

# Genski polimorfizam CYP2D6 i metabolizam ksenobiotika

---

**Bilušić, Paula**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2021**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:029190>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-11-29**



*Repository / Repozitorij:*

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**

**MEDICINSKI FAKULTET**

**Paula Bilušić**

**Genski polimorfizam *CYP2D6* i metabolizam ksenobiotika**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2021.**

*Ovaj diplomski rad izrađen je na Zavodu za medicinsku kemiju i biokemiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, pod vodstvom doc. dr. sc. Tamare Božina i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2020./2021.*

## Popis kratica

CAR - konstitutivni receptor za androstan (engl. *constitutive androstane receptor*),

CNV - varijabilni broj kopija (engl. *copy number variation*)

CoA - koenzim A

DPWG - Nizozemska radna grupa za farmakogenetiku (Dutch Pharmacogenetics Working Group)

EM - brzi/normalni metabolizator (engl. *extensive metabolizer*)

FDA - Food and Drug Administration

IM - srednje brzi metabolizator (engl. *intermediate metabolizer*)

MT - N-metil-transferaza

NADPH - nikotinamid adenin dinukleotid fosfat

NAT - N-acetiltransferaza

NSAID - nesteroidni protuupalni lijekovi (engl. *non-steroidal anti-inflammatory drugs*)

PAPS - 3-fosfoadenozin-5-fosfosulfat

PM - spori metabolizator (engl. *poor metabolizer*)

PRAC - The Pharmacovigilance Risk Assessment Committee

SNP - polimorfizam jednog nukleotida (engl. *single nucleotide polymorphism*)

SSRI - selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (engl. *selective serotonin reuptake inhibitors*)

TCA - triciklički antidepresivi (engl. *tricyclic antidepressants*)

UGT - uridin-5-difosfat-glukuronoziltransferaza

UM - vrlo brzi metabolizator (engl. *ultrarapid metabolizer*)

# SADRŽAJ

## SAŽETAK

## SUMMARY

<b>1. UVOD</b> .....	1
<b>2. FARMAKOGENETIKA I FARMAKOGENOMIKA</b> .....	2
<b>3. BIOTRANSFORMACIJA LIJEKOVA</b> .....	4
3.1. PRVA FAZA HEPATIČNE BIOTRANSFORMACIJE .....	6
3.2. DRUGA FAZA HEPATIČNE BIOTRANSFORMACIJE .....	8
<b>4. POLIMORFIZAM GENA CITOKROMA P450(CYP)</b> .....	9
4.1. POLIMORFIZAM GENA CYP2D6 .....	10
<b>5. METABOLIZAM PUTEM CYP2D6</b> .....	11
<b>6. LIJEKOVI KOJI SE METABOLIZIRAJU PUTEM CYP2D6 I SMJERNICE ZA PRILAGODBU TERAPIJE PREMA FENOTIPU/GENOTIPU CYP2D6</b> .....	13
6.1. LIJEKOVI KOJI SE KORISTE ZA LIJEČENJE U PSIHIJATRIJI .....	13
6.1.1. ANTIPSIHOTICI .....	13
6.1.2. TRICIKLIČKI ANTIDEPRESIVI (TCA) .....	14
6.1.3. SELEKTIVNI INHIBITORI PONOVDNE POHRANE SEROTONINA (SSRI) .....	17
6.1.3.1. PAROKSETIN I FLUVOKSAMIN .....	17
6.1.3.2. FLUOKSETIN .....	20
6.1.3.3. VENLAFAKSIN .....	21
6.1.4. ATOMOKSETIN .....	21
6.2. LIJEKOVI KOJI SE KORISTE U LIJEČENJU SREDNJE DO JAKE BOLI (OPIOIDI) .....	24
6.2.1. KODEIN .....	24
6.2.2. TRAMADOL .....	27
6.2.3. OKSIKODON .....	29
6.3. LIJEKOVI KOJI SE KORISTE ZA LIJEČENJE MALIGNIH BOLESTI .....	30
6.3.1. TAMOKSIFEN .....	30
6.4. LIJEKOVI KOJI SE KORISTE U LIJEČENJU ARITMIJA I KARDIOVASKULARNIH BOLESTI .....	34
6.4.1. PROPAFENON .....	34
6.4.2. FLEKAINID .....	35
6.4.3. METOPROLOL .....	36

<b>7. ZAKLJUČAK.....</b>	<b>38</b>
<b>8. ZAHVALE .....</b>	<b>39</b>
<b>9. LITERATURA.....</b>	<b>40</b>
<b>10. ŽIVOTOPIS.....</b>	<b>44</b>

## SAŽETAK

### GENSKI POLIMORFIZAM *CYP2D6* I METABOLIZAM KSENOBIOTIKA

Paula Bilušić

Citokrom P450 2D6 (*CYP2D6*) je enzim koji sudjeluje u prvoj fazi biotransformacije ksenobiotika i endogenih molekula. Odgovoran je za metabolizam više od 25% lijekova. Gen za *CYP2D6* nalazi se na kromosomu 22, lokaciji 22q13.1 i sadrži 9 egzona koji kodiraju 497 aminokiselina. Karakteristika gena *CYP2D6* je njegova izrazita podložnost varijabilnostima, što je važno u kliničkoj praksi, s obzirom na to da *CYP2D6* sudjeluje u metabolizmu velikog broja lijekova. Za polimorfizme *CYP2D6* karakteristična su četiri metabolička fenotipa. Normalni metabolizatori zastupljeni su u otprilike 60 – 75%, a intermedijarni metabolizatori u 25 – 40% populacije. Incidencija sporih metabolizatora je 5 – 10% u bijeloj i crnoj afričkoj populaciji, a 1% u azijata. Vrlo brzi metabolizatori prisutni su u 1 – 10% bijele populacije. Najučestaliji nefunkcionalni alel je *CYP2D6\*4* i nalazimo ga u otprilike 20% Europljana, dok ga u Azijata gotovo nema. U Azijata je najzastupljeniji alel smanjene funkcije *CYP2D6\*10* (40%).

Genetička varijabilnost u genu *CYP2D6* može znatno utjecati na ishod i učinkovitost terapije lijekovima koji se metaboliziraju putem *CYP2D6*. Kod sporih metabolizatora koncentracija lijeka u plazmi je povećana, što može potaknuti razvoj štetnih nuspojava. Kako bi se spriječio razvoj nuspojava, preporučeno je smanjiti dozu lijeka kod sporih metabolizatora. S druge strane, kod vrlo brzih metabolizatora koncentracija lijeka u plazmi je smanjena i to može uzrokovati neadekvatan odgovor na terapiju. To se može prevenirati povećanjem doze lijeka kod vrlo brzih metabolizatora. Neki lijekovi prevode se u farmakološki aktivne metabolite tek djelovanjem enzima *CYP2D6* i tada spori metabolizatori imaju smanjene razine aktivnih metabolita, što dovodi do smanjenog terapijskog učinka, a vrlo brzi metabolizatori imaju povišene razine aktivnog metabolita te je moguć razvoj nuspojava. Danas postoje smjernice za odabir lijeka i doziranje prema genetičkom profilu pojedinca.

## SUMMARY

### GENETIC POLYMORPHISM OF *CYP2D6* AND METABOLISM OF XENOBIOTICS

**Paula Bilušić**

Cytochrome P450 2D6 (*CYP2D6*) is an enzyme which participates in the first phase of biotransformation of xenobiotics and endogenous molecules. It is responsible for the metabolism of more than 25% drugs. *CYP2D6* gene is located on chromosome 22, locus 22q13.1 and it contains 9 exons encoding 497 amino acids. Characteristic of *CYP2D6* gene is its pronounced susceptibility to variabilities which is important in clinical practice, because *CYP2D6* is involved in the metabolism of a large number of drugs. *CYP2D6* polymorphisms are characterized by four metabolic phenotypes. Normal metabolizers are present in approximately 60 – 75%, and intermediate metabolizers in 25 – 40% of the population. The incidence of slow metabolizers is 5 – 10% in white and black African populations, and 1% in Asians. Ultra rapid metabolizers are present in 1 – 10% of the white population. The most common non-functional allele is *CYP2D6\*4* and is found in approximately 20% of Europeans, while it is almost absent in Asians. In Asians, the allele of reduced function *CYP2D6\*10* (40%) is the most common.

Genetic variability of *CYP2D6* gene may significantly affect the outcome and efficacy of therapy with drugs metabolized by *CYP2D6*. In slow metabolizers, the plasma concentration of drug is increased, which may induce the development of harmful side effects. To prevent the development of side effects, it is recommended to reduce the dose of a drug in slow metabolizers. On the other hand, in ultra rapid metabolizers, plasma drug concentration is reduced and this may cause an inadequate response to therapy. This can be prevented by increasing the dose of a drug in ultra rapid metabolizers. Some drugs are remodeled into pharmacologically active metabolites only by the action of the enzyme *CYP2D6*. In that case slow metabolizers have reduced levels of active metabolites resulting in reduced therapeutic effect, and very fast metabolizers have elevated levels of active metabolite and the development of side effects is possible. Guidelines for drug selection and dosing according to an individual's genetic profile are available.



## 1. UVOD

Napredovanjem znanosti i medicine došlo se do spoznaja o patofiziologiji, patologiji i dijagnostici velikog broja bolesti. Tako se pojavila potreba i za razvojem velikog broja lijekova i terapijskih postupaka u liječenju tih bolesti. Različiti lijekovi koriste razne metaboličke puteve prilikom razgradnje i izlučivanja iz organizma. Uglavnom u metabolizmu lijekova sudjeluju specifični enzimi koji su najvećim dijelom prisutni u jetri. Kako su ti enzimi kodirani određenim genima, promjenom genskog koda za određeni enzim dolazi i do promjene njegove strukture i funkcije. Među pojedincima postoje razne varijante gena koji kodiraju enzime odgovorne za metabolizam lijekova. To ima veliki značaj u kliničkoj praksi jer uvelike utječe na učinkovitost i ishod terapije nekim lijekom. Tako za neke pojedince terapija određenim lijekom može biti optimalna, dok kod drugih ta ista terapija nema učinka. Isto tako će kod nekih pojedinaca doći do razvoja nuspojava na određenu terapiju, dok kod drugih to neće biti slučaj. To se događa zbog različite farmakokinetike određenog lijeka uslijed interindividualne razlike u enzimima za metabolizam lijekova. Grana farmakologije koja proučava utjecaj gena i genoma na farmakokinetiku lijekova naziva se farmakogenetika/farmakogenomika. Implementacijom farmakogenetike/farmakogenomike u kliničkoj praksi razvija se „personalizirana medicina“ koja za cilj ima individualnu prilagodbu terapije s obzirom na genotip pojedinca. U ovom radu biti će riječ o polimorfizmima jedne od podporodica enzima citokroma P450 (CYP). Geni koji kodiraju enzime CYP vrlo su podložni raznim genetičkim varijabilnostima i stoga su ti geni važan predmet proučavanja u farmakogenetici/farmakogenomici.

Svrha ovog preglednog diplomskog rada je prikazati kako polimorfizmi gena *CYP2D6* utječu na metabolizam ksenobiotika i endogenih molekula te posljedično na ishod i učinkovitost terapije. Enzim citokrom P450 2D6 (*CYP2D6*) sudjeluje u metabolizmu velikog broja lijekova te stoga genetički polimorfizmi ovog enzima znatno utječu na učinkovitost mnogih lijekova. Genotipizacijom i prilagođavanjem terapije na temelju genotipa pojedincima u kojih je terapija nekim lijekom bila neučinkovita ili je došlo do razvoja nuspojava može se postići bolja kontrola bolesti.

## 2. FARMAKOGENETIKA I FARMAKOGENOMIKA

Farmakogenetika i farmakogenomika su dva različita termina koja se često upotrebljavaju kao istoznačnica. Farmakogenetika se bavi proučavanjem međudjelovanja između pojedinog lijeka i gena, a farmakogenomika ispituje utjecaj većeg broja gena na učinkovitost i nuspojave terapije. To podrazumijeva da više različitih varijanti gena doprinosi varijabilnom odgovoru na primijenjenu farmakoterapiju (1).

