Utjecaj genetskih čimbenika na terapijsku učinkovitost psihofarmaka

Mitreković, Ivan

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://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:419879

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-28**

Repository / Repozitorij:

Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Ivan Mitreković

Utjecaj genetskih čimbenika na terapijsku učinkovitost psihofarmaka

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2021.

Ovaj je diplomski rad izrađen na Katedri za psihijatriju i psihološku medicinu Zagreb pod vodstvom prof. dr. sc. Neven Henigsberg i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2020./2021.

Mentor rada: prof. dr. sc. Neven Henigsberg

POPIS KRATICA

DME - drug-metabolizing enzymes

SLC - solute carrier

SERT- Serotonin-Reuptake Transporter

EMR - electronic medical records

TRS - treatmant resistant schizophrenia

MAOI - monoamine oxidase inhibitor

SNRI – serotonin–norepinephrine reuptake inhibitor

SMS – serotonin modulator and stimulator

SARI – serotonin antagonist and reuptake inhibitor

NRI – norepinephrine reuptake inhibitor

GWAS – genome-wide association study

HTS – High-throughtput screening

RCT – randomized controlled trial

DDI – drug-drug interaction

ANCOVA – analysis of covariance

ANOVA – analysis of variance

PANSS – positive and negative syndrome scale

SADRŽAJ

1. SAŽETAK
2. SUMMARY
3. UVOD ... 1
3.1. FARMAKOGENOMIKA ... 1
3.2. PERSONALIZIRANO DOZIRANJE ... 2
4. NAJČEŠĆE PROUČAVANI SUDIONICI GENETSKE RAZNOLIKOSTI ... 3
4.1. CITOKROM P450 ... 3
4.2. SERATONINSKI RECEPTOR ... 4
4.3. SEROTONINSKI TRANSPORTER ... 5
4.4. DOPAMINSKI RECEPTOR ... 7
5. SKUPINE PSIHOFARMAKA ... 8
5.1. ANTIDEPRESIVI ... 8
5.1.1. Veliki depresivni poremećaj ... 9
5.1.2. Sertralin ... 9
5.1.3. Paroksetin ... 12
5.1.4. Mirtazepin ... 12
5.1.5. Klomipramin ... 14
5.2. ANTIPSIHOTICI ... 16
5.2.1. Psihoza ... 16
5.2.2. Risperidon ... 17
5.2.3. Klozapin ... 19
5.3. STABILIZATORI RASPOLOŽENJA ... 22
5.3.1. Bipolarni poremećaj ... 22
5.3.2. Litij ... 23
5.4. ANKSIOLITICI, SEDATIVI I HIPNOTICI ... 27
5.4.1. Anksiozni poremećaj ... 28
5.4.2. Klonazepam ... 28
6. IZAZOVI FARMAKOGENOMIKE ... 31
7. BUDUĆNOST FARMAKOGENOMIKE ... 33
8. ZAKLJUČAK ... 34
9. ZAHVALE ... 35
10. LITERATURA ... 35
11. ŽIVOTOPIS ... 52

1. SAŽETAK

Utjecaj genetskih čimbenika na terapijsku učinkovitost psihofarmaka

Ivan Mitreković

Trenutačne su farmakoterapije za psihijatrijske poremećaje uglavnom nepotpuno učinkovite. Mnogi pacijenti ne reagiraju dobro ili pate od nuspojava ovih lijekova, što može rezultirati lošom suradljivošću pacijenta i lošim ishodom liječenja. Zbog potrebe razumijevanja razlika između pojedinaca u odgovoru na lijek razvila se farmakogenomika, znanost koja proučava ulogu genoma u odgovoru na lijek. Ovome preglednom radu cilj je obraditi dosege farmakogenomike u razumijevanju koji to genetski čimbenici, te kako, utječu na terapijsku učinkovitost psihofarmaka. U uvodu je pobliže objašnjena farmakogenomika. Zatim su u početku razrade rada spomenuti neki od glavnih receptora, odnosno enzima čiji se različiti fenotipi dovode u svezu s drugačijim odgovorom na psihofarmak. Kako se šire spoznaje farmakogenomike, tako se širi i popis aktera koji isto sudjeluju u neočekivanom odgovoru pacijenta na lijek, a oni su spominjani kroz tekst. Nadalje, rad obrađuje četiri glavne skupine psihofarmaka (antidepresivi, antipsihotici, stabilizatori raspoloženja te anksiolitici, sedativi i hipnotici), odnosno njihove predstavnike koji su odabrani zbog svoje važnosti, ali i zbog toga što precizno oslikavaju kako sve na njih mogu utjecati genetski polimorfizmi. Na kraju rad prikazuju se dvije bitne teme farmakogenomike. Izazovi, socioekonomski i etički, farmakogenomike te teškoće uvođenja genetskih testova u svakodnevnu kliničku praksu, no isto tako i tema o obećavajućoj budućnosti koja bi mogla donijeti personaliziranu, po pacijentu skrojenu, medicinu.

Ključne riječi: farmakogenomika, psihofarmak, polimorfizam, personalizirana medicina

2. SUMMARY

Genetic modifiers of psychopharmacological treatment response

Ivan Mitreković

Current pharmacotherapy for psychiatric disorders is partially effective. Many patients do not respond well to therapy and suffer from adverse effects, which results in poor patient compliance and poor treatment outcomes. Because of the need to understand the differences between individuals in response to drug pharmacogenomics has developed, a science that studies the role of the genome in response to a drug. This review paper aims to address the achievements of pharmacogenomics in understanding which genetic factors, and how, affect the therapeutic efficacy of psychopharmaceuticals. Pharmacogenomics is explained in more detail in the introduction. Then, at the beginning of the elaboration of the paper, some of the main receptors, ie enzymes whose different phenotypes are associated with a different response to the psychopharmaceutical, were mentioned. As the knowledge of pharmacogenomics expands, so does the list of actors who also participate in the patient's unexpected response to the drug, and they are mentioned throughout the text. Furthermore, the paper deals with four main groups of psychopharmaceuticals (antidepressants, antipsychotics, mood stabilizers, and anxiolytics & sedatives & hypnotics), ie their representatives who were selected because of their importance, but also because they accurately depict how genetic polymorphisms can affect them. Finally, the paper discusses two important topics of pharmacogenomics. Challenges, socio-economic and ethical, of pharmacogenomics and the difficulty of introducing genetic tests into everyday clinical practice, but also of a promising future that could bring personalized, patient-tailored medicine.

Keywords: pharmacogenomics, psychopharmaceutical, polymorphism, personalized medicine

3. UVOD

3.1. FARMAKOGENOMIKA

Farmakogenomika je znanost koja se bavi proučavanjem uloge genoma u odgovoru na lijek. Ona analizira kako genetski sastav pojedinca utječe na njihov odgovor na lijekove. Bavi se utjecajem stečenih i naslijeđenih genetskih varijacija na pacijentov odgovor na lijek korelirajući ekspresiju gena ili jednonukleotidni polimorfizam (engl. *Single-nucleotide polymorphism*, SNP) s farmakokinetikom (apsorpcija lijeka, distribucija, metabolizam i eliminacija) i farmakodinamikom (1). Farmakogenomika je, proučavajući kako svi geni, odnosno genom mogu utjecati na funkcionalnost lijekova, širi pojam od farmakogenetike koja proučava utjecaj varijacije u jednom samostalnom genu na jedan lijek. Cilj je farmakogenomike razviti racionalne mjere za optimalizaciju terapije lijekovima, promatrajući pacijentov genotip, kako bi maksimalizirali efikasnost lijek, a u isto vrijeme smanjili nuspojave (2). Takav pristup obećava precizniju, a možda čak i personaliziranu medicinu.

Pacijenti koji posjeduju određene utvrđene genetske varijante, odnosno varijante alela, koje utječu na farmakokinetiku ili farmakodinamiku određenih lijekova, mogu doživjeti ozbiljne, pa čak i po život opasne štetne događaje kada su izloženi određenim lijekovima. Takvi su događaji vodeći uzrok morbiditeta i smrti u Sjedinjenim Državama i njih se skupo plaća, a procjenjuje se da se gotovo polovica može spriječiti (3,4). Smatra se kako više od 90% pacijenata nosi barem jednu genetsku varijantu koja bi trebala potaknuti promjenu doziranja ili samog lijeka ako su propisani određeni lijekovi (5,6). Na temelju ove procjene, značajan broj pacijenata vjerojatno će biti u opasnosti od lošeg ishoda liječenja zbog interakcije gen-lijek.

Popis u nastavku pruža nekoliko poznatijih primjena farmakogenomike:

• poboljšati sigurnost lijekova i smanjiti neželjene reakcije

• prilagođavanje tretmana kako bi se zadovoljila jedinstvena genetska predispozicija pacijenta, utvrđujući optimalno doziranje

• poboljšati otkrivanje lijekova usmjerenih na ljudske bolesti

• poboljšati dokaz o načelima za ispitivanja učinkovitosti (7).

Farmakogenetika/farmakogenomika se brzo razvijala u proteklih trideset godina, a isti je slučaj i sa farmakogenetskim/farmakogenomskim istraživanjima u psihijatriji. Utjecaj genetskog

polimorfizma (npr. Citokrom P450) na farmakokinetiku psihotropa opsežno je proučavan, no u posljednje vrijeme većina studija iz ovog područja premještena je na farmakodinamičko proučavanje, tj. studije o utjecaju genetičkog polimorfizma na klinički odgovor i štetne učinke na farmakoterapiju sa psihofarmakom. Farmakogenetske studije imaju potencijal za istraživanje genetske veze koja stoji iza određenih nalaza poput lošeg transporta lijeka, drugačijih kapaciteta jetrenih enzima koji sudjeluju u metabolizmu lijekova, strukture receptora, promjene afiniteta i, konačno, doza potrebna za postizanje remisije (8).

3.2. PERSONALIZIRANO DOZIRANJE

Randomizirana klinička ispitivanja (RCT), koja se koriste za odobravanje lijekova, dizajnirana su da pruže prosječnu dozu za idealnog prosječnog pacijenta, ali kliničari znaju da nisu svi njihovi pacijenti prosječni. Štoviše, farmakolozi su razvili farmakogenetsku znanost (9) nakon identificiranja pacijenata kojima trebaju neobično male ili visoke doze, nazvani iznimkama (engl. *outliers*) od strane statističara (10). Iznimke, odnosno izvanredne vrijednosti nisu dobro zastupljene srednjom vrijednosti, a one bivaju ignorirane od strane tvrtki koje provode RCT i istraživača koji koriste pristup zasnovan na dokazima (engl. *evidence-based medicine*, EBM). Primjerice, s farmakološkog i statističkog gledišta besmisleno je pitati koja je doza klozapina najbolja (11). Ne postoji najbolja doza klozapina za idealnog pacijenta jer on/ona ne predstavlja dobro sve bolesnike liječene klozapinom. DDI, spol, pušenje, etnicitet i eventualno genetika i razne genetske kombinacije su čimbenici koji zahtijevaju različite prosječne doze klozapina. Na kraju, najbolja individualna doza za pacijenta najbolje je određena u TDM-u (engl. *therapeutic drug monitoring*). PMs trebaju male doze kako bi se izbjegle neželjene reakcije na lijekove (engl. *adverse drug reactions*, ADRs), a UM trebaju visoke doze da bi se održala učinkovitost.

Glavna ideja personalizirane medicine je, slikovito rečeno, po mjeri skrojena terapija. Terapija koja neće biti univerzalno sukladna za sve, no za osobu koju liječimo će odgovarati idealno. Kako znati koja terapija paše kojem pacijentu? Dobar dio odgovora pruža upravo farmakogenomika.

