neće razviti nuspojave zbog povećane plazmatske koncentracije jer je početna doza manja. Nije potrebna prilagodba doze, potrebno je samo pratiti neželjene štetne učinke. CYP2D6 ultrabrzi metabolizatori imaju manje plazmatske koncentracije i moguć je neuspjeh u liječenju te je bolje amitriptilin zamijeniti drugim prikladnijim lijekom. Potreban je oprez kod kombinacije CYP2D6 sporih i CYP2C19 sporih ili intermedijarnih metabolizatora (32).

Zbog manjka studija u pedijatrijskoj populaciji, ove smjernice se ne mogu primjenjivati kod djece (30).

Mnogi pacijenti trebaju politerapiju koja može utjecati na plazmatske koncentracije TCA. Primjer je upotreba amitriptilina i inhibitora CYP2D6 (npr. fluoksetin) kada dolazi do povećanja plazmatske koncentracije amitriptilina i tada se pacijenti tretiraju kao spori metabolizatori CYP2D6. Kod starijih pacijenata ili kod pacijenata koji imaju bolesti bubrega i/ili jetre mogu biti potrebne manje doze TCA. Treba uzeti u obzir i interakcije lijek-lijek (30).

4.5. DPWG smjernice

Nizozemske smjernice DPWG-a (33) donekle se razlikuju od smjernica CPIC-a te imaju konkretnije preporuke doza kad je potrebno smanjiti ili povećati dozu lijeka. Za razliku od smjernica CPIC-a, nema preporuke za doziranje fluvoksamina jer nema dovoljno dokaza da zbog smanjene funkcije CYP2D6 kod sporih i intermedijarnih metabolizatora postoji veća

šansa za razvoj neželjenih štetnih učinaka. Također, nema dovoljno dokaza o smanjenoj učinkovitosti fluvoksamina kod ultrabrzih metabolizatora.

Kod upotrebe fluoksetina, spori i intermedijarni metabolizatori imaju smanjenu aktivnost CYP2D6 te se mijenja omjer plazmatske koncentracije fluoksetina i norfluoksetina, no ne i ukupna koncentracija tih aktivnih supstanci. Takva promjena nema učinka na nuspojave ili odgovor na lijek te nema preporuka za ovu interakciju gen-lijek.

Također, kod korištenja mirtazapina, koncentracija u plazmi se povećava kod sporih i intermedijarnih metabolizatora, no ne utječe na povećan rizik od nuspojava ili smanjenog učinka mirtazapina. Kod ultrabrzih metabolizatora postoji vrlo mali utjecaj na koncentraciju u plazmi, stoga nema preporuke za ovu interakciju gen-lijek.

Osim za SSRI i TCA, DPWG smjernice daju preporuku i za doziranje venlafaksina. Kod ultrabrzih i brzih metabolizatora, preporuka je izbjegavati upotrebu, a kod sporih metabolizatora početna se doza treba povećati 1,5 puta (33). Detaljnije preporuke za doziranje prema CYP2D6 fenotipu su u tablici 16.

Tablica 16 . DPWG smjernice za doziranje antidepresiva prema fenotipu CYP2D6 (33).