Prvi izvori o povezanosti gena i metaboličkih varijacija zabilježeni su još u antičko doba kada je Pitagora uočio da on i dio populacije imaju smetnje nakon konzumacije boba (*Vicia faba*) u vidu simptoma hemolitičke anemije, što je kasnije objašnjeno deficitom glukoza-6-fosfat dehidrogenaze (1,2). Razvoj znanstvenog područja koje proučava interakciju gena i lijekova počinje nakon što se primijetilo da pojedinci, nositelji varijacija u genima za enzime koji sudjeluju u metabolizmu lijekova, razvijaju određene nuspojave nakon uvođenja lijekova (3). Farmakogenomika svoj pravi zamah dobiva nakon razvoja molekularnih genetičkih metoda kao što je paralelno sekvenciranje genoma poznato pod nazivom „next generation sequencing“ (NGS) (1,4). NGS omogućuje analizu velikog broja gena i utvrđivanje varijacija u malim regijama genoma, pa čak i polimorfizama jednog nukleotida (engl. *single nucleotide polymorphism*, SNP). Analizirala se povezanost i do sto tisuća genskih varijacija s odgovorom na lijekove i tako je uočen velik broj polimorfizama koji bi mogli biti uzrokom varijabilnih i štetnih učinaka lijekova. Osim polimorfizama u genima za enzime koji sudjeluju u metabolizmu lijekova, pronađen je također i značajan broj polimorfizama u genima za transportere, lokuse humanih leukocitnih antigena (HLA), citokine i razne druge proteine koji isto tako mogu utjecati na varijabilnost i štetnost djelovanja lijekova (3).

Danas je poznato preko 20 gena koji su povezani s odgovorom na lijekove. Više od 95% populacije sadrži u svom genomu barem jednu varijaciju djelotvornog („actionable“) farmakogena za koji postoji smjernica za doziranje nekog lijeka (1,2). Također se smatra da genetička varijabilnost ima 20-50% udjela u ukupnoj pojavnosti neočekivanih reakcija na lijek (1,5).

Nedavno, u vrlo bliskoj prošlosti, počinje se provoditi „personalizirana –precizna medicina“ koja je sve zastupljenija u medicinskoj praksi. Taj pojam podrazumijeva provođenje terapije na temelju dobivenih genetičkih informacija u pojedinih bolesnika. Radi brže integracije kliničke farmakogenetike, osnovana je mreža farmakogenetičkih društava na međunarodnoj razini među kojima je najvažnija *The Pharmacogenomics Knowledge Base (PharmGKB)*. Osnovana su i udruženja poput Konzorcija za kliničku primjenu farmakogenetike (*Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium, CPIC*) koja na temelju novih saznanja iz područja farmakogenetike donose preporuke i smjernice za odabir i doziranje lijekova prema genotipu pojedinca. Tako uz čimbenike kao što su dob, spol, komorbiditeti, popratna terapija, navike (pušenje, alkohol), funkcija jetre i bubrega, imamo i farmakogenetičke čimbenike koji su sve više uključeni u stvaranje smjernica za odabir najprikladnijeg lijeka i doze za svakog bolesnika.

Farmakogenetičke analize su u zadnje vrijeme sve zastupljenije u rutinskoj praksi i omogućuju otkrivanje bolesnika s povećanim rizikom za razvoj neželjenih nuspojava na određene lijekove i prije početka liječenja. Također, sve više lijekova sadržava informacije o farmakogenomici i to u području terapijske indikacije, doziranja i kontraindikacija. Postoje i različite smjernice koje naglašavaju važnost uvođenja farmakogenomike u procese razvoja novih lijekova (6).

### 3. BIOTRANSFORMACIJA LIJEKOVA

Smatra se da se sustav biotransformacije lijekova evolucijski razvijao u sisavaca u svrhu potrebe za detoksikacijom i izlučivanjem raznih toksina i biljnih produkata iz organizma, a kasnije se taj sustav proširio na lijekove i razne druge ksenobiotike iz okoliša. Bubrezi imaju glavnu ulogu u izlučivanju polarnih i malih molekula iz organizma, dok to nije slučaj kod lipofilnih molekula. Polarne molekule su potpuno ionizirane, a lipofilne su neionizirane ili djelomično ionizirane pri fiziološkom pH te se one većinom reapsorbiraju iz glomerularnog filtrata. Također, neke se lipofilne molekule vežu za proteine plazme što dodatno otežava njihovu filtraciju u glomerulu. Iz navedenih podataka možemo zaključiti da bi izlučivanje i trajanje učinka pojedinih lijekova, koji sadrže farmakološki aktivne lipofilne molekule, bilo produljeno da njihov put odstranjenja iz organizma ovisi samo o bubrezima. Međutim, postoje razni enzimi koji sudjeluju u metabolizmu ksenobiotika pri čemu se lipofilne molekule transformiraju u molekule topljive u vodi, koje se zatim lakše izlučuju. Uglavnom su metabolički produkti ksenobiotika manje aktivni od izvorne tvari, neki su inaktivni, a neki čak mogu biti i pojačano aktivni ili toksični.

Stoga, biotransformacija nekog lijeka može rezultirati trima ishodima, a to su: detoksikacija i izlučivanje iz organizma, transformacija u farmakološki aktivni oblik i stvaranje toksičnih metabolita. Glavnina biotransformacije lijekova odvija se u jetri pomoću raznih enzima i zato je varijabilnost u farmakokinetici većine lijekova određena varijabilnom metaboličkom funkcijom jetre. Tu značajnu ulogu ima genetička predispozicija koja određuje kapacitet enzima i transportera potrebnih za prijenos lijekova u i iz stanica na različitim membranskim barijerama.

Za sigurnu i učinkovitu terapiju potrebno je znati koji enzimi i transporteri sudjeluju u biotransformaciji lijekova. Genetički polimorfizmi mogu znatno utjecati na farmakoterapiju s brojnim posljedicama, a neke od njih su produljenje i pojačavanje farmakološkog učinka, toksičnost s razvojem nuspojava, izostanak aktivacije predlijeka, izostanak učinka pri preporučenim dozama te potreba za većim dozama, aktivacija alternativnih i štetnih putova metabolizma i interakcija lijekova. Važno je također napomenuti da većina enzima koji sudjeluju u metabolizmu ksenobiotika koriste metaboličke putove odgovorne za metabolizam endogenih

molekula kao što su na primjer steroidni hormoni, kolesterol, aktivni oblici vitamina D i žučne kiseline.

Sam proces biotransformacije lijekova odvija se u razdoblju između ulaska lijeka u cirkulaciju do njegovog potpunog izlučivanja iz organizma. Taj proces se dijeli u reakcije I. i II. faze. U reakcijama prve faze lipofilne molekule lijeka transformiraju se u polarne molekule dodavanjem ili otkrivanjem funkcionalnih skupina (-OH, -NH<sub>2</sub>, -SH) i u tom obliku se lakše izlučuju putem bubrega ukoliko su dovoljno polarne. Međutim, mnogi produkti prve faze se i dalje sporo izlučuju te ulaze u reakciju druge faze u kojoj dolazi do vezanja endogenih supstrata poput glukuronske kiseline, sumporne kiseline, octene kiseline ili aminokiselina s funkcionalnim skupinama. Tako nastaju produkti velike polarnosti koji se zatim lako izlučuju. U nekim slučajevima reakcija druge faze može prethoditi reakciji prve faze. To se, na primjer, događa kod izoniazida. Njegov hidrazidni dio stvara N-acetil konjugat u reakciji druge faze te taj konjugat zatim postaje supstrat u reakciji prve faze u kojoj dolazi do hidrolize u izonikotinsku kiselinu.

Osim u jetri, biotransformacija lijekova može se odvijati i u nekim drugim tkivima, primjerice u probavnom sustavu, plućima, koži, bubrezima i mozgu. Uglavnom se lijekovi apsorbiraju u probavnom sustavu nakon čega ulaze u portalni krvotok i dolaze do jetre gdje se zatim odvija njihova biotransformacija. Taj proces se naziva učinkom prvog prolaska. Međutim, neki lijekovi se značajnije metaboliziraju u crijevu (klonazepam, klorpromazin, ciklosporin) nego u jetri, što dodatno pridonosi cjelokupnom učinku prvoga prolaska i eliminacije lijeka.

Većinu reakcija biotransformacije kataliziraju specifični stanični enzimi. Ti enzimi mogu biti smješteni u endoplazmatskom retikulumu (ER), citoplazmi, mitohondrijima, lizosomima, pa čak i u staničnoj jezgri ili citoplazmatskoj membrani. Enzimi obje faze pokazuju značajnu genetičku polimorfnost što utječe na farmakokinetiku, ukupnu bioraspoloživost i u konačnici na učinkovitost i sigurnost lijekova. Važno je naglasiti da pojedini lijekovi i ksenobiotici mogu inducirati, ali i inhibirati pojedine enzime, što je bitno za procjenu mogućih interakcija istodobno primijenjenih lijekova (6,7).

### 3.1. PRVA FAZA HEPATIČKE BIOTRANSFORMACIJE

Većina enzima koji metaboliziraju lijekove nalazi se u području lipofilne membrane glatkog endoplazmatskog retikuluma (ER). Te membrane se postupkom homogenizacije i razdvajanja staničnih frakcija reorganiziraju u mjehuriće poznate pod nazivom mikrosomi, koji sadržavaju većinu morfoloških i funkcionalnih obilježja intaktne membrane ER. Razlikujemo dva tipa mikrosomskih enzima odgovornih za metabolizam lijekova. Prvi je flavoprotein, NADPH-citokrom P450-reduktaza, a drugi je hemoprotein citokrom P450 koji služi kao terminalna oksidaza. Naziv „citokrom P450“ izveden je iz spektralnih svojstava tog hemoproteina. Naime, kada se spomenuti hemoprotein nalazi u reduciranom, to jest fero obliku, on veže ugljikov monoksid (CO) te nastaje spoj s maksimalnom apsorpcijom svjetlosti valne duljine 450 nm. Za mikrosomsku oksidaciju lijeka potrebni su citokrom P450, P450-reduktaze, NADPH i molekularni kisik. Za razliku od nekih drugih enzima, primjerice enzima druge faze, citokromi P450 su spori katalizatori i reakcije koje oni kataliziraju su, u pravilu, spore (7).

Najvažnije izoforme citokroma P450 predstavljaju CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C9, CYP2D6, CYP2E1 i CYP3A4. Na njih redom otpada 15%, 4%, 1%, 20%, 5%, 10%, 30% ukupne količine citokroma P450 u ljudskim jetrima. Samo CYP3A4 odgovoran je za metabolizam više od 50% lijekova. Metabolizam određenog lijeka pomoću pojedinih citokroma P450 može se ispitati *in vitro* pomoću selektivnih funkcijskih biljega, selektivnih kemijskih inhibitora P450 i protutijela na P450. *In vivo* se taj učinak može ispitati pomoću neinvazivnih selektivnih biljega putem izdahnutog zraka ili urina, u kojima se zatim određuje prisutnost specifičnih metabolita nakon primjene supstrata za pojedine enzime P450 (6,7).

Učestala primjena nekih lijekova, koji su ujedno supstrati za enzime P450, može inducirati ekspresiju tih istih enzima. To dovodi do pojačane transkripcije i translacije gena za dotične inducirane enzime, kao i do pojačane sinteze hema, njihovog kofaktora. Posljedica indukcije enzima P450 je ubrzana razgradnja i smanjeni farmakološki učinak samog lijeka koji je inducirao ekspresiju enzima, ali isto tako i nekog drugog, istodobno primijenjenog lijeka koji je također supstrat za dotični enzim. Nasuprot tome, pri terapiji lijekovima koji se djelovanjem P450

enzima prevode u aktivne metabolite, indukcijom može doći do pogoršanja toksičnog učinka lijeka.

Osim lijekova, određeni kemijski agensi (npr. benzo(a)piren) također mogu potaknuti indukciju ekspresije P450 enzima. Benzo(a)piren je policiklički aromatski ugljikovodik koji je inače prisutan u dimu cigareta, mesu pečenom na roštilju te u drugim produktima nastalima organskom pirolizom i poznato je da može dovesti do indukcije CYP1A enzima. Receptor za aromatske policikličke ugljikovodike, poznat pod nazivom AhR (engl. *aryl hydrocarbon receptor*), nalazi se u citoplazmi. Vezanjem supstrata dolazi do premještanja kompleksa induktor-receptor u jezgu gdje dolazi do indukcije CYP1A enzima. Osim citoplazmatskog AhR receptora, postoje i receptori u staničnoj jezgri, to jest *receptori siročići*, koji također mogu inducirati enzime P450. Primjer za jedan takav receptor je receptor X za pregnan, PXR (engl. *pregnane X receptor*), koji je odgovoran za indukciju enzima CYP3A različitim kemijskim spojevima (deksametazon, mifepriston, rifampin, fenobarbital, atorvastatin i hiperforin – sastojak gospine trave). Još neki primjeri receptora siročića su konstitutivni receptor za androstan (CAR, engl. *constitutive androstane receptor*) i receptor za aktivator proliferacije peroksisoma tip  $\alpha$  (PPAR $\alpha$ , engl. *peroxisome proliferator-activated receptor  $\alpha$* ). PPAR je obilno prisutan u jetri i bubrezima, a fiziološki je važan za regulaciju metabolizma masnih kiselina. Naime, taj receptor veže masne kiseline i inducira ekspresiju CYP3A4, koji zatim metabolizira masne kiseline poput arahidonske i njezinih fiziološki važnih metabolita. Što se tiče lijekova, važni ligandi za PPAR $\alpha$  su lijekovi za smanjenje koncentracije lipida (fenofibrat i gemfibrozil).