Što je Pagani (12) rekao za farmakogenomiku precizno obuhvaća njenu važnost: „Tema personalizacije psihofarmakološke terapije nikad je aktualnija no posljednjih godina i uspijeva identificirati pacijente koji će imati najviše koristi od liječenja litijem i u smislu djelotvornosti i podnošljivost, predstavljajući glavni cilj na koji bi se genetičari i psihijatri trebali usredotočiti

u budućim studijama, pokušavajući osigurati pacijentu personalizirana rješenja, a time i učinkovitije i sigurnije terapije, također smanjujući troškove zdravstvene zaštite.“

4. NAJČEŠĆE PROUČAVANI SUDIONICI GENETSKE RAZNOLIKOSTI

4.1. CITOKROM P450

Citokromi P450 (CYP) su superporodica enzima koji sadrže hem kao kofaktor koji funkcionira kao monooksigenaze (13). Izraz citokrom P450 skovali su Omura i Sato 1962. godine. U sisavaca ti proteini oksidiraju steroide, masne kiseline i ksenobiotike i važni su za uklanjanje različitih spojeva, kao i za sintezu i razgradnju hormona. CYP-ovi su općenito završni enzimi oksidaze u lancima prijenosa elektrona, široko kategorizirani kao sustavi koji sadrže P450. Izraz "P450" izveden je iz spektrofotometrijskog vrha na valnoj duljini apsorpcijskog maksimuma enzima (450 nm) kada je u reduciranom stanju u kompleksu s ugljičnim monoksidom. Većina CYP-a zahtijeva proteinskog partnera da isporuči jedan ili više elektrona za redukciju željeza (i na kraju molekularnog kisika). CYP su glavni enzimi koji sudjeluju u metabolizmu lijekova, čineći oko 75% ukupnog metabolizma (14). Većina ksenobiotika, odnosno lijekova, podvrgava se deaktiviranju putem CYP-a bilo izravno bilo olakšanim izlučivanjem iz tijela uvodeći reaktivne ili polarne skupine. Također, mnoge tvari doživljavaju bioaktivaciju zahvaljujući metaboliziranjem od strane CYP-a, tvoreći tako svoje aktivne spojeve. Spojevi u prirodi također mogu inducirati ili inhibirati aktivnost CYP-a. Primjerice, utvrđeno je da bioaktivni spojevi koji se nalaze u soku grejpa i nekim drugim voćnim sokovima inhibiraju metabolizam nekih lijekova posredovan CYP3A4-om, što dovodi do povećane bioraspoloživosti, a time i velike mogućnosti predoziranje (15). Zbog ovog rizika pacijentima se obično savjetuje potpuno izbjegavanje soka od grejpa i svježeg grejpa dok su na lijekovima (16). Ljudska CYP obitelj sastoji se od 57 gena, s 18 obitelji i 44 podfamilije. CYP proteini prikladno su raspoređeni u ove obitelji i podfamilije na temelju sličnosti utvrđenih između aminokiselinskih sekvenci. Enzimi koji dijele 35-40% identiteta istoj su obitelji dodijeljeni arapskim brojem, a oni koji dijele 55-70% čine određenu potporodicu s određenim slovom (17). Na primjer, CYP3A4 se odnosi na obitelj 3, podfamiliju A i gen broj 4. Među najbitnijim tipovima za metabolizam psihofarmaka su CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4 te CYP1A2; o njima će u ovom radu biti i najviše govora.

Milosavljević i sur (18). napravili su 2020. godine veliki sistemski pregledni rad kako bi utvrdili povezanost statusa CYP2C19 i CYP2D6 slabog odnosno srednje dobrog metabolizatora sa odgovorom na antidepresive te antipsihotike. Koristeći podatke prikupljene iz 94 studija koje

su prošle kriterije te 8379 pacijenata, doze lijekova aripiprazola, haloperidola, risperidona, escitaloprama i sertralina značajno su povezani CYP2D6/CYP2C19 genotipom. Uz to, postojala je naznaka da je genotip CYP2C19/CYP2D6 povezan s promjenama u razinama lijekova klozapina, kvetiapina, amitriptilina, fluvoksamina, fluoksetina, mirtazapina, nortriptilina, paroksetina i venlafaksina.

Od četiri gore navedenih citokroma, CYP1A2 se pokazao kao citokrom s najmanjom ulogom u metabolizmu psihofarmaka. Sistematski pregledni rad i metaanaliza Na Takuathunga i sur. (19) iz 2018. godine rađen na 19 studija koje su obuhvaćala tri različita antipsihotika (klozapin deset studija, olanzapin sedam studija, haloperidol dvije studije) nije pronašla značajnu povezanost između CYP1A2 polimorfizma i koncentracija lijekova u krvi.

4.2. SERATONINSKI RECEPTOR

5-HT receptori su široko rasprostranjeni u ljudskom mozgu, posebno u hipokampusu, hipotalamusu, talamusu, amigdali i neokorteksu (20). Među G-proteinima povezanim obitelji 5-HT receptora, podtipovi 5-HT1A i 5-HT2A receptora primili su najviše pozornosti u farmakogenetskim studijama (21,22). Druga obitelj 5-HT receptora, obitelj o ligandu ovisnog ionskog kanala (engl. *ligand-gated ion channel*, LGIC), uključuje pet podtipova receptora (5-HT3A, 5-HT3B, 5-HT3C, 5-HT3D i 5-HT3E) (20). Točnije, 5-HT3A tvori glavni pentamerni kompleks receptorskih podjedinica (23). Souza i sur. (23) izvijestili su da polimorfizam rs2276302 i rs1062613 *HTR3A* pokazuju značajne genotipske asocijacije s odgovorom na klozapinsko liječenje, nalaz koji su potvrdili Rajkumar i sur. (24).

Serotoninski 2A receptor kodiran je 5-HT2A genom *(*HTR2A*)* koji se nalazi na položaju 13q14-q21. Sastoji se od tri egzona odvojena dvama intronima i obuhvaća preko 20 kb (25). Dva važna česta SNP-a, 102T/C (rs6313) i 1438A/G (rs6311) su u gotovo kompletnom LD (engl. *linkage disequilibrium*), odnosno T alel od 102T/C je u potpunom LD s alelom A na -1438A/G kao i alel C od 102T/C SNP s G alelom na -1438A/G (26). Učestalosti alela ovih varijanti nisu se razlikovale između bijelaca i Azijata, s prisutnošću 1438G (102C) alela u oko 50% ispitanika. Postmortalna studija mozga pokazala je da je C varijanta 102T/C povezana s nižom razinom glasničke ribonukleinske kiseline (mRNA) i nižom ekspresijom proteina u usporedbi s varijantom T (27). Druga studija je izvijestila da je prisutnost A varijante 1438A/G značajno povećala aktivnost promotora u usporedbi s G varijantom (28).

Kato i Serreti (29) napravili su 2008. godine metaanalizu studija o utjecaju HTR2A 1438A/G (102 T/C) na nuspojave. Što se tiče nuspojava, zanimljivo, udruženi omjer izgleda (engl. *odds*

ration, OR) od sedam studija s 801 ispitanikom bio je značajno (1,91, CI: 1,32–2,78, P = 0,0006) povezan s većim rizikom za pojavu nuspojava za G/G genotip. Štoviše udruženi OR stope nuspojava induciranih samo selektivnim inhibitorima ponovne pohrane serotonina (SIPPS), uključujući 590 ispitanika pokazao se vrlo značajnim (2,33, CI: 1,53–3,56, P <0,0001). Četiri studije precizirale su gastrointestinalni simptom kao nuspojavu induciranu SIPPS-ovima i zanimljivo, udruženi OR za gastrointestinalne nuspojave kod 311 ispitanika bio je značajan (2,30, CI: 1,26 - 4,21, P = 0,007). Ovi rezultati sugeriraju da 1438A/G i 102 T/C SNP *HTR2A* mogu biti korisni prediktori za intoleranciju na AD (posebno intoleranciju na SSRI-jeve). Također su, za ovaj SNP, pronašli nedosljedne rezultate između azijskih i uzoraka bijelaca iako je učestalost alela jednaka u obje etničke skupine. To može dovesti do hipoteze da drugi SNP-ovi, povezane s ovim SNP-om ili kulturnim ili socijalnim razlikama, također može utjecati na odgovor na AD. Potpunija pokrivenost gena bila bi u svakom slučaju poželjna.

G-protein je prva postaja unutarstaničnih putova transdukcije signala serotoninskih receptora. G-proteini su ključne komponente intracelularne transdukcije signala u svim stanicama tijela, uključujući i neurone. Gen koji kodira β3 podjedinica (GNB3), smještena na kromosomu 12p13 uključuje 11 egzona i 10 introna (30). Polimorfizam u GNB3 egzon 10, GNB3 825C/T (rs5443), bio je taj za kojeg je utvrđeno da moduliraju transdukciju signala i aktivnost prijenosa iona (31). Učestalost alela ove varijante između bijelaca i Azijata je različit. Alel T je prisutan u 30 % bijelaca te u 50 % Azijata.

4.3. SEROTONINSKI TRANSPORTER

Molekularni mehanizam djelovanja AD-a, posebno SIPPS-a, uključuju inhibiciju transportera serotonina i time moduliranje serotonergičke aktivnost. Ljudski gen koji kodira transporter serotonina (SLC6A4), smješten na kromosomu 17q11.1 – q12 (32), potencijalno je uključen u regulaciju raspoloženja i to ga čini idealnim kandidatom za farmakogenetske studije. Serotoninski transporter (SERT ili 5-HTT) znan kao natrij-ovisni serotoninski transporter odnosno *solute carrier* obitelj 6 član 4 je bjelančevina koja je u ljudi kodirana SLC6A4 genom (33). SERT je tip monoaminskog transportnog proteina koji prenosi serotonin iz sinaptičke pukotine natrag u presinaptički neuron. Svojim djelovanjem završava akciju serotonina te ga reciklira. Njegovim blokiranjem produljuje se efekt neurotransmitora serotonina te je stoga SERT ciljno mjesto djelovanja većine SIPPS-a i tricikličkih antidepresiva (34). SERT-ovi su ovisni o koncentraciji kalijevih iona u citoplazmi stanice i o koncentraciji natrijevih te kloridnih iona u izvanstaničnoj tekućini. Kako bi funkcionirali normalno, serotoninski transporteri

zahtijevaju membransku potencijal stvoren aktivnošću Na/K-ATPaze. Serotoninski transporter prvo veže natrijev ion, zatim serotonin, a potom i kloridni ion s vanjske strane te se zahvaljujući membranskom potencijalu okreće prema unutra oslobađajući unutar stanice prethodno vezane elemente. Odmah nakon otpuštanja serotonina u citoplazmi za transporter se veže kalijev ion koji okreće transporter ovoga puta prema van, vračajući ga tako iz refraktornog ponovno u aktivno stanje.

Heils i suradnici (35) identificirali su funkcionalan polimorfizam u kontrolnoj regiji transkripcije uzvodno od sekvence kodiranja SLC6A4 (5-HTTLPR). 5-HTTLPR (engl. *serotonin-transporter-linked promoter region*) je naziv za degenerativno ponavljanje polimorfne regije u *SLC6A4* genu. Polimorfizam se događa u promotorskoj regiji gena. Radi se o umetanju odnosno brisanju od 44 bp (engl. *base pair*, parovi baza), dvije jedinice u nizu od 16 ponavljajućih elemenata koji bi mogli utjecati na ekspresiju SLC6A4. Doista, L (engl. *long*, dugo) 5-HTTLPR alel ima dvaput veću SLC6A4 ekspresiju u bazalnom stanju od oblika S (engl. *short*, kratko). Od 1998. do 2008. godine, 5-HTTLPR istraživan je kao marker odgovora na antidepresive (AD) u preko 20 studija (29). Frekvencije alela ovog polimorfizma različita je između bijelaca i Azijata. S alel je prisutan u 42 % bijelaca, te u čak 79 % Azijata (36). Nakamura i sur. (37) detaljno su ispitivali polimorfno područje i identificirali 10 varijanti sekvence, zaključivši da bi aleli, koji su prethodno imenovani kao S i L, trebali biti dalje podijeljeni na četiri (kratkih) i šest (dugih) alelnih varijanti. Aleli se sastoje od niza ponavljajućih elemenata. Najčešći alel s 14 ponavljanja nazvan je 14A. Smatra se kako bi spomenuti polimorfizam mogao biti povezan s učinkovitošću psihofarmaka, gdje pacijenti s duljim alelima odgovaraju bolje na antidepresive (38).

Velika meta-analiza rađena od strane Kato M. i Serreti A. (29) 2008. godine na temu farmakogenetske razlike 5-HTTLPR pokazala je značajnu povezanost između varijante 5-HTTLPR L i boljeg odgovora u usporedbi sa S varijantom i u stopi remisija i u stopi odgovora u Azijatima i bijelcima. Dodatno pronađena je razlika među L tipovima. Specifično, nositelji 16F L pokazali su samo djelomičan odgovor, a nositelji 16D L granično značajno bolji odgovor od nosača alela 16A L (39). Slično tome, Kraft i sur. (40) izvijestili su o značajnoj povezanost funkcionalnog SNP-a (rs25531) smještenog neposredno uzvodno od 5-HTTLPR-a s antidepresivnim odgovorom na liječenje fluoksetinom. U prisutnosti alela G ovog SNP-a čini se da je L alel 5-HTTLPR povezan s ne odgovorom, iako je to slučaj za S alel u prisutnosti A alela SNP-a. Međutim, nemamo dovoljno podataka za metaanalizu ovog nalaza (29).