Lijek	CYP2D6 spori metabolizatori	CYP2D6 intermedijarni metabolizatori	CYP2D6 ultrabrzi metabolizatori
amitriptilin	Koristiti 70% standardne doze i pratiti učinkovitost i nuspojave te mjeriti plazmatsku koncentraciju amitriptilina i nortriptilina .	Koristiti 75% standardne doze i pratiti učinkovitost i nuspojave te mjeriti plazmatsku koncentraciju amitriptilina i nortriptilina.	Povećati standardnu dozu za 1,4 puta i pratiti učinak i nuspojave ili plazmatsku koncentraciju Z-10-hidroksi metabolita ^a . Ili koristiti alternativni lijek koji se ne metabolizira putem CYP2D6 (citalopram i sertralin).
klomipramin	Koristiti 50% standardne doze i pratiti učinak i nuspojave ili plazmatsku koncentraciju klomipramina i desmetiklomipramina ^b	Koristiti 70% standardne doze i pratiti učinak i nuspojave ili plazmatsku koncentraciju klomipramina i desmetiklomipramina ^b	Povećati standardnu dozu za 50% i pratiti učinak i nuspojave ili plazmatsku koncentraciju klomipramina i desmetiklomipramina ^b
doksepin	Koristiti 40% standardne doze i pratiti učinak i nuspojave ili plazmatsku koncentraciju doksepina i nordoksepina ^c	Koristiti 80% standardne doze i pratiti učinak i nuspojave ili plazmatsku koncentraciju doksepina i nordoksepina ^c	Koristiti duplu standardnu dozu i pratiti učinak i nuspojave ili plazmatsku koncentraciju doksepina i nordoksepina ^c . Ili dati alternativni lijek koji se ne metabolizira putem CYP2D6 (citalopram i sertralin).
imipramin	Koristiti 30% standardne doze i pratiti učinak i nuspojave ili plazmatske koncentracije imipramina i desipramina ^d	Koristiti 70% standardne doze i pratiti učinak i nuspojave ili plazmatske koncentracije imipramina i desipramina ^d	Povećati standardnu dozu za 1.7 puta i pratiti učinak i nuspojave ili plazmatske koncentracije imipramina i desipramina. Ili dati drugi lijek koji se ne metabolizira putem CYP2D6.

Lijek	CYP2D6 spori metabolizatori	CYP2D6 intermedijarni metabolizatori	CYP2D6 ultrabrzi metabolizatori
nortriptilin	Koristiti 40% standardne doze i pratiti učinak i nuspojave ili plazmatske koncentracije ^e .	Koristiti 60% standardne doze i pratiti učinak i nuspojave ili plazmatske koncentracije ^e .	Povećati standardnu dozu za 1.7 puta i pratiti učinak i nuspojave ili plazmatske Z-hidroksinortriptilina ^f . Ili dati drugi lijek koji se ne metabolizira putem CYP2D6 (citalopram i sertralin).
paroksetin	Nema preporuke ^g	Nema preporuke ^g	Izbjegavati paroksetin zbog mogućeg smanjenog učinka. Dati drugi lijek koji se ne metabolizira putem CYP2D6.
venlafaksin	Izbjegavati venlafaksin, zamijeniti ga drugim lijekom koji se ne metabolizira putem CYP2D6. Ili smanjiti dozu i pratiti učinak i nuspojave ili plazmatske koncentracije venlafaksina i O-desmetilvenlafaksina.	Izbjegavati venlafaksin, zamijeniti ga drugim lijekom koji se ne metabolizira putem CYP2D6. Ili smanjiti dozu i pratiti učinak i nuspojave ili plazmatske koncentracije venlafaksina i O-desmetilvenlafaksina.	Povećati standardnu dozu za 1.5 puta ako to nuspojave dozvoljavaju. Ako ne, zamijeniti venlafaksin drugim lijekom koji se ne metabolizira putem CYP2D6.

^a plazmatske koncentracije Z-10-hidroksi amitriptilina veće od 40ng/ml su kardiotoksične

^b terapijski raspon zbroja plazmatske koncentracije klomipramina i desmetilklomipramina u terapiji depresije je 200-400 ng/ml. Koncentracija veća od 600ng/ml se smatra toksičnom

^c terapijski raspon zbroja plazmatske koncentracije doksepina i nordoksepina je 100-250 ng/ml. Koncentracije veće od 400 ng/ml se smatraju toksičnom

^d terapijski raspon zbroja plazmatske koncentracije imipramina i desimpiramina je 150-300 ng/ml. Vrijednosti veće od 500 ng/ml se smatraju toksičnima.