Neki lijekovi mogu inhibirati određene enzime. Primjerice, lijekovi koji u svojoj kemijskoj strukturi sadrže imidazolski prsten (cimetidin, ketokonazol), čvrsto vežu željezo iz hema i kompetitivnom inhibicijom suprimiraju metabolizam endogenih supstrata (npr. testosterona) ili nekih drugih tvari i lijekova koji se inače razgrađuju pomoću tih enzima (7).

### 3.2. DRUGA FAZA HEPATIČKE BIOTRANSFORMACIJE

Lijek ili njegov metabolit nastao u reakciji I. faze, da bi se lakše izlučio iz organizma, ulazi u reakciju II. faze. U reakcijama II. faze dolazi do stvaranja konjugata između supstrata i neke endogene molekule, te su takvi konjugati uglavnom polarne molekule koje se lakše izlučuju iz organizma. Za stvaranje konjugata potrebni su specifični prijenosni enzimi (transferaze) koji se nalaze u mikrosomima ili u citoplazmi. Najzastupljeniji među njima jesu uridin-5-difosfat-glukuronoziltransferaze (UGT). To su mikrosomski enzimi i kataliziraju povezivanje specifične endogene molekule (poput UDP derivata glukuronske kiseline) s lijekom ili endogenim metabolitom (primjerice bilirubinom).

Jedanaest sulfottransferaza kataliziraju sulfataciju supstrata koristeći se 3-fosfoadenozin-5-fosfosulfatom (PAPS) kao endogenim donatorom sulfatnih skupina. Citoplazmatske i mikrosomske glutation-transferaze također su uključene u metabolizam lijekova i ksenobiotika te leukotriena i prostaglandina. Supstrati N-acetiltransferaza (NAT), koje kao kofaktor koriste acetil-CoA su tvari koje sadrže aromatske amine ili hidrazinski dio (npr. izoniazid). N-metil-transferaze (MT) kataliziraju reakcije O-, S- i N- metilacije uz posredovanje S-adenozin-L-metionina. I konačno, epoksid-hidrolaze hidroliziraju epoksidge lijekova, ksenobiotika i endobiotika koji su nastali oksidacijom djelovanjem citokroma P450.

Za reakcije konjugacije se dugo smatralo da dovode do nastanka inaktivnih molekula i da su to zapravo prave detoksikacijske reakcije. Međutim, danas je poznato da neke konjugacijske reakcije mogu rezultirati stvaranjem toksičnih spojeva odgovornih za štetan učinak lijekova, na primjer acil-glukuronidacija nesteroidnih protuupalnih lijekova, zatim O-sulfatacija N-hidroksiacetil-aminofluorena i N-acetilacija izoniazida. Osim toga, sulfatacija pretvara predlijeke minoksidil u vrlo potentan vazodilatator, a morfin-6-glukuronid potentniji je od samog morfina (7).



#### 4. POLIMORFIZAM GENA ZA CITOKROM P450 (CYP)

Prema brzini i sposobnosti metaboliziranja lijekova, do 2017.godine razlikovana su četiri terminološki različita fenotipa:

1. slabi/spori metabolizator (engl. *poor metabolizer*, PM)
2. srednje brzi metabolizator (engl. *intermediate metabolizer*, IM)
3. brzi/normalni metabolizator (engl. *extensive metabolizer*, EM)
4. vrlo brzi metabolizator (engl. *ultrarapid metabolizer*, UM) (6).

Nakon što su informacije o genotipovima postale dostupne, uvodi se novo nazivlje za određivanje brzine metaboliziranja lijekova u pojedinca. Počinju se koristiti diplotipovi koji sadrže jedan majčin i jedan očev alel, a u nomenklaturi alela koristi se zvjezdica (\*). Svaki alel označen zvjezdicom (\*) definiran je specifičnom varijacijom sekvencije u genskom lokusu, na primjer polimorfizmi jednog nukleotida. Alel \*1 je „referentni alel“ i povezan je s enzimom normalne funkcije. Zbroj funkcionalne aktivnosti možemo odrediti ukoliko je poznata funkcionalna karakterizacija. Na primjer, 0 označava nefunkcionalnost, 0,5 djelomičnu funkciju, a 1,0 potpunu funkciju. Neki geni mogu biti potpuno izbrisani, primjerice *CYP2D6* (npr. delecija *CYP2D6*\*5) ili pak udvostručeni (npr. *CYP2D6* \*1xN, pri čemu N označava broj kopija gena). U slučaju prisutnosti više od jedne kopije, rezultat aktivnosti umnoži se brojem evidentiranih genskih kopija. Enzimska aktivnost je kodominantna osobina i ukoliko pojedinac ima jedan potpuno funkcionalan enzim, a drugi nefunkcionalan, on će imati srednju metaboličku aktivnost te se smatra srednjim metabolizatorom (IM).

Zbroj alelne aktivnosti se uglavnom kreće između 0 i 3 te se koristi za definiranje fenotipova:

1. 0 = PM (slabi/spori metabolizator)
2. 0,5 = IM (srednje brzi metabolizator)
3. 1,0 - 2,0 = EM (brzi/normalni metabolizator)
4. >2,0 = UM (vrlo brzi metabolizator) (3,6).

#### 4.1. POLIMORFIZAM GENA *CYP2D6*

*CYP2D6* je enzim odgovoran za metabolizam 25% lijekova, pretežno bazičnih spojeva, kao što su antidepresivi, antipsihotici, beta- blokatori i opioidni analgetici. Jedini od svih enzima P450 nije podložan indukciji, stoga genetička varijabilnost ima veliki utjecaj na njegovu enzimsku aktivnost (1).

Gen za *CYP2D6* nalazi se na 22. kromosomu, na lokaciji 22q13.1 i sadrži 9 egzona koji kodiraju ukupno 497 aminokiselina (1,8). Jedna od važnih karakteristika *CYP2D6* gena jest njegova izrazita podložnost različitim varijabilnostima. Njegove za sada poznate varijante evidentirane su u repozitoriju PharmVar, bazi Konzorcija za varijacije farmakogena te je za sada dokumentirano oko 140 različitih alela ovoga gena poznate i nepoznate funkcije. Varijabilnosti *CYP2D6* uključuju razne promjene u samom genu, a to mogu biti SNP, male insercije ili delecije, zatim delecije/duplikacije cijeloga gena (engl. *copy number variation, CNV*) te u konačnici preslagivanje gena i prisutnost pseudogena, koji su vrlo karakteristični za ovaj gen (1). Pseudogeni su nefunkcionalni geni vrlo slični nekom funkcionalnom genu. Nastali su duplikacijom ili reverznom transkripcijom funkcionalnog gena i uslijed nagomilavanja raznih mutacija izgubili su sposobnost kodiranja proteina. Poznato je da postoje dva takva pseudogena vrlo slična genu *CYP2D6*, a to su *CYP2D7* i *CYP2D8*, smješteni 9 i 19 kbp uzvodno od *CYP2D6* i imaju 94,2% i 89,1% sličnosti s genom *CYP2D6* (9,10). Sva tri gena imaju devet egzona, a *CYP2D6* i *CYP2D7* također sadrže i jednak 0,6 kbp dugačak nizvodni segment parova baza (9,11). Takva razina sličnosti između *CYP2D6* i njegovih pseudogena zahtjeva veliku specifičnost testova za genotipizaciju *CYP2D6* (9).

Sve ove varijacije kao rezultat mogu imati normalnu, djelomičnu ili dokinutu funkciju, a u slučaju povećanog broja kopija gena normalne funkcije imamo pojačanu funkciju karakterističnu za vrlo brze metabolizatore (UM) (1).

Kod polimorfizama *CYP2D6* također razlikujemo četiri karakteristična metabolička fenotipa koji nam govore o mogućim štetnim i terapijskim učincima supstrata tog enzima (PM, IM, EM, UM). Za fenotip *CYP2D6* ekstenzivnog metabolizma (EM) s homozigotnim divljim tipom alela

karakteristična je normalna enzimaska aktivnost i nalazimo ga u otprilike 60 – 75% populacije. S druge strane, heterozigotni prijelazni fenotip koji ima smanjenu enzimsku aktivnost (IM), prisutan je u 25 – 40% populacije. Fenotip slabog metabolizma (PM) dovodi do povećanja koncentracije lijeka supstrata u plazmi, a to može rezultirati razvojem nuspojava ili nedostatnom pretvorbom u aktivni metabolit. Fenotip PM ima učestalost 5 – 10% u bijeloj i crnoj afričkoj populaciji, a učestalost u azijata je 1%. Fenotip vrlo brzog metabolizma (UM) nalazimo u 1 – 10% bijele populacije i nastaje uslijed duplikacije ili višestrukih kopija gena te uzrokuje smanjene koncentracije lijekova supstrata u plazmi ili pak povećanu pretvorbu u aktivni metabolit, a nasljeđuje se autosomno dominantno (12). U hrvatskoj populaciji prisutno je 5,6% PM, a 4,4% u svom genomu sadrži duplikacije alela *CYP2D6*. U mediteranskim državama, kao što su Grčka, Italija i Španjolska, postoji veća učestalost UM nego u hrvatskoj populaciji (13).

Među različitim populacijama prisutne su razlike u varijacijama gena *CYP2D6* (14). Tako, na primjer, najučestaliji nefunkcionalni alel *CYP2D6\*4* nalazimo u otprilike 20% Europljana, dok je u Azijata gotovo odsutan. U Azijata je pak najzastupljeniji alel smanjene funkcije *CYP2D6\*10* (40%), što za posljedicu ima velik broj srednje brzih metabolizatora u toj populaciji (1,6). Delecija *CYP2D6\*5* ima relativno sličnu učestalost u europskoj, azijskoj i afričkoj populaciji (3-5%) (1,6), što nam govori u prilog tome da je ta mutacija najvjerojatnije nastala prije odvajanja triju velikih rasa, dakle prije više od 100.000 godina (6). U hrvatskoj populaciji nefunkcionalni aleli \*3, \*4, \*5 i \*6 su slično zastupljeni kao i u ostatku europske populacije. Najučestaliji nefunkcionalni alel u Hrvata je alel \*4 (13). Valja napomenuti da se u kliničkoj primjeni genotipizacija vrši samo za alele poznatog učinka i dovoljne učestalosti u populaciji (1). Pomoću samo devet alela moguće je predvidjeti više od 95% fenotipova *CYP2D6*. Nefunkcionalni aleli su \*3, \*4, \*5, \*6, aleli smanjene funkcije su \*10, \*17 i \*41, a \*1 i \*2 su aleli potpuno normalne funkcije (1,6).

## 5. METABOLIZAM DJELOVANJEM *CYP2D6*

U lijekove koji su supstrati za *CYP2D6* ubrajamo antidepresive (fluoksetin, paroksetin, venlafaksin), antipsihotike (aripiprazol, risperidon), antiaritmike (flekainid, propafenon),

antiemetike (ondansetron), neke antineoplastike (tamoksifen), blokatore  $\beta$ -adrenergičkih receptora (karvedilol, metoprolol), opioidne analgetike (kodein, tramadol) i druge (1,15).

Osim za metabolizam lijekova, enzimi CYP značajni su i za metabolizam nekih endogenih supstrata. Tako, primjerice, postoji sve veći broj dokaza o važnosti cerebralnih citokroma za metabolizam endogenih supstrata u mozgu (monoamini i neurotransmitori, kolesterol, neurosteroidi, vitamini, arahidonska kiselina). Alternativni putovi sinteze dopamina i serotonina putem CYP enzima u dijelovima mozga povezanim sa shizofrenijom i depresijom mogu doprinijeti razvoju tih bolesti. Istraživanja *in vitro* su pokazala da humani CYP2D6 katalizira sintezu dopamina i serotonina, koja se pokazala učinkovitijom u ljudskom nego u štakorskom. Stoga se može pretpostaviti da CYP2D6 sudjeluje i u razvoju ljudskoga mozga, homeostazi te također može imati ulogu u razvoju nekih mentalnih i neurodegenerativnih bolesti. Također, moguća je i modifikacija terapijskog učinka psihoaktivnih lijekova uzrokovana cerebralnim CYP enzimima, s obzirom da ti enzimi sudjeluju u metabolizmu endogenih supstrata u mozgu. Proveden je značajan broj istraživanja čiji rezultati dokazuju povezanost CNV na kromosomu 22, s nastankom različitih psihičkih poremećaja. S obzirom da se gen *CYP2D6* nalazi na 22 kromosomu, a enzim CYP2D6 ima ulogu u sintezi dopamina i serotonina, varijabilan broj kopija ovog gena može također biti od značaja u patogenezi psihičkih poremećaja (1).