Što se tiče nuspojava tradicionalnog 5-HTTLPR, u dvostruko slijepoj studiji na gerijatrijskim ambulantnim pacijentima, nositelji S alela liječeni paroksetinom pokazali su slabiju podnošljivost i veće stope prekida liječenja u usporedbi s L/L homozigotima, iako je u podskupini liječenih mirtazapinom alel S povezan s boljom podnošljivošću i manje prekida liječenja (41). Druge studije potvrdile su S varijantu kao varijantu povezanu s nuspojave izazvanim SSRI-ma (42), uključujući velik STAR*D (engl. *Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression*) uzorak (43) i studije s raznim AD, primjerice istraživanje Wilkie i sur. (44) iz 2008. godine. Nadalje, u istraživanju Perlisa i sur. (45) pokazano je da alel S ukazuje na pacijente kojima prijeti rizik razvoja nesanice i uznemirenosti kod liječenja fluoksetinom, iako je istraživanje usmjereno na djecu, napravljeno od strane Kronenberga i sur. (46), pokazalo veći rizik za nositelje L alela za agitaciju induciranu citalopramom(46). Metaanaliza Katoa i Serretija (29) ustvrdila je značajnu povezanost između nuspojava uzrokovanih antidepresivima i smanjenog rizika za nositelje L alela (0,64. CI: 0,49-0,82; P= 0,0005). Ovdje valja svakako spomenuti VNTR polimorfizam unutar introna 2. Ogilvie i sur. (47) identificirali su varijabilni broj ponavljajućih tandema polimorfizam unutar introna 2 (STin2) inačice koja sadrži 9, 10 ili 12 primjeraka 16- ili 17 ponavljajući parova baza (48). STin2 može utjecati na transkripciju SLC6A4 i ovaj polimorfizam može imati sinergijski učinak s 5-HTTLPR (49). Frekvencije STin2 alela različite su između bijelaca i Azijata. L alel je prisutan u svega 59 % bijelaca, a čak 89 % Azijata (36). STin2 varijanta 12 povezana je s boljim odgovorom u uzorku Korejaca (50).

4.4. DOPAMINSKI RECEPTOR

Dopaminski receptori su uključeni u mnoge neurološke procese, uključujući motivaciju, užitak, spoznaju, pamćenje, učenje i finu motoričku kontrolu, kao i za modulaciju neuroendokrinog signaliziranja. Abnormalno signaliziranje dopaminskim receptorima i dopaminergička živčana disfunkcija nađena je u nekoliko neuropsihijatrijskih poremećaja (51). Dopaminski receptor D2, isto znan kao D2R, je bjelančevina koja je u ljudi kodirana DRD2 genom. Glavni je receptor za većinu antipsihotičkih lijekova. Po funkciji on je s G proteinom spregnuti receptor (Gi) koji kada je aktiviran inhibira aktivnost adenil ciklaze (52). Blokada dopaminskog D2 receptora svojstvo je svih poznatih antipsihotika (53), ali ipak prediktivni odnos između varijacije gena za dopaminski D2 receptor (DRD2) i odgovora na lijekove nije jasno utvrđen (54). Jedan od mogućih razloga za to je da dugotrajni tretman s antipsihoticima uzrokuju značajne promjene (posebno, *up-regulation*) u fiziologiji dopaminskih receptora (55). SNP-ovi u 5' promotorskoj regiji mogući su kandidati za promjenu transkripcijske aktivnosti (56). Identificirana su dva SNP-a promotorske regije DRD2: supstitucija gvanina za adenin na položaju –241 (A-241G) i

delecija (nasuprot inserciji) citozina na položaju –141 (–141C Ins/Del). Dokazano je da –141C Ins/Del mijenja ekspresija gena in vitro (56), a jedna je slikovna studija u zdravih dobrovoljaca pokazala pojačanu gustoću strijatalnih receptora u Del nosačima (57). Dok je jedna farmakogenetska studija ovog polimorfizma ukazala na smanjeni odgovor na antipsihotik klorpromazin kod nositelja Del (58), druge studije, primjerice studija Malhotra i sur. (54), pokazale su nedosljedne rezultate. Todd Lencz i sur. (59) promatrali su, u prvoj epizodi bolesnika sa shizofrenijom, varijaciju promotorske regije kao prediktor vremena odgovora na dva atipična antipsihotika prve linije (risperidon i olanzapin). Za svaki SNP pronađene su statistički značajne razlike u vremenu odgovora na antipsihotičko liječenje. Nositelji alela –241G pokazali su znatno kraće vrijeme do odgovora u usporedbi s A/A homozigotima (log-rank = 8,40, df = 1, p <0,004). Kod nosača alela –141C Del potrebno je bilo znatno duže vrijeme za odgovor u odnosu na Ins/Ins homozigote (*log-rank* = 5,03, df = 1, p <0,03). Nalazi ukazuju na mogućnost povezanosti vremena kliničkog odgovora na varijaciju gustoće ili potencijala vezanja D2 receptora. Na primjer, ako Del-nosači imaju smanjenu gustoću strijatalnog D2 receptora, antipsihotici mogu biti učinkovitiji u postizanju terapijske razine potrebne za blokadu. Zbog male veličine promatrane skupine, potrebna je replikacija mjerenja za potvrdu potencijalne kliničke korisnosti. Isto je potvrdila i metaanaliza iz 2010 godine od strane Zhanga i sur. (60) koja je proučavala odnos između dvije varijacije DRD2 gena (-141C Ins/Del i Taq1A, dva često proučavana DRD2 SNP-a) i odgovora na antipsihotičke lijekove. Potvrđena je značajna razlika u stopi odgovora između genotipa Del i Ins/Ins (skupni omjer vjerojatnosti = 0,65, 95% CI = 0,43 do 0,97, p = 0,03), što ukazuje da Del nosači imaju tendenciju manje povoljne reakcije na antipsihotike od osoba s Ins/Ins genotipom. Metaanaliza nije uspjela otkriti vezu između kliničkog odgovora i varijante Taq1A.

5. SKUPINE PSIHOFARMAKA

Četiri su velike skupine psihofarmaka: antidepresivi, antipsihotici, stabilizatori raspoloženja te anksiolitici, sedativi i hipnotici

5.1. ANTIDEPRESIVI

Antidepresivi su lijekovi koji se koriste za liječenje velikog depresivnog poremećaja, nekih anksioznih poremećaja, nekih kroničnih stanja boli i pomažu u kontroliranju nekih ovisnosti (61). Česte nuspojave antidepresiva uključuju suhoću usta, debljanje, vrtoglavicu, glavobolju, seksualnu disfunkciju i emocionalno otupljivanje. Glavni tipovi antidepresiva su selektivni

inhibitori ponovnog unosa serotonina (SSRI), inhibitori ponovnog unosa serotonina-noradrenalina (SNRI), modulatori serotonina i stimulatori (SMS), antagonisti i inhibitori ponovnog unosa serotonina (SARI), inhibitori ponovnog unosa noradrenalina (NRI), triciklički antidepresivi (TCA), tetraciklički antidepresivi (TeCA), inhibitori monoamino oksidaze (MAOI) te antagonisti NMDA receptora.

5.1.1. Veliki depresivni poremećaj

Veliki depresivni poremećaj ozbiljna je bolest rastuće važnosti zbog velike rasprostranjenosti i povezanosti s ozbiljnim posljedicama poput samoubojstva i značajno negativnog utjecaja na socijalno zdravlje, s posrednim i neposrednim znatni troškovima širom svijeta (62). Uvođenje antidepresiva je revolucionirao liječenje poremećaja raspoloženja. Međutim, iako se za liječenje simptoma depresije koriste drugačije grupe AD-ova, učinkovitost liječenja poprilično je manjkava, sa 60-70 % pacijenata koji ne postignu remisiju i s 30-40 % onih koji ne pokažu odgovor koji bi se smatrao značajnim (62). Štoviše, obično treba 2-4 tjedna da se reagira na antidepresive i, u skladu s tim, kliničke smjernice preporučuju pričekati najmanje 4–6 tjedana prije prelaska na drugi AD ako se ne postigne adekvatni odgovor. To odgađa mogućnost pacijenta da postigne remisiju, a to nosi velik rizik od kliničkog pogoršanja ili preranog prekida liječenja. Na kraju, što se tiče nuspojava, kako nije moguće predvidjeti njihovu pojavu jer postoji široka interindividualna varijabilnost, nuspojave su toliko česte (40-90 %) (62) da je izbor određenog lijeka djelomično određen vjerojatnošću neželjenih pojava učinaka, na temelju općeg znanja o svojstva lijeka i kliničkom statusu pacijenta. Stoga, kako bi se smanjilo trajanje poremećaja, medicinske troškove i pojavu nuspojava, bilo bi korisno unaprijed znati najbolji terapijski alat koji će vjerojatno biti učinkovit i podnošljiv za svakog pacijenta. Farmakogenomski pristup svakako bi bio koristan u toj procjeni i u personaliziranju medicine.

5.1.2. Sertralin

Sertralin je antidepresiv koji pripada selektivnim inhibitorima ponovne pohrane serotonina koji djeluju tako da blokiraju SERT u presinaptičkim završecima (63). Pokazao je sličnu efikasnost, ali bolju sigurnosni profil u usporedbi s klasičnim tricikličkim antidepresivima (64). Sertalin hidroklorid daje se oralno u dozi od 50-100 mg dnevno za liječenje velikog depresivnog poremećaja, opsesivno-kompulzivnog poremećaja, socijalnog anksioznog poremećaja (socijalne fobije), paničnog poremećaja te post traumatskog stresnog poremećaja (PTSP) (65). Pokazuje linearnu farmakokinetiku s vršnom koncentracijom u plazmi nakon 4-8 sati nakon

jedne oralne doze. S velikim afinitetom, oko 98 %-tnim, veže se za proteine plazme i ima relativno dug poluživot od 24 sata (66).

Čest polimorfizam (5HTTLPR) unutar promotorske regije gena za serotoninski receptor (SLC6A4) dokazano utječe na vrijeme odgovora te na odgovor općenito prema SSRI-jevima u subjektima s velikim depresivnim poremećajem (engl. *Major depressive disorder* – MDD) (38). SIPPS-ovi specifično ciljaju serotoninski transporter i inhibiraju ponovno unos serotonina natrag u stanicu.

U istraživanju Durhama i sur. (38) ispitanicima (n=206) su genotipizirali 5-HTTLPR polimorfizam kako bi vidjeli korelaciju u odgovorima tjedno između placebo i sertralinskih grupa. Ispitanici homozigotni za duge alele u 5-HTTLPR pokazali su značajan porast u odgovoru u odnosu na ispitanike koji su nositelji kratkih alela. Značajna razlika nije zamijećena u placebo grupama, što navodi na misao da je brži odgovor u homozigotnih LL subjekata u grupi subjekata koji su primali sertralin farmakološki posredovan. Takav rezultat sugerira da genetska varijacija u genu za serotoninski receptor (SLC6A4*)* utječe na vrijeme odgovora za sertralin i podržava prijašnja izvješća da 5-HTTLPR polimorfizam utječe na vrijeme odgovora za druge SIPPS-ove.

Efikasnost i podnošljivost selektivnih inhibitora ponovno unosa serotonina u pedijatrijskih pacijenata je varijabilna i teško predvidljiva. Tipično, samo troje od petero pacijetna s anksioznim poremećajem (67) ili velikim depresivnim poremećajem (68) odgovori na inicijalnu SIPPS terapiju. Dodatno, nuspojave su česte u pedijatrijskih pacijenata liječenih SIPPS-ovima (69). Sertralin je jedan od najčešće prepisivanih SIPPS-ova među djecom i mladima (67). Mnogi jetreni polimorfni citokrom P450 enzimi metaboliziraju sertralin, ali predominantnim se ipak smatra djelovanje CYP2C19 (70). Polimorfizam u *CYP2C19* genu (primjerice aleli smanjene funkcije, normalne funkcije ili čak pojačane funkcije) utječe na efikasnost metaboliziranja sertralina i posljedično na koncentraciju sertralina u plazmi (71). Metabolički proces uključuje N-demetilaciju praćenu s oksidacijskom deaminacijom, redukcijom, hidroksilacijom i glukuronskom konjugacijom. Zbog direktne poveznice između genotipa (alela) i CYP2C19 aktivnosti, pacijentov genotip odgovara metaboličkom fenotipu, gdje dalje možemo pojedince okarakterizirati kao slabe (engl. *poor metabolizer*, PM), srednje (engl. *intermediate metabolizer*, IM), normalne (engl. *normal metabolizer*, NM), brze (engl. *rapid metabolizer*, RM) te ultra-brze metabolizatore (engl. *ultra-rapid metabolizer*, UM) (72). Trenutačno konzorcij implementacije kliničke farmakogenetike (*Clinical Pharmacogenetics*