^e terapijski raspon notriptilina u plazmi je 50-150 ng/ml. Vrijednosti iznad 250 ng/ml se smatraju toksičnima.

^f plazmatske koncentracije Z-hidroksinortriptilina iznad 40 ng/ml su toksične.

^g koncentracija u plazmi može biti povećana, ali studije nisu pronašle klinički značaj

Preporuke za doziranje kod liječenja citalopramom, escitalopramom i sertralinom su vrlo slične kao smjernice CPIC-a. DPWG ograničava maksimalne dnevne doze kod sporih i intermedijarnih metabolizatora za citalopram i escitalopram (25). DPWG smjernice za doziranje antidepresiva prema CYP2C19 fenotipu prikazane su u tablici 17.

Tablica 17. DPWG smjernice za doziranje antidepresiva prema fenotipu CYP2C19 (33).

Lijek	CYP2C19 spori metabolizatori	CYP2C19 intermedijarni metabolizatori	CYP2C19 ultrabri metabolizatori
citalopram	Maksimalna dnevna doza za odrasle do 65 godina je 20mg, a za starije od 65 godine je 10 mg.	Maksimalna dnevna doza za odrasle do 65 godina je 30mg, a za starije od 65 godine je 15 mg.	Nema preporuke
escitalopram	Maksimalna dnevna doza za odrasle do 65 godina je 10mg, a za starije od 65 godine je 5 mg.	Maksimalna dnevna doza za odrasle do 65 godina je 15mg, a za starije od 65 godine je 7,5 mg.	Izbjegavati escitalopram i zamijeniti ga drugim lijekom koji se ne metabolizira putem CYP2C19.
imipramin	Koristiti 70% standardne doze i pratiti učinak i nuspojave ili plazmatsku koncentraciju imipramina i desipramina. Ili zamijeniti imipramin sa drugim lijekom koji se ne metabolizira putem CYP2C19.	Nema preporuke	Nema preporuke
sertralin	Maksimalna doza je 75 mg/dan. Titrirati dozu prema učinku i nuspojavama ili prema koncentraciji sertralina u plazmi.	Nema preporuke	Nema preporuke

4.6. Drugi mogući biljezi za farmakogenetiku antidepresiva

Farmakogenetički biljezi koji mogu imati utjecaja na odgovor na liječenje antidepresivima su: TPH2 (triptofan hidroksilaza-2), *ABCB1* (gen za P-glikoprotein), P-glikoprotein, *HTR1A* (gen za serotoninški receptor 5-HT1A), *TREK1* (gen za kalijev kanal KCNK2), fosfodiesteraza

11A, *SL6A4* (gen za serotonininski transporter 5-HTT), transkripcijski faktor CREB1, receptor P2RX7, antiapoptotički protein BCL2, *GRIK4* (gen za glutamatski receptor KA1), Fas/FasL sistem, moždani neurotrofski čimbenik BDNF (34). Postoji 288 *HTR2A* polimorfizama, no njihov klinički utjecaj na ishod liječenja je skroman (35). Smjernice za doziranje prema ovim polimorfizmina još ne postoje.

4.7. Farmakogenetika u Hrvatskoj

Istraživanje koje je rađeno u Odjelu za farmakogenomiku i individualizaciju terapije Kliničkog bolničkog centra Zagreb prikazuje kolika je raspodjela fenotipova CYP2C19 i CYP2D6 u hrvatskoj populaciji (tablica 18). Rezultati su slični kao i rezultati u drugim zemljama u srednjoj Europi i na Mediteranu (36).

Tablica 18. Učestalost previđenog fenotipa CYP2C19 i CYP2D6 u Hrvatskoj (36).