## 6. LIJEKOVI KOJI SE METABOLIZIRAJU PUTEM CYP2D6 I SMJERNICE ZA PRILAGODBU TERAPIJE PREMA FENOTIPU/GENOTIPU

### 6.1. LIJEKOVI KOJI SE KORISTE ZA LIJEČENJE U PSIHIJATRIJI

#### 6.1.1. ANTIPSIHOTICI

Mnogi antipsihotici se metaboliziraju djelovanjem CYP2D6 enzima. Nizozemska radna grupa za farmakogenetiku (*Dutch Pharmacogenetics Working Group*, DPWG) je izdala nekoliko smjernica koje se odnose na genotip *CYP2D6*. DPWG smjernice preporučuju promjenu doze za aripiprazol, risperidon, haloperidol i ziklopiksol. U većem broju istraživanja ispitivalo se kakav utjecaj ima genotip *CYP2D6* na koncentracije antipsihotika u plazmi, pri čemu je koncentracija u PM u odnosu na EM bila i do 4,5 puta veća pri primijeni aripiprazola, haloperidola, risperidona, perfenazina i tioridazina. Osim toga, neki lijekovi stvaraju aktivne metabolite, primjerice aripiprazol i risperidon, pa i to treba uzeti u obzir prilikom primjene nekog od tih lijekova.

Neke studije povezanosti između polimorfizama *CYP2D6* i kliničke učinkovitosti ili sigurnosti terapije nisu pokazale značajne rezultate. Međutim, postoje brojna ograničenja tih studija koja dovode u pitanje točnost samih rezultata (mali broj uključenih bolesnika, heterogene metode utvrđivanja fenotipa, heterogene populacijske skupine, interakcije s istodobno primijenjenim lijekovima i tako dalje).

S druge strane, znatan broj studija dokazao je povezanost između polimorfizama *CYP2D6* i neželjenih učinaka, posebno tardivne diskinezije. Osim toga, dokazana je povezanost fenotipova sa nuspojavama nekih lijekova. Tako npr. *CYP2D6* spori metabolizatori (PM) imaju povećan rizik za razvoj ekstrapiramidnih nuspojava pri uzimanju haloperidola, a pri uzimanju risperidona imaju povećan rizik za produljenje QT intervala i razvoj parkinsonizma (16).

### 6.1.2. TRICIKLIČKI ANTIDEPRESIVI (TCA)

„Triciklički antidepresivi su neselektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina koji se koriste u liječenju depresije, opsesivno-kompulzivnog poremećaja i neuropatske boli (16).“ Prema strukturi se dijele na sekundarne i tercijarne amine, pri čemu sekundarni amini imaju jači noradrenergički učinak, dok tercijarni imaju jači serotoninergički učinak (17). Interindividualne razlike u farmakokinetici i ishodu terapije povezane su s polimorfizmima *CYP2D6* i *CYP2C19*. Kao predstavnici TCA u današnjim smjernicama koriste se amitriptilin i nortriptilin, jer se većina studija vezanih uz TCA fokusirala upravo na ta dva lijeka. Rezultati studija mogu se primijeniti i na ostale TCA s obzirom da imaju vrlo sličnu farmakokinetiku (16,17). U daljnjem tekstu osvrnut ćemo se na utjecaj polimorfizama *CYP2D6* na metabolizam TCA.

Postoje značajni dokazi o povezanosti genetičkih varijabilnosti *CYP2D6* i utjecaju na farmakokinetiku, kao i na povećan rizik nastanka određenih nuspojava TCA. Modificiranje terapije za pacijente koji imaju različite varijante gena *CYP2D6* moglo bi poboljšati učinkovitost same terapije te isto tako smanjiti razvoj štetnih učinaka TCA. Spori (PM) ili vrlo brzi (UM) metabolizatori *CYP2D6* mogu imati koncentracije lijeka izvan terapijskog raspona, što može negativno utjecati na ishod terapije i kao rezultat se mogu razviti štetne nuspojave. Koncentracije TCA u plazmi su prediktivni pokazatelji toksičnosti, odnosno učinkovitosti terapije. Neke studije su pokazale povezanost između genotipa i odgovora na terapiju, dok druge nisu. Stoga ove smjernice uzimaju u obzir i klinički ishod terapije i koncentracije TCA u plazmi, te genotipske i fenotipske karakteristike (17).

U liječenju neuropatske boli se koriste se manje početne doze. Korištenje manjih doza smanjuje rizik za pojavu štetnih učinaka, ali kod brzih i vrlo brzih metabolizatora može izostati analgetski učinak uslijed smanjenih koncentracija u plazmi, te se stoga preporuča razmotriti primjenu alternativne terapije (16).

U liječenju depresije koriste se nešto veće koncentracije TCA. Kod sporih metabolizatora postoji povećan rizik za razvoj nuspojava uslijed povećanih koncentracija TCA u plazmi, te se stoga

preporučuje primjena alternativne terapije ili smanjenje doze za 50%. Smanjenje doze amitriptilina i nortriptilina za 25% preporučuje se kod srednje brzih metabolizatora. Snaga ove smjernice je djelomična, s obzirom da se pacijenti s aktivnosti enzima 1,0 mogu od strane nekih referentnih laboratorija i istraživača svrstati kao intermedijarni metabolizatori. Kod vrlo brzih metabolizatora može doći do smanjenja terapijskog učinka te postoje dokumentirani slučajevi koji koriste veće doze nortriptilina kako bi postigli terapijsku koncentraciju u plazmi. Međutim, vrlo velike koncentracije hidoksi-metabolita nortriptilina koje nastaju, mogu potencirati razvoj kardiotsičnosti. U literaturi za sada nema dovoljno podataka za izračunavanje početne doze TCA kod vrlo brzih metabolizatora te je preporuka praćenje terapijskog učinka lijeka (17).

**TABLICA 1. Preporuke za doziranje tricikličkih antidepresiva (TCA) prema CYP2D6 - amitriptilin, nortriptilin, ostali TCA (16).**

Fenotip /genotip CYP2D6	Implikacije	Terapijske preporuke	Klasifikacija preporuke za amitriptilin i nortriptilin	Klasifikacija preporuke za ostale TCA
Vrlo brzi metabolizator (UM)  *1/*1xN, *1/*2xN, *2/*2xN	Pojačan metabolizam TCA u manje aktivne oblike u usporedbi s normalnim metabolizatorima.  Pri manjim koncentracijama aktivnog lijeka mogućnost izostanka farmakoterapijskog učinka.	Izbjegavati primjenu TCA zbog mogućeg izostanka djelotvornosti. Razmotriti uvođenje alternativnog lijeka koji se ne metabolizira putem CYP2D6.  Ako se primjenjuje TCA, razmotriti titriranje većih doza u usporedbi s normalnim metabolizatorima. Koristiti se terapijskim praćenjem lijekova (koncentracija) za prilagodbu doze.	Snažna	Opcionalna
Normalni metabolizator (NM)  *1/*1, *1/*2, *1/*4, *1/*5, *1/*9, *1/*41, *2/*2, *41/*41	Normalni metabolizam TCA	Započeti terapiju preporučenim standardnim dozama.	Snažna	Snažna
Intermedijarni metabolizator (IM)  *4/*10, *4/*41, *5/*9	Smanjeni metabolizam TCA u manje aktivne spojeve u usporedbi s normalnim metabolizatorima.  Veće koncentracije aktivnog lijeka povećavaju vjerojatnost nuspojava.	Razmotriti uvođenje terapije s 25 % manjom dozom od preporučene standardne doze. Koristiti se terapijskim praćenjem lijekova (koncentracija) za prilagodbu doze.	Umjerena	Opcionalna
Slabi/spori metabolizator (PM)  *3/*4, *4/*4, *4/*4xN, *5/*5, *5/*6	Znatno smanjen metabolizam TCA u manje aktivne oblike u usporedbi s normalnim metabolizatorima.  Veće koncentracije aktivnog lijeka povećavaju vjerojatnost nuspojava.	Izbjegavati primjenu TCA zbog mogućih nuspojava. Razmotriti uvođenje alternativnog lijeka koji se ne metabolizira putem CYP2D6.  Ako se primjenjuju TCA, razmotriti uvođenje terapije s 50 % preporučene početne doze. Koristiti se terapijskim praćenjem lijekova (koncentracija) za prilagodbu doze.	Snažna	Opcionalna



### 6.1.3. SELEKTIVNI INHIBITORI PONOVNE POHRANE SEROTONINA (SSRI)

„Selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina - SSRI (engl. *Selective Serotonin Reuptake Inhibitor*) su lijekovi prvoga izbora za liječenje velikog depresivnog poremećaja (16).“ Koriste se također za liječenje generaliziranog anksioznog poremećaja, opsesivno-kompulzivnog poremećaja i još nekih poremećaja iz spektra anksioznih poremećaja. SSRI inhibiraju ulazak serotonina u presinaptički neuron i na taj način povećavaju serotoninergičku aktivnost. Najčešće nuspojave ovih lijekova posljedica su učinka na središnji živčani sustav (glavobolja, insomnija). Od ostalih nuspojava navode se gastrointestinalne smetnje i seksualna disfunkcija (18). SSRI se razlikuju po svojoj kemijskoj strukturi. Također se razlikuju i u nekim farmakološkim i kliničkim svojstvima (12). Interindividualne razlike u farmakokinetici i ishodu liječenja javljaju se uslijed polimorfizama *CYP2D6* i *CYP2C19* (12,14).

#### 6.1.3.1. PAROKSETIN I FLUVOKSAMIN

Paroksetin i fluvoksamin se u većoj mjeri metaboliziraju putem *CYP2D6* te njihova bioraspoloživost direktno ovisi o aktivnosti *CYP2D6* enzima. Stoga će različita aktivnost *CYP2D6* rezultirati većom ili manjom koncentracijom aktivnog lijeka (16,18). Pokazalo se da gotovo 50% pacijenata koji se liječe od velikog depresivnog poremećaja nema zadovoljavajući odgovor na terapiju sa SSRI (18).

Nasuprot tome, u SAD-u se oko 25000 pacijenata godišnje javlja u hitnu službu zbog nuspojava uzrokovanih SSRI (18). Takav varijabilan odgovor na terapiju posljedica je polimorfizama gena za *CYP* enzime, uglavnom *CYP2D6* i *CYP2C19*.

Koristeći se CPIC smjernicama u doziranju i primjeni SSRI ovisno o genotipu, može se uvelike poboljšati učinkovitost terapije te smanjiti pojava neželjenih učinaka.

Praćenje i prilagodba terapije paroksetinom i fluvoksaminom na temelju statusa CYP2D6 je nužna kod CYP2D6 intermedijarnih i sporih metabolizatora. Naime, paroksetin je snažni inhibitor CYP2D6. CYP2D6 normalni i intermedijarni metabolizatori su podložni fenokonverziji uslijed inhibicije ovog enzima te normalni metabolizatori postaju intermedijarni, a intermedijarni postaju spori metabolizatori (16,18). Samoinhibicija CYP2D6 i potencijalna fenokonverzija mogu dovesti do nejednake kinetike i produljene bioraspoloživosti pri primjeni uobičajenih doza u intermedijarnih (IM) i sporih (PM) metabolizatora putem CYP2D6 (18).

Stoga u CYP2D6 sporih metabolizatora (PM) dolazi do povećane izloženosti paroksetinu i fluvoksaminu što je rizik za razvoj neželjenih učinaka. Kako bi se spriječio razvoj nuspojava, poželjno je u sporih metabolizatora paroksetin, odnosno fluvoksamin, zamijeniti nekim drugim lijekom koji se ne metabolizira putem CYP2D6. Također je moguća opcija reducirati dozu paroksetina za 50% i fluvoksamina za 30% (18).