Implementation Consortium, CPIC) pruža o CYP2C19 ovisne upute za doziranje sertralina u odraslih. Te upute predlažu kliničarima kod PM pacijenta započinjanje s nižom dozom i titracijom do odgovora ili biranje alternativnog lijeka koji ne podliježe metaboliziranju od strane CYP2C19. Normalna početna doza predlaže se za IM-ove i NM-ove, dok se za UM-ove predlaže isto preporučena početna doza, ali se treba prebaciti na alternativnu medikaciju ako pacijenti ne odgovore. U 2019. godini Poweleit i sur. (73) napravili su novo kohortno istraživanje koje je koristilo EMR podatke za istraživanje farmakogenetskih polimorfizma povezanih s farmakokinetikom i farmakodinamikom sertralina i njihov utjecaj na toleranciju i efikasnost liječenja sertralinom u pedijatrijskoj populaciji. Nalazi tog istraživanja upućuju da je broj CYP2C19 smanjenih funkcionalnih alela (engl. *reduced functioning allele*, RFA), kao i polimorfizmi u genima povezanim sa serotonergičkom transmisijom, povezan s toleriranjem i efikasnošću liječenja. Preciznije, CYP2C19 genotip čini se da utječe na titraciju sertralina, dok farmakodinamske varijante gena utječu na maksimalnu iskorištenu dozu sertralina, titraciju sertralina, dozu sertralina u vrijeme odgovora te toleranciju na sertralin. Tijekom početnog razdoblja titracije sertralina pacijentima s dva RFA na CYP2C19 propisane su niže maksimalne doze u usporedbi s onima s jednim RFA ili nula RFA. Dok sporija titracija sertralina može odgoditi terapijski odgovor (74) u promatranoj su skupini pacijenti s dva RFA doživjeli suprotno od toga. To bi se moglo pripisati relativno povećanoj koncentraciji sertralina u plazmi uz istu dozu u sporim metabolizatorima (onima koji posjeduju dva RFA) (71). Također treba spomenuti da je broj nuspojava u korelaciji s dozom sertralina. Nadalje, u ovom istraživanju navedeni rezultati za rs6313 varijantu *HTR2A* gena podržavaju prethodne studije koje pokazuju da je G alel povezan s poboljšanim odgovorim na liječenje sertralinom (75). Što se doziranja sertralina tiče, maksimalna doza sertralina bila je obrnuto povezana s brojem G alela. Bolesnici s GG genotipom su titrirani na sertralin sporije od pacijenata s AA i AG kombinacijom alela. I multivarijacijski regresijski model i CART analiza pokazale su da, čak i kada uključimo genetske i kliničke čimbenike, pacijentima s više G alela propisana je niža doza sertralina u usporedbi s bolesnicima s više A alela. Štoviše, značajna povezanost između rs6313 varijante HTR2A gena i doze sertralinskog odgovora pokazuje da taj polimorfizam može biti temelj poboljšanja kliničkog stanja, gdje pacijenti s alelima koji kodiraju receptore s boljim terapijskim odgovorom zahtijevaju nižu dozu kako bi postigli odgovor. Ipak, vrijeme odgovora se nije razlikovalo između različitih genotipa. Gledajući dozu sertralina kod odgovora na liječenje, multivarijacijski regresijski model i CART analiza dodatno pojačavaju povezanost, ukazujući da bi polimorfizam rs6313 u HTR2A mogao objasniti neke razlike u odgovoru na terapiju. Sve u svemu, ovi rezultati podržavaju nalaze koji impliciraju G alel HTR2A ras6313

s poboljšanim odgovorom (75), kao i važnost proučavanja farmakokinetički i farmakodinamički bitnih gena. Korelacija između razine ekspresije SLC6A4 gena i trajanja terapije sertralinom budi mogućnost da pacijenti s niskom razinom ekspresije mogu imati poboljšanu toleranciju prema sertralinu u usporedbi s onima s visokim razinama ekspresije. Ti rezultati u kontrastu su s prijašnjim antidepresivnim izvješćima (29). Nadalje, u skladu s prijašnjim studijama, pacijenti s visokom ili niskom razinom ekspresije nisu se razlikovali glede brzine reakcije (76), rekapitulirajući tako da na razliku u trajanju učinka sertralina najvjerojatnije utječu razlike u podnošljivosti. No, istaknuto je, međutim, kako je došlo do razlike u vremenu odgovora nakon početnog razdoblja titracije. Bilo kako bilo, ovo otkriće dodatno učvršćuje rad Staeker i sur. (77) iz 2014. o utjecaju SLC6A4 na podnošljivost, čime ilustrira važnost ovog gena koji bi trebao biti dodatno istražen zbog farmakogenetskog značaja.

5.1.3. Paroksetin

Paroksetin je jednako kao i sertralin antidepresiv SSRI razreda. Primarno se koristi za liječenje MDD-a, opsesivno-kompulzivnog poremećaja, posttraumatskog stresnog poremećaja, poremećaja socijalne anksioznosti, paničnog poremećaja. Isto tako koristi se za agorafobiju, generalizirani anksiozni poremećaj, predmenstrualne disforične poremećaje te za menopauzalne „vruće bljeskove“ (78). Jako se dobro apsorbira kod oralnog unosa. Ima apsolutno bioraspoloživost od 50 %, s dokazom zasitljivog efekta prvog prolaska. Paroksetin pokazuje značajne interindividualne varijacije u volumenu raspodjele i klirensa (79). Supstrat je, ali i potentan inhibitor CYP2D6 (80). Mehanizam djelovanja paroksetina je inhibicija povratnog unosa serotonina i posljedično povećanje koncentracije serotonina u sinaptičkoj pukotini. Dokazana je snažna korelacija između polimorfizma promotorske regije 5-HTTLPR i pacijentovog odgovora na paroksetin u istraživanju Murphyja i sur. (41). Pacijenti su bili stratificirani po 5HTTLPR genotipu u tri grupe: homozigoti za kratki alel (S/S), heterozigote (S/L), te homozigoti za dugi alel (L/L). Zanimljivo, nije pronađena značajna razlika u kliničkom odgovoru na lijek u vidu poboljšanja zdravstvenog stanja, no uočeno je znatna razlika u incidenciji nuspojava. Naime analiza podataka pokazala je značajnu povezanost između broja S alela i vjerojatnosti prekida terapije zbog nuspojava vezanih uz lijek. Nuspojave povezane s prekidom terapije među paroksetinom liječenih pacijenata sa S/S genotipom bile su gastrointestinalne tegobe, umor, nervoza, znojenje i vrtoglavica.

5.1.4. Mirtazepin

Mirtazapin je antidepresiv koji spada u razred atipičnih antidepresiva, primarno korišten za liječenje velikog depresivnog poremećaja i ostalih poremećaja raspoloženja. U Hrvatskoj dostupan u oralnoj formulaciji od 15, 30 i 45 mg. Kemijski je to tetraciklički antidepresiv (TeCA) (81). Kako funkcionira nije sasvim jasno, ali smatra se putem blokade određenih adrenergičkih i serotoninskih receptora (82). Isto tako ima snažna antihistaminergička djelovanja. U 2018. godini bio je 99. najčešće prepisivani lijek u Sjedinjenim Američkim Državama, sa više od 7 milijuna preskripcija (83). Mirtazapin ima antihistaminičke, A2-blokatorske i antiserotinergičke aktivnosti. Specifični je moćni antagonist ili inverzni agonist α2A-, α2B- i α2C- adrenergičkih receptora, serotoninskih 5-HT 2A, 5-HT 2C i histaminskog H1 receptora (82). Mirtazapin povećava otpuštanje serotonina preko noradrenergičke stimulacije ekscitatornih α1-adrenergičkih receptora lokaliziranih na serotonergičkim neuronima te s blokadom inhibitornih α2- adrenergičkih heteroreceptora smještenih na tijelu serotonergičke stanice (84). Za razliku od mnogih drugih antidepresiva, ne inhibira ponovni unos serotonina, ni noradrenalina, niti dopamina, a ne blokira ni aktivnost monoamin oksidaze (MAO) (82,85). Slično tome, mirtazapin ima slabu ili nikakvu antikolinergičku aktivnost za razliku od tricikličkih antidepresiva (TCA), a nije ni blokator natrijevih niti kalcijevih kanala. Posljedično tome, mirtazapin se bolje podnosi te ima manju toksičnost u predoziranju (82,86). Bioraspoloživost nakon oralne primjene je oko 50%. Najčešće je vezan za bjelančevine plazme (oko 85 %). Metabolizira se primarno u jetri demetilacijom i hidroksilacijom s citokromom p450, specifično CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4 (82). Poluvrijeme potrebno za eliminaciju je oko 20-40 sati.

Murphy i sur. (41) navode u svom istraživanju kako je, kao i kod parokestina, polimorfizam promotorske regije serotonina bitniji u pogledu nuspojava nego s obzirom na efikasnost. Zanimljivo, među pacijentima liječenim mirtazapinom L alel je bio snažno povezan s prekidom liječenja zbog nuspojava. Nađena je velika asocijacija između broja L alela i vjerojatnosti za prekid terapije zbog nuspojava. L/L genotip je isto tako bio povezan s većom težinom nastalih nuspojava i manjom finalnom dnevnom dozom. Nuspojave koje se navode u grupi ljudi liječenih s mirtazapinom bile su anksioznost, pospanost, vrtoglavica. Razlike u mehanizmu djelovanja mirtazapina i paroksetina mogu biti uzrok za razliku između utjecaja 5HTTLPR na funkcionalnost liječenja ovim lijekovima i njihovim nuspojavama. Paroksetin direktno djelu na 5-HTT, povisujući raspoloživost serotonina u sinaptičkoj pukotini. Mirtazapin inducira otpuštanje noradrenalina kao i serotonina u mozgu putem antagonizma na α-2 adrenergičkim receptorima na noradrenergičkim i serotoninergičkim neuronima (87). Noradrenalinsko

otpuštanje na sinapsama sa serotonergičkim neuronima također povećava otpuštanje serotonina. Zato, gdje paroksetin ima primarno serotoninergički način djelovanja, mirtazapin ima oba, serotoninergička i noradrenergička, djelovanja. Iako mirtazapin ne stupa u direktnu interakciju s 5-HTT, individualne razlike između količine izraženosti tog proteina mogle bi utjecati na odgovor na mirtazapin induciranim promjenama u serotonergičkoj aktivnosti. Moguće je da efikasnost ponovne pohrane serotonina među pacijentima koji nose L/L genotip razlog učestalijih nuspojava kod pacijenata liječenih mirtazapinom zbog samog mehanizma njegova djelovanja u usporedbi s paroksetinom (41).

Djelovanje mirtazapina dovodi se i u svezu s β – arestinom. Većina receptora za monoaminske neurotransmitore su uz G- protein vezani receptori (engl. *G protein- coupled receptors*, GPCRs) (88). Aktivacija GPCR-a uzrokuje otpuštanje G proteina praćenog s aktivacijom transdukcije intracelularnog signala (89). Aktivacija GPCR-a je usko regulirana s mehanizmom desenzitizacije. Jednom aktiviran, GPCR je fosforiliran od strane kinaze uz G-protein vezanih receptora (engl. *G protein-coupled receptor kinases*, GRKs) što omogućuje vezanje novog proteina u slijedu, arestina (90). Kompleks vezanog arestina i GPCR-a regrutira ostale proteine, poput AP2 i klatrina koji su onda internalizirani i desenzitizirani (91). Dodatno arestin regrutira i druge proteine poput protein kinaze AKT i protein fosfataze 2A te tako uzrokuje protein kinaza A neovisnu trandsukciju signala (92). Postoje četiri identificirana člana arestin familije. Među njima, β- arestin 1 i 2 su ubikvitarno izraženi u različitim tkivima, uključujući i tkiva u mozgu (93). Štoviše, za β-arestin 1 se zna da ima svojevrsnu ulogu u patofiziologiji velikog depresivnog poremećaja i osnovnim mehanizmima djelovanja antidepresivnih terapija. Chang i sur. (94) 2014. su godine napravili istraživanje kako bi otkrili postoji li poveznica između ARRB1 polimorfizma i odgovora na terapiju mirtazapinom. Poveznica između sedam ARRB1 SNP-ova i odgovora na mirtazapin se proučavala na 270 pacijenata s VDP-om i na 204 zdrava ispitanika. Nakon 4 i 12 tjedana terapije mirtazapinom proporcija haplotipa 1 (ht1) nositelja bila je značajno veća u bolesnika s remisijom nego u onima bez. Nadalje, nakon 8 i 12 tjedana korištenja mirtazapina rezultati na Hamiltonovoj ocjenskoj ljestvici za depresiju (*21-item Hamilton Depression Rating Scale*, HAMD21) su bili značajno niži u pacijentima s VDP-om sa ARRB1 ht1 (pokazivajući time bolji odgovor na terapiju), nego u onih bez *ht1* polimorfizma. Ovim istraživanjem Chang i sur. su pokazali da bi ARRB1 polimorfizam mogao biti dobar genetički biljeg za predviđanje odgovora na liječenje mirtazapinom.