Fenotip	CYP2C19	CYP2D6
Spori metabolizator	2,4 %	5,59 %
Intermedijarni metabolizator	24,85 %	33,93 %
Brzi metabolizator	36,03 %	56,29 %
Ultrabrzi metabolizator	36,73 %	3,19 %

Izvešće o potrošnji lijekova za 2019. godinu u Hrvatskoj pokazuje da su psihoanaleptici (antidepresivi, psihostimulansi i lijekovi protiv demencije) na dvanaestom mjestu po definiranim dnevnim doza na 1000 stanovnika na dan (37). Financijski je ta skupina lijekova na dvadesetčetvrtom mjestu sa utrošenih 91,486.808 kuna u 2019. godini (38).

Ovi podaci, kao i podaci iz Europe i svijeta (39), pokazuju na dosta veliku učestalost propisivanja antidepresiva. To su lijekovi za koje postoje službene farmakogenetičke smjernice, stoga bi doziranje na temelju smjernica smanjilo zdravstvene troškove, povećalo učinkovitost i smanjilo nuspojave antidepresiva (40).

4.8. Klinička implementacija

Primjer jedne kliničke implementacije je Klinika Mayo gdje se koristi elektronski sustav upozorenja za 17 parova interakcija gen-lijek. Od antidepresiva tu su citalopram i *CYP2C19*, escitalopram i *CYP2C19*, fluoksetin i *CYP2D6*, fluvoksamin i *CYP2D6*, paroksetin i *CYP2D6*, venlafaksin i *CYP2D6* (41).

Korist farmakogenomike je u uporabi genetičkih podataka pojedinca koji mogu pomoći u predviđanju odgovora na lijek i u optimalnom odabiru lijeka i doze. Sve to omogućava sigurnije, učinkovitije i isplativije liječenje (42).

Unatoč sve većoj dostupnosti farmakogenetičkih testova i sve većoj prisutnosti smjernica za razne lijekove, implementacija u svakodnevnoj kliničkoj praksi zaostaje za tim mogućnostima i spoznajama. Zdravstveni djelatnici se uglavnom slažu da farmakogenetička testiranja mogu uvelike pridonijeti boljim ishodima farmakoterapije. Izazovi u radu su svakako nedovoljna educiranost zdravstvenih profesionalaca, cijena testova, nedostatak smjernica za doziranje pojedinih lijekova, nejasna interpretacija rezultata (43).

5. Zaključak

Antidepresivi su jedna od najpropisivanijih skupina lijekova. 30-50 % pacijenata nema zadovoljavajući odgovor na liječenje antidepresivima. Za maksimalan učinak i toleranciju, tj. učinkovito korištenje antidepresiva, potreban je personalizirani pristup liječenju. Objavljene su smjernice za doziranje antidepresiva temeljene na genetičkim razlikama. Genotipizacija je test koji se provodi jednom u životu i sve je dostupniji u kliničkoj praksi. No, genetičke informacije su samo jedan dio mozaika informacija i podataka koje treba razmotriti prije propisivanja terapije antidepresivima. Važne su i interakcije s drugim lijekovima, komorbiditeti, dob i životne navike. Farmakogenetičko testiranje može biti prošireno na receptore, transportere i druge enzime za što su potrebna dodatna istraživanja i zaključci temeljeni na dokazima. Upotreba objavljenih smjernica i veća implementacija farmakogenetike/farmakogenomike u kliničkoj praksi može poboljšati kliničke ishode, smanjiti nuspojave te umanjiti zdravstvene troškove.