**TABLICA 2. Preporuke za doziranje inhibitora ponovnog unosa serotonina (SSRI) – paroksetina i fluvoksamina prema fenotipu CYP2D6 (16).**

Doziranje paroksetina prema fenotipu CYP2D6			
Fenotip /genotip CYP2D6	Implikacije	Terapijske preporuke	Klasifikacija preporuke
Vrlo brzi metabolizator (UM)  *1/*1xN, *1/*2xN, *2/*2xN	Pojačan metabolizam u manje aktivne oblike u usporedbi s normalnim metabolizatorima. Manje/nemjerljive koncentracije u serumu/plazmi povećavaju mogućnost izostanka farmakoterapijskog učinka.	Odabrati alternativni lijek koji se primarno ne metabolizira putem CYP2D6.	Snažna
Normalni metabolizator (NM)  *1/*1, *1/*2, *1/*4, *1/*5, *1/*9, *1/*41, *2/*2, *41/*41	Normalni metabolizam	Započeti terapiju preporučenim standardnim dozama.	Snažna
Intermedijarni metabolizator (IM)  *4/*10, *4/*41, *5/*9	Smanjeni metabolizam u usporedbi s normalnim metabolizatorima. Veće koncentracije u serumu/plazmi povećavaju vjerojatnost nuspojava.	Započeti terapiju preporučenim standardnim dozama.	Umjerena
Slabi/spori metabolizator (PM)  *3/*4, *4/*4, *4/*4xN, *5/*5, *5/*6	Znatno smanjen metabolizam u usporedbi s normalnim metabolizatorima. Više koncentracije u serumu/plazmi povećavaju vjerojatnost nuspojava.	Odabrati alternativni lijek koji se primarno ne metabolizira putem CYP2D6. Ako se primjenjuje paroksetin, razmotriti uvođenje terapije s 50 % preporučene početne doze i titrirati dozu prema odgovoru na lijek.	Opcionalna

Doziranje fluvoksamina prema fenotipu CYP2D6			
Fenotip/ genotip CYP2D6	Implikacije	Terapijske preporuke	Klasifikacija preporuke
Vrlo brzi metabolizator (UM) *1/*1xN, *1/*2xN, *2/*2xN	Pojačan metabolizam u manje aktivne oblike u usporedbi s normalnim metabolizatorima. Manje/nemjerljive koncentracije u serumu/plazmi povećavaju mogućnost izostanka farmakoterapijskog učinka.	Nema preporuke zbog nedovoljnih dokaza.	Opcionalna
Normalni metabolizator (NM) *1/*1, *1/*2, *1/*4, *1/*5, *1/*9, *1/*41, *2/*2, *41/*41	Normalni metabolizam	Započeti terapiju preporučenim standardnim dozama.	Snažna
Intermedijarni metabolizator (IM) *4/*10, *4/*41, *5/*9	Smanjeni metabolizam u usporedbi s normalnim metabolizatorima. Veće koncentracije u serumu/plazmi povećavaju vjerojatnost nuspojava.	Započeti terapiju preporučenim standardnim dozama.	Umjerena
Slabi/spori metabolizator (PM) *3/*4, *4/*4, *4/*4xN, *5/*5, *5/*6	Znatno smanjen metabolizam u usporedbi s normalnim metabolizatorima. Veće koncentracije u serumu/plazmi povećavaju vjerojatnost nuspojava.	Razmotriti smanjenje doze za 25 do 50 % od standardne preporučene doze i titrirati dozu prema odgovoru na lijek, ili odabrati alternativni lijek koji se ne metabolizira putem CYP2D6.	Opcionalna

### 6.1.3.2. FLUOKSETIN

Metabolizam fluoksetina je nešto kompleksniji te u njemu sudjeluju CYP2D6 i CYP2C9 koji ga konvertiraju u metabolički aktivni enantiomer, norfluoksetin. CYP2D6 konvertira fluoksetin u aktivan enantiomer S-norfluoksetin, dok u konverziji fluoksetina u R-norfluoksetin, koji je manje farmakološki aktivan, sudjeluju i CYP2D6 i CYP2C9.

Ima malo podataka o tome kako *CYP2D6* polimorfizmi utječu na ukupni zbroj koncentracija fluoksetina i norfluoksetina tijekom vremena, kao i o utjecaju disbalansa koncentracija tih dvaju spojeva uzrokovanog varijabilnostima *CYP2D6* na ishod i sigurnost terapije. Stoga, nisu izrađene smjernice za doziranje fluoksetina na temelju genotipa.

Kod CYP2D6 sporih metabolizatora mogu se javiti značajno povećane doze fluoksetina u plazmi. S druge strane, ne mora biti značajne razlike između fenotipova CYP2D6 u ukupnom zbroju koncentracija fluoksetina i norfluoksetina u plazmi. Preporuča se pratiti CYP2D6 vrlo brze i spore metabolizatore koji uzimaju fluoksetin ili uvesti lijek koji se ne metabolizira većim dijelom putem CYP2D6.

Važno je napomenuti da je potreban pojačan oprez kod uzimanja fluoksetina u pacijenata sa urođenim produljenjem QT intervala, a koji istovremeno imaju neki od predisponirajućih čimbenika rizika za povećanje koncentracije fluoksetina u plazmi (predoziranje, oštećenje jetre, uporaba inhibitora CYP2D6, status CYP2D6 sporog metabolizatora ili uporaba drugih lijekova koji imaju veliki afinitet za vezanje na proteine) (18).

### **6.1.3.3. VENLAFK SIN**

U CYP2D6 sporih metabolizatora dokazane su povećane razine venlafaksina u plazmi/serumu, što je povezano s češćim nastankom nuspojava (kardiotoksičnost, mučnina, povraćanje, proljev, hiponatremija) (16,19). Ukoliko se venlafaksin primijenjuje s inhibitorima CYP2D6, dolazi do fenokonverzije. Zbog toga je u studiji sa venlafaksinom učestalost CYP2D6 sporih metabolizatora na temelju fenotipa bila sedam puta veća od očekivane učestalosti CYP2D6 sporih metabolizatora na temelju genotipa (16).

### **6.1.4. ATOMOKSETIN**

„Atomoksetin je selektivni inhibitor ponovne pohrane noradrenalina koji se koristi u liječenju hiperaktivnosti i poremećaja pažnje (ADHD, engl. *attention deficit hyperactivity disorder*) (16).“ Atomoksetin je aktivni oblik lijeka i metabolizira se putem CYP2D6 u također aktivni metabolit 4-hidroksi-atomoksetin. Spomenuti aktivni metabolit vrlo se brzo izlučuje glukuronidacijom kao 4-hidroksi-atomoksetin-O-glukuronid. U manjoj se mjeri atomoksetin metabolizira putem

CYP2C19 u N-dezmetil-atomoksetin, koji se zatim putem CYP2D6 metabolizira u N-dezmetil-4-hidroksi-atomoksetin.

Dokazana je povezanost genotipa *CYP2D6* sa farmakokinetičkim varijabilnostima atomoksetina. Postoji veća vjerojatnost za učinkovitost terapije, ali i za pojavu neželjenih učinaka atomoksetina u CYP2D6 sporih (PM) metabolizatora u usporedbi s ostalim fenotipovima u kojih je veća učestalost neučinkovitosti terapije. Trenutačni dokazi za atomoksetin ograničeni su na spoznaje o usporedbi CYP2D6 sporih (PM) metabolizatora i ostalih metabolizatora CYP2D6. Malo je podataka o atomoksetinu i primjeni u CYP2D6 vrlo brzih (UM) metabolizatora, iako se zna da je u slučaju UM fenotipa teško postići dovoljno velike koncentracije lijeka prilikom primjene standardnih doza (16,20).

CPIC smjernice za atomoksetin opisuju translaciju *CYP2D6* genotipa u fenotip. U smjernicama je također opisano kako interpretirati rezultate genotipizacije *CYP2D6* za doziranje terapije ovim lijekom. Terapijske preporuke za određeni CYP2D6 fenotip također sadrže i preporuke za terapijsko praćenje koncentracija lijeka što nam daje podatak o izloženosti atomoksetinu. Ciljne referentne vrijednosti koncentracija atomoksetina definirane su smjernicama za terapijsko praćenje lijekova u neuropsihijatriji (16,21).

**TABLICA 3. Preporuke za doziranje atomoksetina u djece prema fenotipu CYP2D6 (16).**

Fenotip CYP2D6	Aktivnost (engl. <i>activity score</i> )	Implikacije	Terapijske preporuke	Klasifikacija preporuke
Vrlo brzi metabolizator (UM)	> 2,0	Ograničen je broj dokaza, ali je malo vjerojatno postizanje odgovarajućih koncentracija za odgovarajući učinak pri standardnom doziranju.	Započeti terapiju dozom od 0,5 mg/kg/dan i povećavati do 1,2 mg/kg/dan kroz 3 dana. Ako nakon 2 tjedna izostanu klinički odgovor i nuspojave, potrebno je odrediti vršne koncentracije u plazmi/serumu (1 do 2 sata nakon primjene doze). Ako su koncentracije < 200 ng/mL razmotriti proporcionalno povećanje doze do postizanja koncentracije od 400 ng/mL.	Umjerena
Normalni metabolizator (NM)	1,5 – 2,0	Manja vjerojatnost za odgovor na terapiju i povezano je s češćim prekidom terapije zbog nedovoljne učinkovitosti u usporedbi s PM		Umjerena
Normalni metabolizator (NM) ili intermedijarni metabolizator (IM)*	1,0 (bez alela *10)	Moguće su povećane koncentracije u usporedbi s normalnim metabolizatorima ali upitnog kliničkog značenja. Normalni metabolizatori koji imaju aktivnost 1,0 mogu imati veći rizik za prekid terapije u usporedbi s PM		Umjerena
Normalni metabolizator (NM) ili intermedijarni metabolizator (IM)*	1,0 (uključujući alel *10)	Smanjeni metabolizam atomoksetina i povećane koncentracije u usporedbi s normalnim metabolizatorima. Nositelji alela *10 koji imaju aktivnost 1,0 mogu imati veći rizik za prekid terapije u usporedbi s PM	Započeti terapiju dozom od 0,5 mg/kg/dan. Ako nakon 2 tjedna izostanu klinički odgovor i nuspojave, potrebno je odrediti koncentracije u plazmi/serumu 2 do 4 sata nakon primjene doze. Ako su koncentracije < 200 ng/mL razmotriti proporcionalno povećanje doze do postizanja koncentracije od 400 ng/mL.	Umjerena
Intermedijarni metabolizator (IM)	0,5	Smanjeni metabolizam atomoksetina i povećane koncentracije u usporedbi s normalnim metabolizatorima. IM imaju veći rizik za prekid terapije u usporedbi s PM	razmotriti proporcionalno povećanje doze do postizanja koncentracije od 400 ng/mL. U slučaju nuspojava razmotriti smanjenje doze.	Umjerena
Slabi/spori metabolizator (PM)	0	Znatno smanjeni metabolizam atomoksetina može rezultirati povećanim koncentracijama u usporedbi s ostalim metabolizatorima. Povećana učestalost nuspojava, ali i poboljšanja simptoma u pacijenata koji podnose lijek. Povezanost s manjim potrebnim dozama.	Započeti terapiju dozom od 0,5 mg/kg/dan. Ako nakon 2 tjedna izostanu klinički odgovor i nuspojave, potrebno je odrediti koncentracije u plazmi/serumu 4 sata nakon primjene doze. U slučaju nedostatnog odgovora i ako su koncentracije < 200 ng/mL razmotriti proporcionalno povećanje doze do postizanja koncentracije od 400 ng/mL. U slučaju nuspojava razmotriti smanjenje doze.	Snažna

## 6.2. LIJEKOVI KOJI SE KORISTE U LIJEČENJU SREDNJE DO JAKE BOLI (OPIOIDI)

Opioidni lijekovi djeluju na mi ( $\mu$ ), kappa ( $\kappa$ ) i delta ( $\delta$ ) receptore u perifernim tkivima i središnjem živčanom sustavu. Ti receptori reguliraju prijenos bolnih podražaja, peristaltiku i tonus glatke muskulature te utječu na hormonsku regulaciju. Opioidni lijekovi se prvenstveno koriste za ublažavanje srednje do jake boli koju nije moguće regulirati neopiodnim analgeticima (22).

### 6.2.1. KODEIN

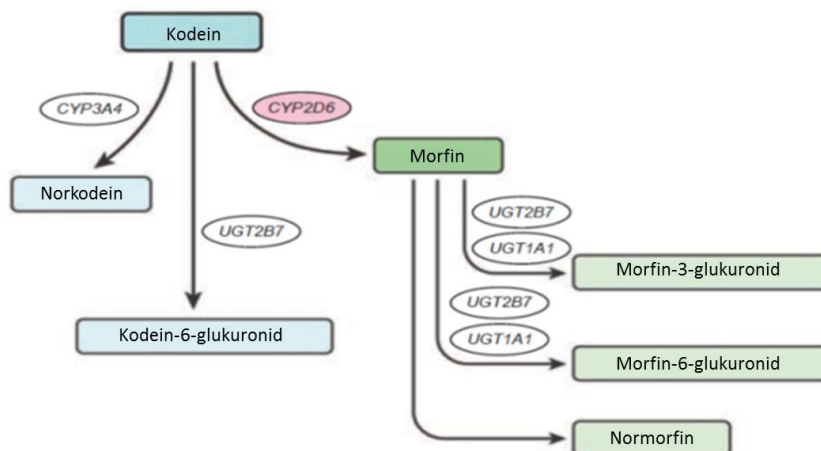
Kodein je opioidni predlijek koji se primarno koristi kao analgetik, a također se može dati u slučaju proljeva i jakog neproduktivnog kašlja. Što se tiče nuspojava, one variraju od blažih smetnji kao što su mučnina, konstipacija i glavobolja, do ozbiljnih stanja uključujući respiratornu depresiju. Kodein ima slabiji afinitet vezanja za  $\mu$  receptore od morfina te ostvaruje umjereni analgetski učinak. Metabolizam kodeina putem enzima CYP2D6 uključuje pretvorbu u aktivniji morfin te stoga polimorfizmi *CYP2D6* snažno utječu na metabolizam kodeina i posljedično na ishod terapije. Putem CYP2D6 se metabolizira 5 - 15% kodeina (9). Metabolizam kodeina prikazan je na Slici 1.