5.1.5. Klomipramin

Klomipramin je triciklički antidepresiv koji se najčešće koristi u tretiranju opsesivno-kompulzivnog poremećaja, paničnog poremećaja, velikog depresivnog poremećaja te kronične boli (95). U Hrvatskoj se prodaje u tabletama od 25 mg. Inhibitor je ponovne pohrane serotonina i noradrenalina, te mu se zbog toga djelovanje uspoređuje s onom od SNRI (engl. *Serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor*). On zapravo onemogućuje interakciju potonje nabrojanih neurotransmitora te tako povećava njihovu ekstracelularnu koncentraciju u sinaptičkoj pukotini, što onda rezultira povećanom serotoninergičkom i noradrenergičkom neurotransmisijom (96). Dodatno, klomipramin ima antiadrenergičke, antihistaminičke, antiserotoninergičke, antidopaminergičke te antikolinergičke aktivnosti. Antagonizam H1, α1-adrenergičkih te muskarinskih acetilkolin receptora smatra se bitnim u patofiziologiji nuspojava (96). Za razliku od nekih drugih tricikličkih antidepresiva, klomipramin pokazuje puno veći afinitet za SERT u odnosu prema afinitetu kojeg ima za NET (engl. *Norepinephrine transporter*), no njegov aktivni metabolit, desmetilklomipramin, veže se za NET vrlo visokim afinitetom, dok se za SERT veže puno nižim afinitetom (97). Bioraspoloživost oralno uzetog klomipramina je oko 50 % (98). Vršna koncentracija nastupi nakon 2-6 sati nakon oralnog unosa. Koncentracija u stanju mirovanja (engl. *Steady-state concentration*) klomipramina je prosječno 218 ng/mL (98). Oko 97-98 % posto u plazmi se nalazi vezano za proteine, primarno za albumine. Metaboliziran je u jetri uglavnom s CYP2D6 (99). Poluživot klomipramina je oko 32 sati, a njegovog metabolita N-desmetil metabolita oko 69 sati. Klomipramin se uglavnom izlučuje putem urina (60 %) te fecesa (32 %) (98).

Polimorfizam u citokromu P450 2D6 i 2C19 može proizvesti interindividualne razlike u koncentraciji lijeka u plazmi, a to posljedično može utjecati na efikasnost klomipramina. Klomipramin pokazuje velike interindividualne razlike u svojoj koncentraciji u plazmi i koncentraciji svojeg metabolita desmetilklomipramina pri administraciji jednake doze. Te varijacije mogu biti uistinu poprilično velike (100), a to može voditi u nuspojave i/ili utjecati na efikasnost lijeka. Unesen oralno klomipramin prolazi kroz ekstenzivni metabolizam prvog prolaza od strane jetre. Preciznije, ulogu u metaboliziranju imaju CYP2C19, CYP3A4/5 i CYP1A2 koji stvaraju desmetilklomipramin. Nadalje, desmetilklomipramin i klomipramin bivaju hidroksilirani od strane CYP2D6 prije no što ih se eliminira putem urina. Smjernice za genotipiziranje za CYP2C19 i CYP2D6 zbog doziranja tricikličkih antidepresiva razlikuju četri različita fenotipa: ultrarapidne, ekstenzivne, intermedjiarne te slabe metabolizatore (101). Slabi ili ultrarapidni metabolizatori mogli bi imati koncetracije tricikličkih AD u plazmi izvan preporučenog terapeutskog raspona pri terapeutskoj dozi.

U prikazu slučaja Antoniazza i sur. (102) 2016. godine opisuje se 47-godišnja žena koja je hospitalizirana zbog velike depresivne epizode. Inicijalna terapija bila je klomipramin 62,5 mg/dan i. v., mirtazapine 30 mg/dan per os te mala doza aripiprazola (5 mg/dan). Terapija je dovela do početnog poboljšanja, no zadržala se njezina bezvoljnost volja, s malo samopouzdanja, a puno pesimizma. Posljedično tome, doza klomipramina je povećana na 75 mg/dan, maksimalnu dopuštenu i. v. dozu. Nakon određenih problema oko pristupanja venama, promijene terapije klomipramina na intramuskularnu i peroralnu, pacijentičino stanje se popravilo, no do potpune remisije nije došlo. Odlučilo se izmjeriti kombiniranu koncentraciju desmetilklomipramina i klomipramina u plazmi koja je iznosila 139 ng/mL (57ng/mL klomipramina + 82 ng/mL desmetilklomipramina). Referentni terapeutski raspon je od 230 do 450 ng/mL zbog čega su se istraživači odlučili na farmakogenetičku analizu za CYP2C19 i CYP2D6. Analiza je pokazala da je pacijentica heterozigotna za CYP2C19*17 i CYP2D6 varijantu promotora, koje su obje povezane s ultrarapidnim metaboliziranjem klomipramina. Zbog inicijalnog odgovora na klomipramin, nastavilo se s terapijom klomipraminom no ovaj put u dozi od 225 mg/dan oralno (preporučena doza održavanja je 100 mg/dnevno oralno (99)). Novi krvni nalaz pokazao je kombiniranu koncentraciju od 204 ng/ml . Nakon godinu dana praćenja, pacijentica je još uvijek bila eutimična. Ovo je značajem snažan slučaj jer jasno govori o važnosti i beneficijama koje može nositi personalizirani pristup.

5.2. ANTIPSIHOTICI

Procjene farmakoloških profila antipsihotika pokazale su da je raznovrsnost obitelji serotoninskih receptora često uključena u njihovu farmakodinamiku. Odgovor na antipsihotičku terapiju vrlo je varijabilan, ali svejedno nedostaju prognostički biomarkeri (103).

Antipsihotici slijede linearnu kinetiku, što znači da kod svakog pacijenta koji uzima tipične kliničke doze (i nema promjena u inhibitorima ili inhibitora) postoji linearni odnos između doze (D) (izražen u mg/dan) i koncentracije (C) (ng/ml). Ovaj linearni odnos predstavljen je omjerom koncentracije i doze (C/D) u stanju stabilnog stanja. Kada se uspoređuju pojedinci, vrlo nizak C/D omjer označava UM, dok vrlo visok omjer C/D označava PM. Generalno mišljenje je da je farmaceutima razumljiviji koncept omjera antipsihotičnih C/D ili ih barem mogu lako shvatiti zbog njihovog kvalitetnog obrazovanje iz farmakokinetike tijekom studija. No s druge strane, liječnici, uključujući psihijatre, često imaju poteškoća s konceptom antipsihotičnog omjera C/D jer nisu dobili dovoljno dobro obrazovanje iz farmakokinetike tijekom medicinske škole (104).

5.2.1. Psihoza

Psihoza je nenormalno psihičko stanje u kojem su najviše promijenjeni misli i osjećaji te se gubi kontakt s vanjskom stvarnošću. Najvažnije psihoze su shizofrenija, bipolarni afektivni poremećaj i psihotična depresija (105). Liječenje psihoze predstavlja glavni izazov u psihijatriji, jer iako antipsihotični lijekovi mogu biti korisni u tretiranju, odnosno kontroli psihoze, često uzrokuju ozbiljne nuspojave među kojima su nehotični pokreti, hiperprolaktinemija i metabolični sindrom.

5.2.2. Risperidon

Risperidon atipični je antipsihotik, druge generacije, koji se koristi za liječenje shizofrenije i bipolarnog poremećaja (106). Uzima se oralno ili injekcijom u mišić. Inačica za injekcije je dugotrajnog djelovanja i traje oko dva tjedna (107). U prosječnog bolesnika risperidon se uglavnom metabolizira hidroksilacijom u 9-hidroksi risperidon CYP2D6-om i CYP3A4-om u jetri, a 9-hidroksi risperidon se uglavnom eliminira bubrežnim klirensom (glomerularna filtracija i tubularno lučenje) (104). Niže doze preporučuju se pacijentima s teškom bolešću jetre i bubrega (108). Aktivni metabolit risperidona, paliperidon, također se koristi kao antipsihotik (109).

Pokazuje relativno visok afinitet vezanja prema 5-HT i dopaminskom tip 2 receptoru (110). Risperidon se uglavnom metabolizira polimorfnim enzimom CYP2D6 i u manjim dijelom enzim CYP3A4 (111). Stoga, razlike u genotipu CYP2D6 i istovremeno liječenje s inhibitorima CYP2D6, a također donekle i CYP3A4 induktorima ili inhibitorima, uzrokuju interindividualnu varijabilnost u metabolizmu i izloženosti risperidonu (112). Aleli CYP2D6*3, CYP2D6*4, CYP2D6*5 i CYP2D6*6 varijante (CYP2D6Null) kodiraju gubitak funkcije, dok CYP2D6*9, CYP2D6*10 i CYP2D6*41 (CYP2D6Red) uzrokuju smanjeni CYP2D6 enzimatski kapacitet (113). Slijedom toga, na temelju CYP2D6 genotipa, pacijenti se mogu klasificirati kao jedan od sljedećih: slabi metabolizatori (engl. *poor metabolisers*, PM) homozigotni za CYP2D6Null alel koji stoga ne posjeduje aktivan enzim CYP2D6; intermedijarni metabolizatori (engl. *intermediate metabolisers*, IM) koji nose jedan CYP2D6Null i jedan CYP2D6Red alel ili su homozigotni nosači alela CYP2D6Red; normalni metabolizatori (engl, *normal metabolisers*, NM) koji nose barem jedan, ali ne više od dva potpuno aktivna alela CYP2D6 (CYP2D6Wt); i ultrabrzi metabolizatori (UM) koji nose više od dva u potpunosti aktivna alela CYP2D6Wt, koji se mogu pojaviti kroz umnožavanje gena CYP2D6 (114). Veliko kohortno istraživanje od strane Jukića i sur. (115) iz 2019. godine proučavalo je utjecaj enzima CYP2D6 genetski razlika na metabolizam risperidona. U usporedbi s normalnim metabolizatorima, metabolički omjer za

risperidon značajno je povećan u UM metabolizatorima i smanjen kod PM i IM metabolizatora (p <0,0001 za sve). U usporedbi s kontrolnim referentnim pacijentima (CYP2D6Wt/Wt), pacijenti s CYP2D6Wtx3 (UM) imali su značajno veći metabolički omjer za risperidon, dok su sve skupine koje su imale bilo CYP2D6Red bilo CYP2D6Null alel imali su značajno niži metabolički omjer za risperidon (p<0,0001 za sve). Omjeri na dozu normaliziranog zbroja risperidona i koncentracije 9OH-risperidona u serumu (aktivan dio risperidona) uspoređivani su između podskupina utvrđenih genotipom CYP2D6. PM i IM su pokazali povećani aktivni dio risperidona (p<0,0001 za sve) u usporedbi s normalnim metabolizatori. U usporedbi s kontrolnom referencom (CYP2D6Wt/Wt) bolesnika, aktivni dio risperidona bio je povišen u CYP2D6Wt/Null, IM i PM bolesnika (p<0,001). Primijenjena dnevna doza i učestalost prelaska na drugi antipsihotik uspoređeni su između podgrupa utvrđenih genotipom CYP2D6. Dnevna doza risperidona bila je značajno povezana s metabolizatorskim fenotipom CYP2D6, s dnevnim dozama koje su smanjena od strane kliničara za 19 % za PM (95 % CI 5-35, p=0,010). Incidencija promjene s risperidona na neki drugi antipsihotik ovisila je o fenotipu CYP2D6, a povećana je kod PM (OR 1,878; 95 % CI 1,128-3,112; p=0,015) i UM (OR 2,934; 1,437-5.989; p=0,003). Učestalost neuspjeha u liječenju risperidonom, praćenog prelaskom na alternativni antipsihotik unutar jedne godine, bila je veća među pacijenti s lošim ili ultrabrzim metabolizmom risperidona. Budući da su pojava i težina većine nuspojava za risperidon ovisni o dozi lijeka (116), ova otkrića naglašavaju da bi preventiva genotipizacija CYP2D6 bila dragocjena za individualizaciju doziranja risperidona i optimizaciju učinka lijeka.

Utvrđivanje optimalnog liječenja za određenog pacijenta često je proces pokušaja i pogreška, a farmakogenomske studije sugeriraju da odgovor na risperidonsko liječenje varira među pojedincima (117). Može se zaključiti da interindividualne varijacije igraju važnu ulogu u određivanju odgovora na liječenje.