6. Literatura

1. Mihaljević Peleš A, Šagud M. Klinička obilježja i dijagnoza afektivnih poremećaja. U: Antidepresivi u kliničkoj praksi. Mihaljević Peleš A, Šagud M (ur). Medicinska naklada; 2009, str 1-8.
2. Hrvatski zavod za javno zdravstvo: Depresija. Dostupno na: <https://www.hzjz.hr/sluzba-promicanje-zdravlja/depresija/> pristupljeno 19.5.2021.
3. Karlović D. Depresija: klinička obilježja i dijagnoza. *Medicus* 2017;26(2):161-165.
4. Šagud M, Mihaljević-Peleš A, Muck-Šeler D, Pivac N. Mehanizam djelovanja antidepresiva. U: Antidepresivi u kliničkoj praksi. Mihaljević Peleš A, Šagud M (ur). Medicinska naklada; 2009, str 19-30.
5. Plivamed. Mehanizam djelovanja antidepresiva i njihova klasifikacija. Dostupno na: <http://www.plivamed.net/aktualno/clanak/12431/Mehanizam-djelovanja-antidepresiva-i-njihova-klasifikacija.html> pristupljeno 18.7.2021.
6. Milosavljević F, Bukvić N, Pavlović Z i sur. Association of CYP2C19 and CYP2D6 poor and intermediate metabolizer status with antidepressant and antipsychotic exposure. *JAMA Psychiatry* 2021;78(3):270-280.
7. Šagud M. Interakcije psihofarmaka. U: Farmakogenomika u personaliziranoj medicini. Božina N(ur). Medicinska naklada; 2019, str. 72- 83.
8. Ganoci L, Božina N. Farmakogenomika u psihijatriji. U: Farmakogenomika u personaliziranoj medicini. Božina N (ur). Medicinska naklada; 2019, str 85-115.
9. Quaranta S, Dupouey J, Colle R, Verstuyft C. Pharmacogenetics of antidepressant drugs: State of the art and clinical implementation-recommendation from the French national network of pharmacogenetics. *Therapie* 2016;72(2):311-318.
10. Božina N, Pejnović L. Osnove farmakogenomike. U: Farmakogenomika i farmakovigilancija-sprječavanje nuspojava u individualizaciji terapije-upute i smjernice. Božina N, Macolić Šarinić V(ur). Medicinska naklada; 2013, str 1-22.
11. Nofziger C, Turner AJ, Sangkuhi K i sur. PharmVar genereview:CYP2D6. *Clin Pharmacol Ther* 2020;107(1):154-170.

12. Mihaljević-Peješ A, Šagud M. Uloga citokroma P450 (CYP) u liječenju psihofarmacima. U: Farmakogenomika i farmakovigilancija-sprječavanje nuspojava u individualizaciji terapije-upute i smjernice. Božina N, Macolić Šarinić V(ur). Medicinska naklada; 2013, str 77-88.
13. Kam H, Jeong H. Pharmacogenomic biomarkers and their applications in psychiatry. *Genes* 2020;11(12):1445.
14. Hicks JK, Bishop JR, Sangkuhl K i sur. Clinical pharmacogenetics implementation consortium (CPIC) guideline for CYP2D6 and CYP2C19 genotypes and dosing od selective serotonin reuptake inhibitors. *Clin Pharmacol Ther* 2015;98(2):127-134.
15. Mediline Plus. CYP2C19 gene. Dostupno na: <https://medlineplus.gov/genetics/gene/cyp2c19/> pristupljeno 23.7.2021.
16. Ganoci L, Trkulja V, Živković M, Božina T, Šagud M, Lovrić M, Božina N. ABCB1, ABCG2 and CYP2D6 polymorphism effects on disposition and response to long-acting risperidone. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2021;104:110042.
17. US food and drug administration. Drug Development and Drug Interactions | Table of Substrates, Inhibitors and Inducers. Dostupno na:<https://www.fda.gov/drugs/drug-interactions-labeling/drug-development-and-drug-interactions-table-substrates-inhibitors-and-inducers> pristupljeno 25.7.2021.
18. Božina N, Šimić I, Bradamante V. Interakcije lijekova-načela i primjeri kliničkih posljedica. U: Farmakogenomika i farmakovigilancija-sprječavanje nuspojava u individualizaciji terapije-upute i smjernice. Božina N, Macolić Šarinić V(ur). Medicinska naklada; 2013, str 113-126.
19. Božina N. Farmakogenetika u službi antidepresivne terapije. U: Antidepresivi u kliničkoj praksi. Mihaljević-Peješ A, Šagud M (ur). Medicinska naklada; 2009, str 75-86.
20. Gillman PK. Tricyclic antidepressant pharmacology and therapeutic drug interactions updated. *Br J Pharmacol* 2007;151(6):737–748.
21. Malki AD, Pearson RE. Drug–drug–gene interactions and adverse drug reactions. *Pharmacogenomics J* 2020;20(3):355–366.