U CYP2D6 sporih metabolizatora postoji veća vjerojatnost izostanka analgezije (21). Nasuprot tome, u nekoliko prikaza slučaja opisana je pojava jake respiratorne depresije kod djece sa statusom CYP2D6 vrlo brzih metabolizatora koja su nakon tonzilektomije uzimala kodein (9,22-25). Također, zabilježeni su smrtni slučajevi dojenčadi majki sa statusom CYP2D6 vrlo brzih metabolizatora, a koje su u periodu dojenja uzimale kodein te je došlo do povišenja koncentracije morfina u plazmi i majčinom mlijeku (9,22).



Temeljem spomenutih prikaza slučajeva, Povjerenstvo za ocjenu rizika na području farmakovigilancije Europske agencije za lijekove (The Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, PRAC) počinje preispitivati koristi i rizike korištenja ovih lijekova u liječenju boli kod djece.

Nakon procjene koristi i rizika, PRAC je preporučio nekoliko mjera za smanjenje rizika na najmanju moguću razinu što se u prvom redu odnosi na uvođenje terapije opioidnim lijekom samo kod djece za koju se smatra da imaju veću korist u odnosu na rizik takve terapije (22).



**SLIKA 1. Metabolizam kodeina (22).**

**TABLICA 3. Preporuke za doziranje kodeina prema fenotipu CYP2D6 (22).**

Fenotip/genotip CYP2D6	Aktivnost (engl. <i>activity score</i> )	Implikacije	Terapijske preporuke	Klasifikacija preporuke	Mogućnost alternativne terapije
Vrlo brzi metabolizator (UM)  *1/*1xN, *1/*2xN	> 2,0	Povećano stvaranje morfina nakon administracije kodeina dovodi do povećanog rizika toksičnosti	Izbjegavati primjenu kodeina zbog moguće toksičnosti	Snažna	Alternativne terapije na koje ne utječe fenotip CYP2D6 uključuju morfin i neopioidne analgetike. Tramadol te u manjoj mjeri hidrokodon i oksikodon, nisu dobre alternative jer njihov metabolizam ovisi o aktivnosti CYP2D6.
Normalni metabolizator (NM)  *1/*1, *1/*2, *2/*2, *1/*41, *1/*4, *2/*5, *1/*10	1,0 – 2,0	Normalno stvaranje morfina	Primjena preporučenih standardnih doza prema dobi i masi pacijenta.	Snažna	-
Intermedijarni metabolizator (IM)  *4/*10, *5/*41	0,5	Smanjeno stvaranje morfina	Primjena preporučenih standardnih doza prema dobi i masi pacijenta. Ako nema odgovora, razmotriti uvođenje alternativne terapije, poput morfina ili neopioidnih analgetika.	Umjerena	Primjena tramadola prema kliničkom odgovoru
Slabi/spori metabolizator (PM)  *4/*4, *4/*5, *5/*5, *4/*6	0	Znatno smanjeno stvaranje morfina nakon administracije kodeina dovodi do nedovoljnog ublažavanja boli	Izbjegavati primjenu kodeina zbog nedovoljne učinkovitosti.	Snažna	Alternativne terapije na koje ne utječe fenotip CYP2D6 uključuju morfin i neopioidne analgetike. Tramadol te u manjoj mjeri hidrokodon i oksikodon, nisu dobre alternative jer njihov metabolizam ovisi o aktivnosti CYP2D6, stoga ih treba izbjegavati.

### 6.2.2. TRAMADOL

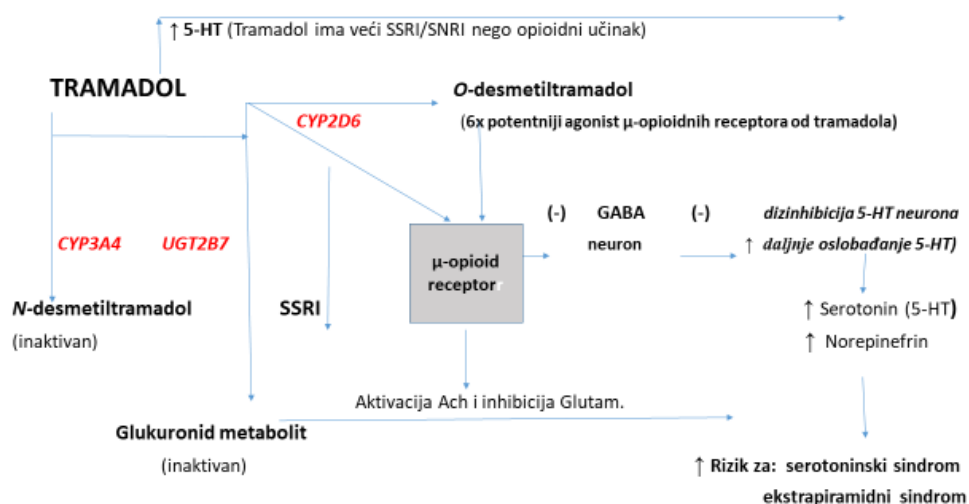
Tramadol je opioidni analgetik koji se koristi u liječenu umjerene do jake boli i ima dva mehanizma djelovanja. Neselektivni je agonist  $\mu$ ,  $\delta$  i  $\kappa$  opioidnih receptora s visokim afinitetom za  $\mu$  receptor te inhibira ponovnu pohranu serotonina i noradrenalina. Opsežno se metabolizira u jetri pomoću O- i N-demetilacije i konjugacijskim reakcijama stvaranja glukuronida i sulfata. O-demetilaciju tramadola do njegovog analgetski najučinkovitijeg metabolita, O-desmetiltramadola, katalizira enzim CYP2D6. N-demetilaciju u N-desmetiltramadol kataliziraju enzimi CYP3A4 i CYP2B6.

Tramadol ima 700 puta manji afinitet za  $\mu$  receptor od njegovog najdjelotvornijeg aktivnog metabolita O-desmetiltramadola. Izloženost O-desmetiltramadolu je 50% udjela izvornog lijeka što znatno doprinosi konačnom analgetskom djelovanju tramadola.

Polimorfizmi *CYP2D6* doprinose promjeni odnosa između tramadola i njegovog aktivnog metabolita O-desmetiltramadola, te time utječu na ishod terapije i ukupni analgetski učinak tog lijeka.

CYP2D6 spori metabolizatori nakon uzimanja tramadola imaju povećane koncentracije izvornog tramadola u plazmi, dok je razina O-desmetiltramadola smanjena, što rezultira smanjenim analgetskim učinkom. Kod CYP2D6 vrlo brzih metabolizatora situacija je obrnuta te su koncentracije izvornog tramadola smanjenje, a razine O-desmetiltramadola povišene. CYP2D6 vrlo brzi metabolizatori imaju povećan rizik od opioidne toksičnosti i respiratorne depresije.

Također je važno napomenuti da do predoziranja tramadolom prilikom primjene prosječnih doza može doći i kod CYP2D6 sporih metabolizatora i to zbog njegovog dvojnog djelovanja. Naime, kod CYP2D6 sporih metabolizatora nalazimo povećane koncentracije izvornog tramadola, a kako on inhibira ponovnu pohranu serotonina i noradrenalina, može doći do razvoja serotoninskog sindroma. Također se pokazalo da istodobna primjena tramadola i SNRI ili SSRI može potaknuti razvoj ekstrapiramidnih simptoma. Mehanizam nastanka serotoninskog i ekstrapiramidnog sindroma pri interakciji tramadola i SSRI prikazan je na Slici 2.



**SLIKA 2. Mehanizam nastanka serotoniniskog sindroma i ekstrapiramidnog sindroma pri interakciji tramadola i selektivnih inhibitora ponovne pohrane serotoninina (SSRI) (22).**

GABA -  $\gamma$ -aminomaslačna kiselina, 5-HT - 5-hidroksitriptamin

Za tramadol nisu zabilježeni slučajevi izloženosti dojenčadi tramadolu s obzirom na CYP2D6 status majki koje ga uzimaju, ali to ne znači da treba podcijeniti količine tramadola koje se izlučuju u majčinom mlijeku. U novorođenčadi postoji sporo, ali znatno stvaranje O-desmetiltramadola, a nerazvijen sustav glukuronidacije može usporiti izlučivanje tog metabolita.

Sličan metabolizam kao tramadol ima i prije spomenuti kodein koji se putem CYP2D6 konvertira u aktivniji morfin, međutim za tramadol je situacija nešto kompleksnija s obzirom da osim na  $\mu$  receptore, tramadol djeluje i tako što inhibira ponovnu pohranu serotoninina i noradrenalina. Broj izvješća koja su izdana za tramadol manji je od broja izvješća izdanih za kodein te se smatra kako podaci o učinku CYP2D6 na ishod terapije tramadolom nisu dovoljno jaki ni usporedivi s podacima za kodein. Stoga nije bilo moguće izdati preporuke kao u slučaju kodeina. Naime, smanjen učinak vezanja za  $\mu$  receptore kod CYP2D6 sporih metabolizatora može se djelomično

kompensirati pojačanom inhibicijom ponovne pohrane serotonina i noradrenalina i obrnuto u slučaju CYP2D6 vrlo brzih metabolizatora.

Ipak, Nizozemska radna grupa za farmakogenetiku izdala je smjernice za tramadol:

- U slučaju sporih metabolizatora (PM) odabrati alternativni lijek, ali ne kodein ili oksikodon. Treba biti svjestan moguće slabije učinkovitosti i u pacijenata s intermedijarnim fenotipom (IM). Razmotriti povećanje doze ili u slučaju i dalje smanjene analgezije odabrati alternativni lijek, ali ne kodein ili oksikodon.
- U slučaju vrlo brzih metabolizatora (UM) smanjiti dozu za 30% ili pratiti učinke do mogućeg razvoja nuspojava (mučnina, povraćanje, zatvor, respiratorna depresija, konfuzija, retencija urina) ili odabrati alternativni lijek, npr. acetaminofen, nesteroidni antireumatik, morfin, ali ne kodein ili oksikodon (22).

### 6.2.3. OKSIKODON

Metabolizam oksikodona sličan je metabolizmu kodeina po tome što se O-demetilacijom putem CYP2D6 oksikodon pretvara u vrlo aktivan metabolit oksimorfon koji djeluje i na receptore. Međutim, glavna metabolizma oksikodona odvija se N-demetilacijom putem CYP3A4 pri čemu nastaje manje aktivan metabolit noroksikodon (45% doze oksikodona).

O-demetilacija oksikodona putem CYP2D6 čini samo 11% biotransformacije oksikodona.

Polimorfizmi *CYP2D6* utječu na razine oksimorfona te su one najniže u sporih metabolizatora (PM), a najviše u vrlo brzih metabolizatora (UM). Nema znatnog učinaka polimorfizama *CYP2D6* na razine oksikodona.

Sam oksikodon odgovoran je za većinu analgetskog učinka, dok je oksimorfon odgovoran za samo 16% analgetskog učinka prilikom oralne primjene oksikodona, odnosno za 5% učinka prilikom intravenske primjene. Zbog toga polimorfizmi *CYP2D6* ne utječu znatno na

bioraspoloživost oksikodona. No ipak postoji mišljenje da su CYP2D6 spori metabolizatori podložniji razvoju neželjenih učinaka oksikodona.

Nizozemska radna grupa za farmakogenetiku navodi u svojim smjernicama za oksikodon:

- U slučaju sporih (PM) ili intermedijarnih (IM) metabolizatora odabrati alternativni lijek, ali ne kodein ili tramadol, ili pojačati oprez zbog mogućeg nedovoljnog analgetskog učinka
- U slučaju vrlo brzih metabolizatora (UM) odabrati alternativni lijek, ali ne tramadol ili kodein, ili pratiti učinke do mogućeg razvoja nuspojava (mučnina, povraćanje, zatvor, respiratorna depresija, konfuzija, retencija urina) (22).

### **6.3. LIJEKOVI KOJI SE KORISTE ZA LIJEČENJE MALIGNIH BOLESTI**

#### **6.3.1. TAMOKSIFEN**

Tamoksifen je selektivni modulator estrogenskih receptora (engl. *selective estrogen receptor modulator*, SERM) koji se primijenjuje u svrhu sprječavanja recidiva karcinoma dojke čije stanice proizvode abnormalne količine estrogenskih receptora. Također se koristi u visokorizičnih pacijentica u svrhu sprječavanja nastanka raka dojke, smanjujući njegovu pojavnost za 50%. Od nuspojava se mogu pojaviti iznenadne navale vrućine, umor i mučnina, iako većina dobro podnosi ovaj lijek (9,12).