2018. godine Zhou i sur. (103) proučavali su utjecaj raznih, do sada ne toliko promatranih, polimorfizma 5-HTR gena na funkcionalnost liječenja risperidonom. Glavni nalaz ovoga istraživanja je bila značajna povezanost rs6699866 polimorfizama HTR6 s odgovorom na liječenje risperidonom, kako u slučaj-kontrola, tako i u ANOVA analizi. Ovo je prva studija koja je izvijestila o vezi između rs6699866 polimorfizam i odgovora na risperidon. Receptor 5-HT6 prevladava na GABA-ergičkim (γ-amino-maslačna kiselina) neuronima, a njegova aktivacija neizravno regulira brojne neurotransmitere, uključujući 5-HT, glutamat i dopamin (118). U ovom istraživanju, rs6699866 SNP (C>A točkasta mutacija) gena HTR6 utvrđeno je u korelaciji s odgovorom na liječenje risperidonom. SNP rs6699866 se nalazi u području introna

HTR6, a alel A je pokazao veću povezanost s objektivnim terapijskim odgovorom. Nadalje, ANCOVA analize su pokazale da su pacijenti koji nose genotip AA imali značajno veće smanjenje pozitivnih rezultata PANSS-a od onih koji nose AC ili CC genotip (103). U ovom su istraživanju isto tako otkrili da su genotipovi SNP-a rs939334 i rs6792482 u HTR3D genu povezani sa smanjenjem negativnih rezultata PANSS-a. Međutim, nisu uspjeli dokazati značajnu razliku u polimorfizmima SNP-a između pacijenata koji dobro odgovaraju i onih koji odgovaraju slabo (engl. *good/poor responders*).

Godine 2019. De Leon je predložio novo personaliziranje doziranja risperidona (104). Najbolji način prilagodbe doziranja risperidona je obratiti pažnju na klinički odgovor, potražiti učinkovitost u izostanku nuspojava lijekova, provoditi risperidon TDM te držati pacijenta na ukupnoj koncentraciji risperidona u serumu od 20-60 ng/ml. U prosječnog pacijenta s ukupnim omjerom C/D od 7 ng/ml po mg/dan, to bi se moglo postići upotrebom doze risperidona između približno 3 i 8 mg/dan (20/7 = 2,9 i 60/7 = 8,6). Kako je risperidon odobren kada su više doze antipsihotika bili norma, a risperidon ima uski terapijski opseg, autor obično preporučuje donji gornji raspon od 45 ng/ml, što odgovara dozi od 6 mg/dan risperidona otprilike u pacijenta s prosječnim metabolizmom.

5.2.3. Klozapin

Klozapin je standard skrbi za bolesnike sa shizofrenijom otpornom na liječenje (engl. *treatment-resistant schizophrenia,*TRS). Međutim, primjena klozapina je povezana s puno zabrinutosti poput neodlučnosti u početnoj dozi, titracije doze, procjeni doza-odgovor, međuetničke varijabilnosti doze uz pojavu ozbiljnih nuspojava (119). Procjenjuje se da u prosjeku 50 % bolesnika s TRS-om ne reagira na terapiju klozapinom (120). Stoga su učinjeni mnogi napori da se identificiraju prediktori odgovora na klozapin.

Transport klozapina kroz krvno-moždanu barijeru, crijeva i u bubrezima značajno je određen p-glikoproteinom, čija je ekspresija određena kasetom za vezanje adenozin trifosfata klase B (ABCB1 gen) (121). Pokazalo se da je alel 3435CC (rs1045642) ABCB1-a povezan s većom potrebom doze klozapina u talijanskoj populaciji (122). S druge strane, klozapin pokazuje određena djelovanja putem dopaminergičkih receptora D1, D2, D3, D4 i D5 (121). Pretpostavlja se da anatomija, fiziologija i farmakologija dopaminskih D3 receptora igraju vitalnu ulogu u djelovanju antipsihotika zbog svoje pretežne lokalizacije u području limbičkog sustava. Farmakogenetsko-farmakodinamička interakcija pojašnjava niži afinitet klozapina za D2 receptore i relativno veći afinitet za D3 receptore (123). Nekoliko studija izvedenih s

fokusom na polimorfizam DRD3 (Ser9Gly), među kojima i studija Scharfettera i sur. (124) iz 1999. godine, utvrdili su da je Ser/Ser genotip češći u pacijenata koji dobro odgovaraju na klozapin. M. Naveen i sur. (119) su 2020. godine proučavali polimorfizam ABCB1 i DRD3 kao biomarker koji predviđa odgovor na liječenje i kao alat za farmakogenetski vođeno doziranje klozapina u azijsko indijskih bolesnika s na liječenje rezistentnom shizofrenijom. Od 200 sudionika u ovoj studiji 86,5 % klasificirano je kao osobe koje su reagirale, a 13,5 % kao osobe koje nisu odgovorile na temelju ocjene PANSS i CGI bodovanja. Ovo je istraživanje procijenilo raspodjelu ABCB1 polimorfizam jednog nukleotida kod TRS-a pacijenata koji su odgovorili (engl. *responders*) i kod onih koji nisu odgovorili (engl. *non.responders*) na liječenje. TT genotip, tj. učestalost homozigotnih mutiranih alela bila je značajno veća u non-respondera u odnosu na responder podskupinu ispitanika. Ovo otkriće sugerira da polimorfizam ABCB1 može poslužiti kao biomarker za predviđanje odgovora na klozapin. U ovom je istraživanju isto tako rađena procjena doze u različitim podskupinama polimorfizma. Sudionici studije divljeg tipa ABCB1 (CC genotip) zahtijevali su prosječnu dnevnu dozu od 216 mg, dok je 243 mg bila doza za heterozigotne (CT genotip) te 245 mg za homozigotne (TT genotip) mutacijske podskupine. Još jedan polimorfizam jednog nukleotida za koji je istražena njegova povezanost s odgovorom na klozapin bio je DRD3 rs9680. U ovoj studiji procjena odgovora nasuprot polimorfizmu pokazala je da je učestalost divljeg tipa, tj. genotip AA značajno manja u podskupini respondera u usporedbi s podskupinom non-respondera. Na procjeni utjecaja polimorfizma DRD3 s varijabilnošću doze klozapina, potrebna doza je bila veća u podskupini pacijenta s homozigotnim mutacijama DRD3 (GG genotip) u usporedbi s divljim tipom i heterozigotnom mutacijom. Ovo se može pripisati promjeni afiniteta receptora s mutacijom.

Zaključno, odgovor na klozapin kod TRS pacijenata može se u određenoj mjeri objasniti ABCB1 i DRD3 polimorfizmima. Izgradnja personaliziranog algoritma doze klozapina po mjeri, gledajući farmakogenetiku pacijenta, izvediva je za preciznu farmakoterapiju klozapinom (119).

1989. godine klozapin je stavljen na tržište u SAD-u s ograničenim farmakokinetičkim studijama. Godine 1994. Bertilsson i sur. (125) opisali su CYP1A2 kao enzim odgovoran za 70% metabolizma klozapina (demetilacija). CYP2C19, CYP3A4 i CYP2D6 imaju manju ulogu u demetilaciji (126). Klozapin ima 3 metabolička puta: 1) N-demetilacija klozapina u norklozapin; 2) klozapin-N-oksid, koji je reverzibilan i djelomično provodi monooksigenaza koja sadrži flavin (FMO); i 3) glukuronidacija UDP glukuronoziltransferazama (UGT) (104). U kliničkom se okolišu klozapin ponaša kao lijek koji ovisi o CYP1A2 za svoj metabolizam

(127). Norklozapin se dalje metabolizira konjugacijom sa sulfatima i glukuronidima, ali Schaber i sur. (128) procjenjuju se da se 71 % slobodnog serumskog norklozapina eliminira kroz tubularnu sekreciju putem nepoznatog transportera (129).

Samanaite i sur. (120) 2018. su godine napravili velik sistematski pregled radova na temu bioloških prediktora za odgovor na klozapin. Sveukupno, ove su studije istraživale povezanost s odgovorom na klozapin za ukupno 379 različitih varijanti gena, od kojih se 362 odnosi na polimorfizme s jednim nukleotidom (SNP). Za ove studije ograničili su komentare na značajne nalaze s najmanje jednom replikacijom nalaza. Od dopaminergičkih gena proučavan je gen DRD3, koji kodira D3 dopaminski receptor, istražen je u devet studija, a sve su istraživale polimorfizam Ser9Gly od rs6280. Iako su dvije početne studije neovisno izvijestile da je Gly alel povezan s dobrim odgovorom na klozapin, svih sedam sljedećih studija otkrile su neznačajne rezultate. Kod serotonergičkih gena proučavni su HTR2A gen, HTR3A gen te SLC6A4 gen. Gen HTR2A, koji kodira 5-HT2A receptor za kojeg klozapin ima visok afinitet, istražen je u 12 studija. Njegov alel His452Tyr povezan je s dobrim odgovorom na klozapin u četiri studije koje su provele dvije istraživačke skupine, iako dvije studije nisu otkrile ovu povezanost. Unutar istog gena, T alel polimorfizma T102C povezan je s dobrim odgovorom na klozapin u tri studije iste istraživačke skupine, iako sedam studija drugih skupina nije uspjelo ponoviti ove nalaze. G-1438A SNP također je značajno predvidio odgovor na klozapin u dvije studije iste skupine, ali ti rezultati nisu ponovljeni u drugom uzorku koji je analizirala ista istraživačka skupina ili u zasebnim uzorcima dviju neovisnih istraživačkih skupina. Gen HTR3A istražen je u pet studija. Jedini SNP koji je zabilježen više od jednom, u svih pet studija, je rs1062613, s time da je jedno istraživanje utvrdilo da je dobar odgovor na klozapin povezan s alelom T, dok je drugo istraživanje utvrdilo da je dobar odgovor na klozapin povezan s alelom C, a ostale tri studije nisu izvijestile o povezanosti. Gen 5HTT (ili SLC6A4), koji kodira transporter serotonina, istražen je u šest studija od strane pet neovisnih skupina, s jedinim neovisno ponovljenim nalazom povezanosti polimorfizma HTTLPR na rs25531 s odgovorom na klozapin. Kohlrausch i sur. (130) pronašli su vezu između dobrog odgovora i dugog alela, ali Arranz i sur. (131) u desetljeće ranijoj studiji ne nalaze jednak smjer učinka. Što se ostalih genskih varijanta tiče, povezanost između alela C polimorfizma C825T u genu koji kodira podjedinicu G-proteina-beta 3 (GNB3) i dobrog odgovora na klozapin zabilježena je u dvije studije koje su provele neovisne istraživačke skupine, iako dvije odvojene studije nisu pronašle nikakvu povezanost. U pogledu genetskih prediktora odgovora na klozapin, rezultati ističu

ukupnu nesposobnost pristupa genskog kandidata da reproducibilno predvidi odgovor na klozapin.

Stručne smjernice snažno preporučuju klozapinsko terapijsko praćenje lijeka koje ukazuju na terapijski raspon u serumu od 350–600 ng/ml (111), a isto preporučuju i De Leon (104). Klirens klozapina se može izmjeriti dijeljenjem koncentracije najnižeg stanja ravnoteže (C) klozapina u plazmi oralnom dnevnom dozom (D) klozapina, omjer klozapina C/D. Jerling i sur. (132) pokazali su da induktori smanjuju omjer C/D dok ga inhibitori povećavaju. Kada se uspoređuju pojedinci, vrlo nizak omjer klozapina C/D ukazuje na ultrabrze metabolizatore (UM) (pod pretpostavkom pridržavanja terapije), dok vrlo visok omjer C/D ukazuje na klozapinske PM. Kako klozapin slijedi linearnu kinetiku, omjer C/D je konstanta kod pojedinca, osim ako klirens promijene induktori ili inhibitori. Istraživači trebaju slijediti DNK klozapinskih PM pacijenata kako bi identificirali nepoznato i vjerojatno rijetke mutacije gena *CYP1A2* koje mogu objasniti klozapinske PM kod azijskih i ne azijskih pacijenata (133). DNK sekvenciranje gena nuklearnih receptora može biti razumniji cilj u klozapinskih UM. Nažalost, ovi geni se čine izuzetno složenima (134) i njihovo genotipiziranje neće biti spremno za kliničku praksu nekoliko godina. Kad se suočavaju s pacijentima vrlo osjetljivim na indukciju, kliničari bi trebali razmotriti zaustavljanje unosa potencijalnih induktora, primjerice kave ili duhanskih proizvoda (135). Pošto se nijedna specifična varijanta CYP1A2 za sada nije definitivno povezala s PM ili UM, Ruan i de Leon (136) tvrde kako trenutačno nema smisla trošiti novac na komercijalne testove koji daju genotipizaciju CYP1A2 tijekom liječenja pacijenta klozapinom.