22. Hanh M, Roll CS. The Influence of Pharmacogenetics on the Clinical Relevance of Pharmacokinetic Drug–Drug Interactions: Drug–Gene, Drug–Gene–Gene and Drug–Drug–Gene Interactions. *Pharmaceuticals* 2021;14(5):487.
23. Shah RR, Smith LR. Addressing phenoconversion: the Achilles' heel of personalized medicine. *Br J Clin Pharmacol* 2015;79(2):222-40.
24. Roden MD, McLeod LH, Relling VM, Williams SM, Mensah AG, Peterson FJ, Van Driest LS. Pharmacogenomics. *Lancet* 2019; 10;394(10197): 521–532.
25. Abdullah-Koolmees H, van Keulen A, Nijenhuis M, Deneer HM V. Pharmacogenetics guidelines: Overview and comparison of the DPWG, CPIC, CPNDS and RNPGx guidelines. *Front Pharmacol* 2020;11:595219.
26. CPIC. What is CPIC? Dostupno na: <https://cpicpgx.org/> pristupljeno 17.7.2021.
27. PharmKGB. DPWG: Dutch Pharmacogenetics Working Group. Dostupno na: <https://www.pharmkgb.org/page/dpwg> pristupljeno 17.7.2021.
28. Van Schaik RHN, Muller DJ, Serretti A, Ingelman-Sundberg M. Pharmacogenetics in Psychiatry: An update on clinical usability. *Front Pharmacol* 2020; 11:575540.
29. Caudle KE, Sangkuhl K, Whirl-Carrillo M i sur. Standardizing CYP2D6 genotype to phenotype translation: Consensus recommendation from the Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium and Dutch Pharmacogenetics Working Group. *Clin Transl Sci* 2020; 13:116-124.
30. Hicks JK, Sangkuhl L, Swen JJ i sur. Clinical pharmacogenetics implementation consortium guideline (CPIC) for CYP2D6 and CYP2C19 genotypes and dosing of tricyclic antidepressants:2016 update. *Clin Pharmacol Ther* 2017;102(1):37-44.
31. Rossow MK; Aka TI, Maxwell-Horn CA, Roden MD, Van Driest LS. Pharmacogenetics to predict adverse events associated with antidepressants. *Pediatrics* 2020;146(6).
32. Dean L. Amitriptyline therapy and CYP2D6 and CYP2C19 genotype. 2017 U: Medical Genetics Summaries. Pratt VM, Scott SA, Pirmohamed M, Esquivel B, Kane MS, Kattman BL, Malheiro AJ (ur). National Center for Biotechnology Information; 2012.-2017.