Metabolizam tamoksifena je dosta složen. Tamoksifen je predlijek koji se većim dijelom metabolizira putem enzima CYP2D6, a manjim dijelom i putem CYP3A4/5 i CYP2C19 u aktivne oblike lijeka, 4-hidroksitamoksifen i 4-hidroksi-dezmetil-tamoksifen (endoksifen). Aktivni oblici lijeka imaju jači antiestrogenski učinak od samog tamoksifena. Endoksifen je jaki antiestrogen koji primarno nastaje biotransformacijom putem CYP2D6 i koji djeluje tako da pomoću proteasoma potiče razgradnju estrogenskog receptora u stanicama raka dojke. Također se

dokazalo da endoksifen blokira transkripciju estrogenskog receptora te inhibira estrogenima potaknutu proliferaciju tumorskih stanica raka dojke. Smatra se da endoksifen u najvećoj mjeri pridonosi ukupnoj učinkovitosti tamoksifena u liječenju karcinoma dojke koji je pozitivan na estrogenski receptor. Učinci endoksifena ovise o njegovoj koncentraciji u plazmi. U pacijentica s fenotipom CYP2D6 sporih metabolizatora, kao i u onih koje istovremeno uzimaju neki od CYP2D6 inhibitora, koncentracija endoksifena pri primjeni standardnih doza tamoksifena je smanjena, što kao posljedicu može imati povratak bolesti.

Populacijske genetičke studije su pokazale da varijante gena *CYP2D6* utječu na razinu endoksifena u plazmi žena koje su na terapiji tamoksifenom. Studija Jina i suradnika (Ref) pokazala je da homozigotne (*\*4/\*4*) ili heterozigotne (*wt/\*4*) nositeljice varijantnog *CYP2D6* genotipa imaju statistički značajno niže srednje razine endoksifena u plazmi u odnosu na žene s homozigotnim divljim tipom (*wt*, engl. *wild tipe*) koje imaju oba funkcionalna alela. I druge su studije dokazale povezanost varijanti u genotipu *CYP2D6* i sniženih razina endoksifena u plazmi. To je potaknulo Američku Agenciju za hranu i lijekove (engl. *Food and Drug Administration*, FDA) koja je 2006. godine izdala preporuke da se za tamoksifen uvede upozorenje koje ističe spoznaje iz farmakogenetičkih istraživanja o smanjenoj učinkovitosti terapije tamoksifenom u žena koje nose mutaciju gena/enzima odgovornog za biotransformaciju tamoksifena.

Važno je uzeti u obzir genotip *CYP2D6* prilikom usporedbe učinkovitosti terapije tamoksifenom i aromataznim inhibitorima. Pokazalo se da je među bolesnicama koje su nositeljice divljeg tipa alela (imaju oba funkcionalna alela) petogodišnje preživljenje vrlo slično, pa čak i bolje uz terapiju tamoksifenom u usporedbi s aromataznim inhibitorima.

CPIC u svojim smjernicama opisuje prevođenje genotipova *CYP2D6* u fenotip. Potrebno je pažljivo odrediti fenotip *CYP2D6* jer neki referentni laboratoriji i istraživači pacijente s aktivnošću enzima 1,0 svrstavaju u intermedijarne metabolizatore. *CYP2D6* spori (PM) i intermedijarni (IM) metabolizatori imaju manje koncentracije endoksifena u plazmi nego normalni metabolizatori (NM) te stoga imaju povećan rizik od recidiva raka dojke i lošije preživljenje. *CYP2D6* NM i vrlo brzi (UM) metabolizatori u pravilu postižu terapijske koncentracije endoksifena prilikom primjene standardne doze.

„Za pacijentice koje su CYP2D6 PM snažno se preporučuje uvođenje alternativne hormonske terapije (12).“ Za žene u postmenopauzi preporučuje se terapija inhibitorima aromataze, a za žene u premenopauzi se uz inhibitore aromataze preporuča i ovarijska supresija (12). Ne preporučuje se povećanje doze tamoksifena na 20 – 40 mg/dan u CYP2D6 PM jer ni tada koncentracija endoksifena ne doseže razinu koju inače postižu CYP2D6 NM (12,26). Uvođenje tamoksifena u dozi od 40 mg/dan moguće je u pacijentica kod kojih su inhibitori aromataze kontraindicirani.

„Za pacijentice koje su CYP2D6 intermedijarni (IM) metabolizatori te nositeljice *CYP2D6* \*10/\*10 ili \*10/alel smanjene funkcije, preporuka umjereno snažne razine dokaza preporučuje uvođenje alternativne terapije (12).“ Također se preporuča terapija inhibitorima aromataze za žene u postmenopauzi te inhibitori aromataze uz ovarijsku supresiju za žene u premenopauzi. Ukoliko postoji kontraindikacija za primjenu inhibitora aromataze u pacijentica sa IM fenotipom, može se primijeniti tamoksifen u dozi od 40 mg/dan (12,26).

Slična preporuka odnosi se na sve alele smanjene funkcije. U tu skupinu pripada i alel \*41 čija je učestalost u Hrvatskoj populaciji 11%. S obzirom da nema dovoljno dokaza za ovu skupinu pacijenata, preporuka je „opcionalna“ (12).



**TABLICA 4. Preporuke za doziranje tamoksifena prema fenotipu CYP2D6 (12).**

Fenotip CYP2D6	Aktivnost (engl. activity score)	Implikacije	Terapijske preporuke	Klasifikacija preporuke
Vrlo brzi metabolizator (UM)  *1/*1xN, *1/*2xN, *2/*2xN	> 2,0	Terapijske koncentracije endoksifena	Izbjegavati primjenu umjerenih i jakih inhibitora CYP2D6. Započeti terapiju standardnim dozama tamoksifena (20 mg/dan).	Snažna
Normalni metabolizator (NM)  *1/*1, *1/*2, *1/*9, *1/*41, *2/*2	1,5 – 2,0	Terapijske koncentracije endoksifena	Izbjegavati primjenu umjerenih i jakih inhibitora CYP2D6. Započeti terapiju standardnim dozama tamoksifena (20 mg/dan).	Snažna
Normalni metabolizator (NM) ili intermedijarni metabolizator (IM)*  *41/*41, *1/*4, *1/*5	1,0 (bez alela *10)	Manje koncentracije endoksifena u usporedbi s normalnim metabolizatorima. Veći rizik recidiva raka dojke, lošije preživljenje bez događaja povezanih s bolesti i lošije preživljenje bez recidiva bolesti u usporedbi s normalnim metabolizatorima	Razmotriti uvođenje hormonske terapije poput inhibitora aromataze za žene u postmenopauzi, ili inhibitora aromataze uz ovarijsku supresiju kod žena u premenopauzi. Ovi pristupi smatraju se boljima od primjene tamoksifena neovisno o genotipu CYP2D6. Ako je primjena inhibitora aromataza kontraindicirana, razmotriti uvođenje veće doze tamoksifena (40 mg/dan). Izbjegavati primjenu jakih do slabih inhibitora CYP2D6.	Opcionalna
Normalni metabolizator (NM) ili intermedijarni metabolizator (IM)*  *41/*41, *1/*4, *1/*5	1,0 (uključujući alel *10)			Umjerena
Intermedijarni metabolizator (IM)  *4/*10,*4/*41, *5/*9	0,5			Umjerena

Slabi/spori metabolizator (PM)  3/*4, *4/*4, *5/*5, *5/*6	0	Manje koncentracije endoksifena u usporedbi s normalnim metabolizatorima. Veći rizik recidiva raka dojke, lošije preživljenje bez događaja povezanih s bolesti i lošije preživljenje bez recidiva bolesti u usporedbi s normalnim metabolizatorima.	Preporučuje se uvođenje hormonske terapije poput inhibitora aromataze za žene u postmenopauzi, ili inhibitora aromataze uz ovarijsku supresiju kod žena u premenopauzi. Ovi pristupi smatraju se boljima od primjene tamoksifena neovisno o genotipu <i>CYP2D6</i> , a pacijenti <i>CYP2D6</i> PM koji prelaze s tamoksifena na anastrozol nemaju povećani rizik od recidiva. Povećanje doza tamoksifena (40 mg/dan) povećava, ali ne normalizira koncentraciju endoksifena te se može razmotriti njihovo uvođenje u pacijenata kod kojih je kontraindicirana terapija inhibitorima aromataze.	Snažna
--	---	---	--	--------

## 6.4. LIJEKOVI KOJI SE KORISTE U LIJEČENJU ARITMIJA I KARDIOVASKULARNIH BOLESTI

### 6.4.1. PROPAFENON

Propafenon je antiaritmik koji se prvenstveno primjenjuje u prevenciji periodične atrijske fibrilacije i to u pacijenata sa strukturno zdravim srcem. Pripada u klasu 1C antiaritmika i djeluje na način da blokira natrijske kanale.

Osim putem *CYP2D6*, metabolizira se također i putem *CYP3A4* i *CYP1A2*. Metabolizmom propafenona putem *CYP2D6* nastaje aktivni metabolit 5-hidroksipropafenon. U *CYP2D6* sporih metabolizatora koncentracije propafenona u plazmi su povećane i to čak do dva puta više nego u normalnih metabolizatora. Nasuprot tome, 5-hidroksipropafenon se u sporih metabolizatora stvara u vrlo malim koncentracijama ili se uopće ne stvara (27).

DPWG smjernice preporučuju smanjenje doze kod sporih i srednjih metabolizatora uz EKG monitoriranje i praćenje koncentracije lijeka u plazmi (28).

**TABLICA 5. Preporuke za doziranje propafenona prema fenotipu CYP2D6 (28).**

Fenotip CYP2D6	Implikacije	Terapijske preporuke	Smjernice
Slabi/spori metabolizator (PM)	Zbroj koncentracija propafenona i aktivnog metabolita 5-hidroksipropafenona u plazmi je povećan. To povećava rizik za razvoj nuspojava.	Preporuča se smanjiti dozu na 30% standardne doze uz EKG i praćenje koncentracije lijeka u plazmi.	DPWG smjernice za propafenon i CYP2D6
Intermedijarni metabolizator (IM)		Preporuča se pratiti EKG i koncentraciju lijeka u plazmi ili razmotriti uporabu drugog antiaritmika.	
Vrlo brzi metabolizator (UM)	Zbroj koncentracija propafenona i aktivnog metabolita 5-hidroksipropafenona je smanjen. To povećava rizik za smanjenu učinkovitosti ili neučinkovitosti terapije.	Preporuča se pratiti EKG i koncentraciju lijeka u plazmi ili razmotriti uporabu drugog antiaritmika.	

DPWG - Nizozemska radna grupa za farmakogenetiku

#### 6.4.2. FLEKAINID

Flekainid je antiaritmik iz skupine 1C koji se koristi u liječenju paroksizmalne supraventrikularne tahikardije (PSVT), atrijske fibrilacije (FA) i drugih supraventrikularnih aritmija (SVT) kod pacijenata koji imaju strukturno zdravo srce. Djeluje, kao i prije spomenuti propafenon, tako da blokira natrijske kanale (29).

Poznato je da se metabolizira putem CYP2D6 enzima. DPWG smjernice donose preporuke za doziranje flekainida prema fenotipu CYP2D6. Kod sporih i intermedijarnih metabolizatora preporuča se smanjenje doze ovog lijeka uz EKG monitoriranje i praćenje koncentracije lijeka u plazmi (28).

**TABLICA 6. Preporuke za doziranje flekainida prema fenotipu CYP2D6 (28).**

Fenotip CYP2D6	Implikacije	Terapijske preporuke	Smjernice
Slabi/spori metabolizator (PM)	Smanjena je pretvorba flekainida u inaktivne metabolite. To povećava rizik od razvoja nuspojava.	Preporuča se smanjiti dozu na 50% standardne doze uz EKG i praćenje koncentracije lijeka u plazmi.	DPWG smjernice za flekainid i CYP2D6
Intermedijarni metabolizator (IM)		Preporuča se smanjiti dozu na 75% standardne doze u intermedijarnih metabolizatora (IM) za određene indikacije izuzev sindroma Brugada uz EKG i praćenje koncentracija lijeka u plazmi.	
Vrlo brzi metabolizator (UM)	Povećana je pretvorba flekainida u inaktivne metabolite. To može zahtijevati povećanje doze.	Za sada nema podataka o farmakokinetici i/ili učincima flekainida kod UM.	