5.3. STABILIZATORI RASPOLOŽENJA

Litij i antikonvulzivi karbamazepin, lamotrigin, valproična kiselina te neki antipsihotici svrstani su u stabilizatore raspoloženja zbog njihovog učinka na stanja raspoloženja u bipolarnom poremećaju (137). U usporedbi s litijem, dostupno je mnogo manje dokaza o farmakogenomici drugih lijekova bipolarnog poremećaja (138) pa će ovdje fokus biti prvenstveno na litiju.

5.3.1. Bipolarni poremećaj

Bipolarni poremećaj, prije poznat kao manična depresija, poremećaj je raspoloženja kojeg karakteriziraju razdoblja depresije i razdoblja abnormalno povišenog raspoloženja koja traju od par dana do tjedana. Ako je povišeno raspoloženje izraženije ili povezano sa psihotičnim simptomima, naziva se manija, a ako je manje teška, naziva se hipomanija (139).

5.3.2. Litij

Iako je litij prvi put odobren od strane FDA (*Food and Drug Administration*), za liječenje epizoda manije 1970. i, četiri godine kasnije, za terapiju održavanja bipolarnog poremećaja, svojstva litija prvi je put primijetio 1949. John Cade, koji opisao je njegovu učinkovitost u liječenju epizoda manija (140). Od objavljivanje ranih ispitivanja liječenja litijem 60-ih i 70-ih, litij je postao standardni tretman za prevenciju recidiva bipolarnog poremećaja (141). Njegova upotreba više od pola stoljeća generirala je mnoštvo empirijskih dokaza zahvaljujući kojima je utvrđeno da ima jedinstveni terapijski profil koji uključuje, na primjer, njegova anti-samoubilačka i neuroprotektivna svojstva (142,143). Od njegovog otkrića, identificirano je nekoliko molekularnih mehanizama kao mogućih načina djelovanja litija, koji je inhibitor najmanje četiri ključnih molekula: inozitol monofosfataze (IMP), glikogen sintaza kinaze 3 (GSK3), adenil-ciklaze i G-proteina (144–147). Izravnim inhibiranjem ovih ciljeva, litij ima široko rasprostranjene neizravne učinke, koji mogu promijeniti ekspresiju gena, distribuciju receptora neurotransmitera i stanične procese, uključujući neuronsku diferencijaciju, apoptozu i cirkadijalne ritmove.

Unatoč svojoj učinkovitosti i postojanju jeftinog te preciznog alata za praćenje, u kliničkoj praksi korištenje je litija donekle smanjena u korist drugih stabilizatora raspoloženja (poput antiepileptika i antipsihotika druge generacije), iako ti lijekovi isto tako imaju nuspojave (148). Čini se da je takva, relativno nedovoljna, upotreba litija povezana sa strahom od njegove toksičnosti, uskog terapijskog prozora i potrebe dugotrajnog praćenja (142). Oko 30 % bolesnika liječenih litijem izvrsno odgovara na njegovu primjenu (engl. *excellent responder*), zbog potpunog odsustva afektivnih epizoda tijekom 10-godišnjeg razdoblja liječenja litijem (149). Nadovezujući se na to, razvio se usmjeren interes znanstvene zajednice o pretraživanju zajedničkih čimbenika koje bi se koristilo kao markere za identificiranje najboljih kandidata za liječenje litijevim solima. Tijekom desetljeća nekoliko je studija istaknulo da je bipolarni poremećaj s pozitivno opterećenom obiteljskom anamnezom povezan s boljim odgovor na litij (150,151). Dodatno, 2014. godine Rybakowski i sur. (152) primijetili su da prvostupanjski rođaci excellent respondera imaju bolji odgovor na terapiju u odnosu na rođake non-respondera. To sve nam govori o možebitnoj snažnoj genetskoj ulozi u odgovoru na litij.

2019. godine Pagani i sur. (12) napravili su opsežni sistematski pregledni rad kako bi procijenili postojeće dokaze i podatke koji se odnose na genetske polimorfizme koji su potencijalno

sposobni moduliranja reakcije pacijenta na litij. Glavni cilj je bio pronalaženje vrhunskog genetskog markera za identificiranje onih pacijenata koji će imati najviše koristi od liječenja litijem i u smislu učinkovitosti i u smislu podnošljivosti. Znajući koliko kliničari oklijevaju s početkom korištenja litija (148), ovakav pristup personalizirane, po mjeri skrojene, medicine bi svakako smanjio vrijeme do pronalaska najefektivnijeg načina liječenja. Time bi se zasigurno povećala pacijentova suradljivost te smanjili troškovi liječenja. U posljednjih je 20 godina istraživano je nekoliko gena. Geni koji sudjeluju u monoaminergičnim sustavima neurotransmitera, cirkadijalnom sustavu, neurotrofnim mehanizmima ili signalnom put inozitola najvišu su proučavani u literaturi (153). Čini se da dopaminergički sustav neurotransmitera igra ključnu ulogu u patofiziologiji bipolarnog poremećaja, kao što je istaknuto od strane nekoliko autora tijekom posljednjih desetljeća (154–156). Ipak, krajem 90-ih, Serretti i sur. (157,158) nisu u dvije retrospektivne studije 1998. i 1999. godine koje su uključivale 55 i 125 pacijenata, pronašli nikakvu vezu između polimorfizama u genima dopaminergičkih receptora (*DRD2*, *DRD3* i *DRD4*) i odgovora na litij. Međutim, otprilike deset godina kasnije, Rybakowsy i sur. (149) su u retrospektivnoj studiji 92 pacijenata kojima je dijagnosticiran bipolarni poremećaj, istaknuli postojanje snažne povezanosti polimorfizma -48A/G, u genu koji kodira dopaminergički receptor 1, i odgovora na litij. Štoviše, čini se da je upravo genotip G/G povezan s izvrsnim odgovor. Ti su rezultati potvrđeni tri godina kasnije u drugoj retrospektivnoj studiji napravljenoj od strane Rybakowskog i sur. (159) na 101 pacijentu pogođenom bipolarnim poremećajem, u kojem je ispitivano 14 gena, prethodno prijavljenih kao potencijalno uključenih u odgovor pacijenata na litij.

Serotonin je jedan od najvažnijih neurotransmitera i veliki broj dokaza podržava povezanost serotonergičkog sustava s poremećajima raspoloženja, uključujući bipolarni poremećaj (160). U svjetlu gore navedenog, interes znanstvene zajednice za pronalaženje polimorfizama na genima uključenim u metabolizam serotonina, što bi moglo objasniti varijabilnost odgovora na litij je prilično samoobjašnjivo. Posljednjih godina, uloga funkcionalnog polimorfizma u regulatornom području gena transportera serotonina u bipolarnom poremećaju predmet je intenzivnih istraživanja (161). Umetanje/brisanje 44-bp unutar promotorske regije gena transportera serotonina (*5-HTTLPR*) može postojati u dva alelna oblika: dugom varijanta (L) i kratka varijanta (S) (162). Prisutnost potonjeg, kako u homozigota, tako i u heterozigota, bila je povezana s nižom transkripcijskom aktivnošću i posljedičnim smanjenjem serotonergičnog prijenosa (163). Dakle, prisutnost alela S istraživana je kao prediktivni faktor za klinički odgovor na litij. Nadalje, varijante ovog gena povezane su s varijacijama individualnog

izbjegavanja štete (engl. *harm avoidance*); čini se da ove osobine ličnosti posreduju u učincima funkcionalnih polimorfizama u regulatornom području gena za prijenos serotonina na odgovor na liječenje kod bipolarnih pacijenata (164). Do danas povezanost između kliničke učinkovitosti litija i polimorfizma u regulatornoj regiji gena za prijenos serotonina i dalje nije jasna i uvjerljiva. Zapravo su neke studije istaknule kako je prisutnost alela S povezana s lošijim odgovorom na terapiju (165,166), dok drugi nisu potvrdili ove rezultate (167).

Signalni puta inozitola intenzivno je istraživan u posljednja dva desetljeća, s obzirom na hipotezu prema kojoj je enzim inozitol polifosfat 1-fosfataza, blokiran litijem, navodan uzrok učinaka stabilizacije raspoloženja. Povezanost s takvim odgovorom dobivena je s polimorfizmom C973A inozitol polifosfat 1-fosfataze (INPP1) gena (168). Štoviše, Bremer i sur. (169) su u studiji 184 pacijenata otkrili značajnu interakciju između odgovora litija i jednonukleotidnog polimorfizma (SNP) rs2064721 u genu INNP1, posebno u bolesnika s pridruženim posttraumatskim stresnim poremećajem. Novije, Mitjans i sur. (170) istraživali su potencijalnu povezanost genetske varijabilnosti gena povezanih s INNP1, glikogen sintetaza kinazom-3 (GSK3), osi hipotalamus-hipofiza - nadbubrežna žlijezda i glutamatergičnim putevima s litijevim odzivom, u uzorku od 131 pacijenta s dijagnozom bipolarnog poremećaja. Utvrdili su značajnu povezanost SNPova rs3791809, rs4853694 i rs909270 u INNP1 genu s boljim odgovor na terapiju litijem.

Bipolarni poremećaj prvi je put povezan s hiperaktivacijom glikogen sintetaza kinazom-3 1996. godine (171), nakon zapažanja da je litij izravni inhibitor ovog enzima. S ovog stajališta, lako je razumjeti interes koji istraživači pokazuju za gen koji kodira GSK3 kao potencijalni genetski biljeg za predviđanje odgovor pacijenata na litij. Bez obzira na ove pretpostavke, većina studija nisu uspjele pronaći povezanost između odgovora na litij i SNP-ova koji kodiraju gen za GSK3 (167). Međutim, postoji nekoliko dokaza koji ističu moguću ulogu ovog gena u moduliranju odgovora na litij. Primjerice, Benedetti i sur. (172) su 2005. godine pokazali da su nositelji alela C imali znatnija poboljšanja u terapiji litijem, što je kasnije potvrđeno u novijoj studiji koju su proveli Rybakowski i sur. (173) 2013. godine, u koji su autori istakli da je prisutnost ovog alela povezana s većom podnošljivošću, posebno što se tiče funkcioniranja bubrega. Suprotno tvrdnji Benedettija, Iwahashi i sur. (174) su 2014. godine istaknuli da su nosači GSK3 haplotipa T-A imali znatniji odgovor na litij; to bi moglo sugerirati da alel T, daje veću transkripcijsku aktivnost, više utječe litij koji inhibira aktivnost GSK3, u usporedbi se s alelom C.

Što se tiče neurotrofičkih čimbenika, jedan od najistraženijih je neurotrofički faktor izveden iz mozga (BDFN), čija bi razina u serumu mogla predstavljati potencijalni biomarker aktivnosti bolesti bipolarnog poremećaja (175). Nadalje, prisutnost SNP-a Val66Met u genu za BDFN povezan je s većim rizikom za razvoj bipolarnog poremećaja (176). Rybakowski i kolege (165), u retrospektivnoj studiji u kojoj su sudjelovali 88 pacijenata s bipolarnim poremaćajem, prvi su istakli postojanje snažne povezanosti između ovog SNP-a i izvrsnog odgovora na litij. Takve dokaze kasnije su potvrdili Dmirtzak i sur. (177) 2008. godine i sam Rybakowski (159) 2012. godine. Nadalje, čini se da postoji značajna interakcija između gena BDFN i polimorfizma 5-HTTLPR u određivanju odgovora pacijenta na litij: čini se da je kombinacija polimorfizma Val66Met i alela S češća u onih koji slabije odgovaraju na litij (178).

Polazeći od dokaza da bi BDFN mogao biti uključen u patogenezu BD-a, nekoliko se istraživača zapitalo može li neurotrofički receptor tirozin kinaze 2 (NTRK2), specifični BDFN receptor koji regulira diferencijaciju neurona (179), imati neku ulogu u modulaciji odgovor na terapiju litijem. Unatoč tim premisama, samo su Bremer i suradnici (169) u studiji na 184 pacijenta s bipolarnim poremećajem uspješno pokazali snažnu povezanost između SNP rs1387923 i odgovora litija, ali samo u podskupini bolesnika s euforičnom, a ne disforičnom manijom i bez samoubilačke namjere.