33. DPWG: Dutch Pharmacogenetics Working Group. Dostupno na: <https://www.knmp.nl/downloads/pharmacogenetic-recommendations-3mei2021.pdf>. pristupljeno 6.7.2021.
34. Alqahtani AM, Kumarappan C, Kumar V, Srinivasan R, Krishnaraju V. Understanding the genetic aspects of resistance to antidepressants treatment. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2020; 24(14): 7784-7795.
35. Kao CF, Kuo PH, Yu YWY, Yang AC, Lin E, Liu YL, Tsai JS. Gene-based association analysis suggests association of HTR2A with antidepressants treatment response in depressed patients. *Front Pharmacol* 2020;11;559601.
36. Ganoci L, Božina T, Mirošević Skvrce N, Lovrić M, Božina N. Genetic polymorphisms of cytochrome P450 enzymes: CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4 and CYP3A5 in Croatian population. *Drug Metabol Pers Ther* 2017;32(1):11-21.
37. Halmed. Izvješća o potrošnji lijekova. Dostupno na: https://halmed.hr/Novosti-i-edukacije/Publikacije-i-izvjesca/Izvjesca-o-potrosnji-lijekova/Izvjescje-o-potrosnji-lijekova-u-Republici-Hrvatskoj-u-2019/#Tablica_3 pristupljeno 18.7.2021.
38. Halmed. Izvješća o potrošnji lijekova. Dostupno na: https://halmed.hr/Novosti-i-edukacije/Publikacije-i-izvjesca/Izvjesca-o-potrosnji-lijekova/Izvjescje-o-potrosnji-lijekova-u-Republici-Hrvatskoj-u-2019/#Tablica_4 pristupljeno 18.7.2021.
39. Westergaard N, Sogaard Nielsen R, Jorgensen S, Vermehren C. Drug use in Denmark for drugs having pharmacogenomics (PGx) based dosing guidelines from CPIC or DPWG for CYP2D6 and CYP2C19 drug-gene pairs: Perspective for introducing PGx test to polypharmacy patients. *J Pers Med* 2020;10(1):3.
40. Verbelen M, Weale ME, Lewis CM. Cost-effectiveness of pharmacogenetic-guided treatment: Are we there yet? *Pharmacogenomics J* 2017; 7(5):395–402.
41. Weinshilboum R, Wang L. Pharmacogenomics: Precision Medicine and Drug Response. *Mayo Clin Proc.* 2017;92(11):1711–1722.
42. Berm EJJ, de Looff M, Wilffert B i sur. Economic Evaluations of Pharmacogenetic and Pharmacogenomic Screening Tests: A Systematic Review. Second Update of the Literature. *Plos One* 2016;11(1): e0146262.

43. Abou Diwan E, Zeitoun RI, Abou Haidar L, Cascorbi I, Khoueiry Zgheib N. Implementation and obstacles of pharmacogenetics in clinical practice: An international survey. *Br J Clin Pharmacol* 2019;85(9):2076-2088.

7. Popis kratica

ABCB1 - gen za P-glikoprotein

BCL2 - antiapoptotički protein

BDNF – moždani neurotrofni čimbenik engl. *Brain-derived neurotrophic factor*

CPIC – engl. *Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium*

CPNDS – engl. *Canadian Pharmacogenomics Network for Drug Safety*

CREB – protein koji veže element na odgovor cAMP-a (engl. *cAMP response element binding protein*)

DPWG - engl. *The Dutch Pharmacogenetics Working Group*

DSM 5 – Dijagnostički i statistički priručnik za mentalne bolesti 5

EMA – engl. *European Medicines Agency*

FDA - engl. *U.S. Food and Drug Administration*

GRIK4 - gen za glutamatni receptor KA1

HAM-D – Hamiltonova skala za depresiju (engl. *Hamilton depression scale*)

HTR1A - gen za serotoniniski receptor 5-HT1A

MAOI – inhibitori monoamino oksidaze

MKB-10 - 10. revizija Međunarodne klasifikacije bolesti i poremećaja

PCR - engl. *Polymerase Chain Reaction*

RNPGx - engl. *French National Network (Réseau) of Pharmacogenetics*

SERT – serotoniniski transporter

SL6A4 - gen za serotoniniski transporter 5-HTT

SNP – polimorfozam jednog nukleotida (engl. *Single Nucleotide Polymorphisms*)

SSRI – selektivni inhibitori ponovne pohrane serotoninina (engl. *Selective Serotonin Reuptake Inhibitor*)

TCA – triciklički antidepresivi (engl. *Tricyclic Antidepressant*)

TPH2 - triptofan hidroksilaza-2

TREK1- gen za kalijev kanal KCNK2