DPWG - Nizozemska radna grupa za farmakogenetiku

### 6.4.3. METOPROLOL

Metoprolol je selektivni antagonist  $\beta$ -1 receptora koji se primarno nalaze u tkivu srčanog mišića. Koristi se u liječenju hipertenzije, srčanog zatajenja i angine pektoris. Djeluje na način da smanjuje srčanu frekvenciju i snagu srčane kontrakcije. Nuspojave koje se mogu javiti su bradikardija, smanjena funkcija  $\beta$ -1 receptora te hipertrofija i oštećenje miocita, što može negativno utjecati na remodelaciju miokarda.

Metoprolol se primarno metabolizira djelovanjem enzima CYP2D6 te stoga CYP2D6 spori metabolizatori koji u terapiji koriste metoprolol imaju povećane koncentracije tog lijeka u plazmi i posljedično povećani rizik za razvoj nuspojava. Valja napomenuti da i normalni metabolizatori koji u terapiji koriste neki od inhibitora CYP2D6 (fluoksetin, paroksetin, propafenon) također imaju povećane koncentracije metoprolola u plazmi (30).

DPWG smjernice preporučuju smanjenje doze metoprolola u sporih i intermedijarnih metabolizatora. Za brze metabolizatore je preporuka povećati dozu uz praćenje učinka terapije i nuspojava. Također se može razmotriti uporaba drugog lijeka (28).

**TABLICA 7. Preporuke za doziranje metoprolola na temelju fenotipa CYP2D6 (28).**

Fenotip CYP2D6	Implikacije	Terapijske preporuke	Smjernice
Slabi/spori metabolizator (PM)	Smanjena je pretvorba metoprolola u inaktivne metabolite. Međutim, klinički se najčešće očituje pojavom asimptomatske bradikardije.	U slučaju simptomatske bradikardije ili ako se smanjenje frekvencije želi postići postupno, treba propisati ne više od 25% standardne doze. Povećanje doze treba biti postepeno.	DPWG smjernice za metoprolol i CYP2D6
Intermedijarni metabolizator (IM)		U slučaju simptomatske bradikardije ili ako se smanjenje frekvencije želi postići postupno, treba propisati ne više od 50% standardne doze. Povećanje doze treba biti postepeno.	
Vrlo brzi metabolizator (UM)	Povećana je pretvorba metoprolola u inaktivne metabolite. To može zahtjevati povećanje doze. Međutim, ciljna doza od 200 mg/d nema nikakvog učinka na krvni tlak, a učinak na srčanu frekvenciju je neznatan.	Koristiti maksimalnu dozu za odgovarajuću indikaciju kao ciljnu dozu. Ukoliko se ni tada ne postigne odgovarajući učinak, doza se može povećati na temelju učinkovitosti i nuspojava na do 2,5 puta veću od standardne doze ili razmotriti uporabu drugog lijeka.	

DPWG - Nizozemska radna grupa za farmakogenetiku

## 7. ZAKLJUČAK

Analizom gena za određene enzime koji sudjeluju u metabolizmu lijekova omogućuje se uvid u funkciju tih enzima i, ukoliko je ona smanjena ili povećana, javlja se potreba za prilagođavanjem terapije. Primjena najprikladnijeg lijeka i doze u pojedinca ovisno o njegovom genotipu može značajno poboljšati učinkovitost terapije i ishod bolesti.

CYP enzimi sudjeluju u metabolizmu velikog broja lijekova i ukoliko su neki od tih enzima nefunkcionalni ili imaju pojačanu aktivnost, javljaju se poteškoće u terapiji mnogim lijekovima. Enzim CYP2D6 odgovoran je za metabolizam četvrtine svih lijekova koji se danas upotrebljavaju. Lijekovi koji se metaboliziraju putem enzima CYP2D6 pretežno se koriste u psihijatriji, zatim u terapiji boli, karcinoma dojke te u liječenju aritmija. Ukoliko funkcija enzima CYP2D6 nije odgovarajuća, doći će ili do razvoja nuspojava ili će terapija navedenim lijekovima biti neučinkovita. Stoga se kod poteškoća u liječenju spomenutim lijekovima preporuča napraviti genotipizacija gena *CYP2D6* i temeljem dobivenog genotipa prilagoditi terapiju.

Za većinu lijekova koji se metaboliziraju putem CYP2D6 izdane su smjernice za prilagodbu terapije na temelju genotipa CYP2D6. Gen za CYP2D6 enzim je podložan raznim varijacijama i polimorfizmima koji rezultiraju različitom funkcijom enzima. Uglavnom je poznata funkcija enzima većine polimorfizama CYP2D6, dok također postoje varijante čija funkcija za sada nije definirana.

Iz navedenoga može se uočiti važnost prilagodbe terapije na temelju genotipa *CYP2D6* u slučaju neuspjeha terapije lijekovima koji se metaboliziraju putem tog enzima, što u konačnici dovodi do bolje učinkovitosti same terapije i niže učestalosti razvoja štetnih nuspojava.

## 8. ZAHVALE

*Ovim putem se zahvaljujem mentorici doc. dr. sc. Tamari Božini na suradnji, angažmanu i stručnom vodstvu prilikom pisanja ovog diplomskog rada.*

*Također se zahvaljujem obitelji i prijateljima na potpori i podršci, a posebno majci Nadi i ocu Marinku koji su mi usadili ljubav prema medicini te prijateljici i kolegici Mariji Batur koja je bila uz mene tokom cijelog studija.*

## 9. LITERATURA

1. Ganoci L. Utjecaj farmakogenetičkih varijacija *CYP2D6* i *ABCB1* na liječenje pripravkom risperidona s produljenim oslobađanjem [Ph.D.]. Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu. 2019; 9-14.
2. Relling M V, Evans WE. Pharmacogenomics in the clinic. *Nature*. 2015; 526(7573):343-50.
3. Hibma J, Giacomini K. Farmakogenomika. U: Katzung B. i sur., ur. Temeljna i klinička farmakologija, 14. izd. Medicinska naklada, Zagreb. 2020; 74-81.
4. Ingelman-Sundberg M, Mkrтчian S, Zhou Y, Lauschke VM. Integrating rare genetic variants into pharmacogenetic drug response predictions. *Hum Genomics*. 2018; 12(1):26.
5. Bush WS, Crosslin DR, Owusu-Obeng A, Wallace J, Almoguera B, Basford MA, i sur. Genetic variation among 82 pharmacogenes: The PGRNseq data from the eMERGE network. *Clin Pharmacol Ther*. 2016; 100(2):160–9.
6. Božina N, Ganoci L, Šimičević L. Farmakogenetika/farmakogenomika u personaliziranoj medicini. U: Božina N. i sur., ur. Farmakogenomika u personaliziranoj medicini. Medicinska naklada, Zagreb. 2019; 1-10, 28.
7. Correia M. Biotransformacija lijekova. U: Katzung B. i sur., ur. Temeljna i klinička farmakologija, 14. izd. Medicinska naklada, Zagreb. 2020; 52-63.
8. Mrazek DA. ur. *Psychiatric Pharmacogenomics*. 1. izd. New York: Oxford University Press. 2010.
9. Taylor C, Crosby I, Yip V, Maguire P, Pirmohamed M, Turner RM. A review of the important role of *CYP2D6* in pharmacogenomics. *Genes*. 2020; 11(11):1295.
10. Yang Y, Botton MR, Scott ER, Scott SA. Sequencing the *CYP2D6* gene: From variant allele discovery to clinical pharmacogenetic testing. *Pharmacogenomics*. 2017; 18:673–685.
11. Pan X, Ning M, Jeong H. Transcriptional regulation of *CYP2D6* expression. *Drug Metab. Dispos*. 2017; 45:42–48.



12. Ganoci L, Bilić I, Božina N. Farmakogenomika u onkologiji. U: Božina N. i sur., ur. Farmakogenomika u personaliziranoj medicini. Medicinska naklada, Zagreb. 2019; 200 - 204.
13. Ganoci L, Božina T, Mirošević Skvrce N, Lovrić M, Mas P, Božina N. Genetic polymorphisms of cytochrome P450 enzymes: CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, and CYP3A5 in the Croatian population. *Drug Metabolism and Personalized Therapy*. 2017; 32(1):11–21.
14. Llerena A, Naranjo ME, Rodrigues-Soares F, Penas-Lledo EM, Farinas H, Tarazona-Santos E. Interethnic variability of *CYP2D6* alleles and of predicted and measured metabolic phenotypes across world populations. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2014; 10:1569–83.
15. Nofziger C, Turner AJ, Sangkuhl K, Whirl-Carrillo M, Agundez JAG, Black JL, i sur. PharmVar GeneReview: *CYP2D6*. *Clin Pharmacol Ther*. 2020; 107(1):154-170.
16. Ganoci L, Božina N. Farmakogenomika u psihijatriji. U: Božina N. i sur., ur. Farmakogenomika u personaliziranoj medicini. Medicinska naklada, Zagreb. 2019; 85-87, 92-99, 102-104.
17. Hicks JK, Sangkuhl K, Swen JJ, Ellingrod VL, Müller DJ, Shimoda K. i sur. Clinical pharmacogenetics implementation consortium guideline (CPIC) for *CYP2D6* and *CYP2C19* genotypes and dosing of tricyclic antidepressants: 2016 update. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 2017; 102(1):37–44.
18. Hicks JK, Bishop JR, Sangkuhl K, Müller DJ, Ji Y, Leckband SG. i sur. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium. Clinical pharmacogenetics implementation consortium (CPIC) guideline for *CYP2D6* and *CYP2C19* genotypes and dosing of selective serotonin reuptake inhibitors. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 2015; 98(2):127–134.
19. Nassan M, Nicholson WT, Elliott MA, Rohrer Vitek CR, Black JL, Frye MA. Pharmacokinetic pharmacogenetic prescribing guidelines for antidepressants: a template for psychiatric precision medicine. *Mayo Clin Proc* 2016; 91:897-907.

20. Brown JT, Bishop JR, Sangkuhl K, Nurmi EL, Mueller DJ, Dinh JC i sur. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for *CYP2D6* genotype and atomoxetine therapy. *Clin Pharmacol Ther*, 2019.
21. Hiemke C, Bergemann N, Clement HW, Conca A, Deckert J, Domschke K i sur. Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Neuropsychopharmacology: Update 2017. *Pharmacopsychiatry*. 2018; 51:9-62.
22. Božina N, Šarac H, Tvrdeić A. Farmakogenomika opioidnih lijekova. U: Božina N. i sur., ur. Farmakogenomika u personaliziranoj medicini. Medicinska naklada, Zagreb. 2019; 157-165, 170.
23. Dean L. Codeine Therapy and *CYP2D6* Genotype. *Medical Genetics Summaries: National Center for Biotechnology Information, Bethesda, MD, USA*. 2012; 1–9.
24. Boyle KL, Rosenbaum CD. Oxycodone overdose in the pediatric population: Case files of the University of Massachusetts Medical Toxicology Fellowship. *J. Med. Toxicol*. 2014; 10, 280–285.
25. Racoosin JA, Roberson DW, Pacanowski MA, Nielsen DR. New evidence about an old drug—Risk with codeine after adenotonsillectomy. *N. Engl. J. Med*. 2013; 368, 2155–2157.
26. Hertz DL, Deal A, Ibrahim JG i sur. Tamoxifen dose escalation in patients with diminished *CYP2D6* activity normalizes endoxifen concentrations without increasing toxicity. *Oncologist* 2016; 21(7):795-803.
27. Dean L. Propafenone Therapy and *CYP2D6* Genotype. U: Pratt VM, Scott SA, Pirmohamed M, Esquivel B, Kane MS, Kattman BL, Malheiro AJ., ur. *Medical Genetics Summaries*, Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information, 2017.
28. Božina N, Vrkić Kirhmajer M, Šimičević L, Ganoci L, Mirošević Skvrce N, Klarica Domjanović I, Merćep I. Use of pharmacogenomics in elderly patients treated for cardiovascular diseases. *Croatian Medical Journal*. 2020; 61(2):147–158.
29. Arunachalam K, Alzahrani T. Flecainide. In *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2021.

30. Dean L. Metoprolol Therapy and CYP2D6 Genotype. U: Pratt VM, Scott SA, Pirmohamed M, Esquivel B, Kane MS, Kattman BL, Malheiro AJ., ur. *Medical Genetics Summaries*, Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information. 2017.

## 10. ŽIVOTOPIS

Paula Bilušić rođena je 10. prosinca 1996. godine u Zagrebu. Do 2011. godine pohađa Osnovnu školu Medvedgrad te iste godine upisuje Klasičnu gimnaziju u Zagrebu. Nakon mature, 2015. godine upisuje studij medicine na Medicinskom fakultetu u Rijeci. Nakon završene prve godine, 2016. godine, nastavlja studij na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu.

Pohađala je i završila Osnovnu glazbenu školu Pavla Markovca u Zagrebu. Tijekom studiranja sudjelovala je u aktivnostima Studentske sekcije za pedijatriju.