Posljednjih godina interes znanstvene zajednice pomaknuo se na *clock* gene i njihovu moguću ulogu kao prediktivnog čimbenika za identificiranje pacijenata koji će imati najviše koristi od terapije litijem. Već dug niz godina je dobro poznato da su abnormalnosti u cirkadijanim ritmovima prvi znak akutnog pogoršanja bolesti (180). Litijeve soli djeluju ispravljajući ove abnormalnosti kroz modulacija ekspresije gena „sata“ (181). Campos De Sousa i sur. (182) prvi su to istražili uloga sedam SNP-a na Rev-Erb-α u određivanju odgovora na terapiju, u uzorku od 170 pacijenata koji su pod dugotrajnim liječenjem litijem, demonstrirajući kako je prisutnost SPN-a rs2314339 povezana s lošim odgovorom na liječenje. Godinu dana kasnije, McCarthy i suradnici (183) identificiraju dva SNP-a na Rev-Erb-α (rs2071427, rs8192440) koji su nominalno bili povezani s boljim odgovor na litij. 2014. godine Rybakowski i sur. (184) predložili su da bi šest SNP-ova i tri haplotipa gena ARNTL i dva SNP-a i jedan haplotip gena TIMELESS mogli biti povezani s litijevim profilaktičkim odgovorom u bipolarnih bolesnika. Dvije su godine kasnije, Geoffrey i sur. (185) ispitivanjem povezanosti između 22 temeljna gena sata s odgovorom na litij u bipolarnom poremećaju u dva neovisna uzorka pronašla vezu između PPARGC1A (PGC-1α) i RORA gena te odgovora na litij.

Zadnje radove koje su Pagani i sur. (12) promatrali u sklopu svog sistematskog preglednog rada bile su 4 studije povezanosti genoma (engl. *Genome-wide association studies*, GWAS). Perlis i sur. (186) 2009. su godine ispitali opasnost od pojavljivanja epizoda promjena raspoloženja među 1177 pacijenata s bipolarnim poremećajem, uključujući 458 osoba liječenih litijem. Ispitani su SNP-ovi koji pokazuju najveće dokaze povezanosti s pozitivnim odgovorom na litij litij. Od regija koje pokazuju sugestivne dokaze povezanosti s odgovorom na litij, pet je definitivno povezano s pozitivnim odgovorom na litij, uključujući SNP-ove u regiji na kromosomu 4q32 koja obuhvaća gen koji kodira GRIA2, receptor za glutamat/alfa-amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazolpropionat (AMPA), za čiju se ekspresiju pokazalo da je regulirana liječenjem litijem (187). 2014. su godine Chen i sur. (188) istraživali su povezanost genoma, na uzorcima iz jedne podskupine od 294 pacijenta s Han kineskim podrijetlom, s bipolarnim poremećajem tretiranim litijem. Identificirali su dva SNP-a, rs17026688 i rs17026651, smještena u intronima GADL1, koja je pokazala osjetljivost od 93% za predviđanje odgovora na litij. Međutim, valja napomenuti kako ovaj iznenađujući rezultat nije potvrđen naknadnim studijama koje uključuju različite etničke pripadnosti. Dvije su godine kasnije, Song i sur. (189) izveli GWAS na 2698 pacijenata sa subjektivno definiranim odgovorom na litij te na 1176 pacijenata s objektivno definiram odgovorom na litij. Nažalost nije pronađena značajna povezanost među bipolarnim bolesnicima. Međutim, u drugoj fazi, Songova je radna skupina provela GWAS uspoređujući pacijente koji su odgovorili na litij sa zdravim kontrolama, otkrivajući snažnu povezanost sa SPN-om rs116323614 na kromosomu 2q31.2 u genu SEC14 i domenama spektrina 1 (SESTD1), koji kodira protein uključen u regulaciju fosfolipida. Iste su godine Hou i sur. (190) u GWAS-u koja je uključivala 2563 pacijenata prikupljenih s 22 mjesta koja su sudjelovala u Internacionalom konzorciju za genetiku litija, identificirali četiri SNP-a na kromosom 21, ispunivši tako kriterije značajnosti GWAS-a za povezanost s odgovorom na litij (rs79663003, rs78015114, rs74795342, rs75222709).

5.4. ANKSIOLITICI, SEDATIVI I HIPNOTICI

Pripadnost lijeka skupini anksiolitika, sedativa i hipnotika znači da je sposoban ublažiti ili čak ukloniti anksioznost, izazvati sedaciju ili poticati spavanje. Budući da su psihofarmaci ove skupine, u kemijskom smislu, vrlo raznorodni, klasifikacija se temelji na kliničkim svojstvima i upotrebi. Drugi tradicionalni naziv za ovu skupinu lijekova je Sedativi-hipnotici pošto se nerijetko anksioliza i sedacija navode kao sinonimi, no to nije posve precizan prikaz stanja. Bilo kako bilo, činjenica je da djelotvoran anksiolitik mora smanjiti anksioznost, djelotvoran

sedativ imati „smirujući“ učinak, a hipnotik potaknuti te održati san. Temeljno obilježe većine sedativa-hipnotika je, o dozi ovisan, depresijski učinak na funkcije središnjeg živčanog sustava. Tradicionalna podjela sedativa-hipnotika je na barbiturate, benzodiazepine i na podskupinu „raznih“ lijekova (engl. *miscellaneous agents*).

5.4.1. Anksiozni poremećaj

Anksiozni poremećaji su skupina mentalnih poremećaja koje karakteriziraju značajni i nekontrolirani osjećaji tjeskobe i straha, tako da su socijalne, profesionalne i funkcija osobe općenito značajno oslabljene. Anksioznost je briga zbog budućih događaja, dok je strah reakcija na trenutačne događaje. Anksioznost može uzrokovati tjelesne i kognitivne simptome kao što su nemir, razdražljivost, zamor, teškoće u koncentraciji, pojačani puls, bolovi u prsima, bolovi u trbuhu i mnogi drugi (105). Postoji nekoliko vrsta anksioznih poremećaja, uključujući generalizirani anksiozni poremećaj, socijalni anksiozni poremećaj, anksiozni poremećaj razdvajanja, agorafobija, panični poremećaj, selektivni mutizam te specifične fobije. Globalno 2010. godine otprilike 273 milijuna ljudi (4,5 % populacije) imalo je anksiozni poremećaj. Incidencija je veća u žena (5,2 %) nego u muškaraca (2,8 %) (191).

5.4.2. Klonazepam

Klonazepam je lijek koji se koristi za prevenciju i liječenje epileptičnih napadaja, paničnog poremećaja, anksioznosti i poremećaja kretanja poznatog kao akatizija (192). Sedativ je iz klase benzodiazepina, uzima se oralno (193). Učinci počinju unutar jednog sata i traju između šest i dvanaest sati (194). Uobičajene nuspojave uključuju pospanost, lošu koordinaciju i uznemirenost (193). Dugotrajna primjena može rezultirati tolerancijom, ovisnošću i simptomima odvikavanja ako se naglo zaustavi. Ovisnost se javlja kod jedne trećine ljudi koji uzimaju klonazepam dulje od četiri tjedna (195). Iako precizan mehanizam djelovanja klonazepama nije u potpunosti razjašnjen, pokazano je da su glavni ciljevi GABA-A receptori. Klonazepam pojačava učinak GABA-e u mozgu povećanjem GABAergičke inhibicije (196). Klonazepam se u velikoj mjeri metabolizira nitro-redukcijom u 7-amino-klonazepam koji dalje biva N-acetiliran u 7-acetamid-klonazepam (197). Hidroksilacija ovih metabolita i matičnog spoja u odgovarajući 3-hidroksi metabolit također su zabilježeni, međutim, smatra se da je to manje bitni metabolički put (197). Utvrđeno je da su hidroksilirani metaboliti u ljudskoj plazmi vrlo niske koncentracije ili čak odsutni, dok je koncentracija 7-amino-klonazepama visoka ili čak veća od koncentracije klonazepama (198,199). Iako se 7-amino-klonazepamu ne pripisuje nikakva farmakološka aktivnost, on pokazuje određeni afinitet za benzodiazepinski receptor i

sposoban je konkurirati klonazepamu. Pretpostavlja se da kompeticija 7-amino-klonazepama modificira učinak klonazepama na GABA-A odgovor i čini se da ima blage učinke kao djelomični agonist za GABA-A receptor (200). Nadalje, visoke su razine 7-amino-klonazepama u bolesnika bili povezani sa simptomima odvikavanja (199). Nitro-redukciju, glavni put metabolizma klonazepama, kataliziraju CYP3A enzimi (201), dok je N-acetil transferaza 2 (NAT2) odgovorna za acetilaciju 7-amino-klonazepama (202).

CYP3A4 aktivnost pokazuje izuzetnu interindividualnu varijabilnost (203), što se dijelom pripisuje genetskim čimbenicima. CYP3A4*1B alel dovodi do povećanja transkripcije; međutim, klinički je značaj CYP3A4*1B za funkciju CYP3A4 upitan (204). CYP3A4*22 pokazuje slabu ekspresiju CYP3A4 u jetri i rezultira smanjenom aktivnošću CYP3A4 (205). Elens i sur. (206) predložili su 2013. godine procjenu povezanosti između CYP3A4*22 i farmakokinetičkog ponašanje CYP3A-supstrata u kombinaciji s genotipom CYP3A5. Alel CYP3A5*3 rezultira oštećenjem izrezivanja (engl. *splicing*) i nefunkcionalnim proteinom CYP3A5. Oni pojedinci koje imaju funkcionalni enzim CYP3A5 pretpostavlja se da metaboliziraju neke CYP3A supstrate brže od koji ne izražavaju CYP3A5. Ljudski *NAT2* je polimorfni gen, koji općenito dijeli populaciju na spore i brze acetilatore (207). NAT2*4 je divlji tip alela, odgovoran za fenotip brzog acetilator, dok su NAT2*5, NAT2*6 i NAT2*7, najčešći aleli u bjelačkoj populaciji, definirani su kao spori aleli acetilatora.

Iako se čini da je koncentracija klonazepama u plazmi bolesnika pod snažnim utjecajem njihove sposobnosti metaboliziranja klonazepama te se terapijsko praćenje lijekova (TDM) za klonazepam smatra korisnim (208), to nije rutinska klinička praksa u psihijatriji. Informacije o statusu CYP3A i NAT2 genotipu pacijenata mogu poboljšati personaliziranu terapiju klonazepamom, olakšavajući odgovarajuće doziranje te predviđajući rizik visoke razine 7-amino-klonazepama u krvi koja zahtijeva razboritiju strategiju odvikavanja za psihijatrijske bolesnike. Upravo je to, optimizacija terapije klonazepamom, bio cilj Tótha i sur. (209) 2016. godine. Ciljevi ovog rada bili su istražiti CYP3A status pacijenta koji predviđa potencijalno loši ili ekstenzivni metabolizam klonazepama i analizirati utjecaj ekspresije CYP3A4 na koncentraciju klonazepama u krvi i potrebnih doza pacijenta. Pokušali su pružiti dokaze da genotipovi CYP3A5 i CYP3A4 nisu jedini determinanti čimbenici u statusu metabolizatora CYP3A, već stopa ekspresije CYP3A4 može snažno utjecati na pacijentovu sposobnost metabolizma CYP3A-om. Stopa ekspresije izmjerena je pomoću CYP3A4 mRNA ekstrahirane iz leukocita. CYP3A4 katalizira stvaranje 7-amino-klonazepama, a NAT2 je uključen u N-acetilacija 7-amino-klonazepama. Zbog toga je promatrana uloga razine pacijentove ekspresije

CYP3A4 i NAT2 fenotipa acetilatora u koncentraciji 7-amino-klonazepama u plazmi. Pacijenti su podijeljeni u četiri skupine prema razini ekspresije CYP3A4 (niska i normalna/visoka) i prema NAT2 fenotipu (spor i brz/srednji). Značajno veći (oko 2 puta veći) omjer koncentracije 7-amino-klonazepama u plazmi i klonazepama opažen je u bolesnika koji su pokazali normalnu ekspresiju CYP3A4 i sporu N-acetilaciju nego u svih ostalih. Često je koncentracija glavnog metabolita, 7-amino-klonazepama u plazmi usporediva s koncentracijom klonazepama, a njegova je znatna količina prisutna i u mozgu. Smatra se da je 7-amino-klonazepam farmakološki neaktivan. Međutim, Munakata i Tsuchiya (200) su 2008. godine pokazali da je slab djelomični agonist za GABA-A receptor i da može kompetitivnim mehanizmom modificirati učinak klonazepama. 7-amino metabolit klonazepama mogao bi se, u visokoj koncentraciji, značajno natjecati u zauzimanju mjesta vezivanja benzodiazepina i time uzrokovati brže smanjenje vezivanja klonazepama kada se koncentracija smanjuje nakon prekida terapije klonazepamom. Stoga se kliničke posljedice mogu očekivati kod pacijenta s visokom razinom 7-amino-klonazepama tijekom odvikavanja od klonazepama. Prema nalazima Tótha i sur. (209), normalna/visoka ekspresija CYP3A4 i spor NAT2 acetilatorski fenotip čini se da predviđa visoke koncentracije 7-amino-klonazepama u plazmi. Na brzinu primarnog metabolizma klonazepama utječe aktivnost CYP3A4, a spora stopa acetilacije očito može objasniti nakupljanje primarnog metabolita, 7-amino-klonazepama. Budući da je većina pacijenata (77,5 % u ovoj studiji) pokazala aktivnost CYP3A4 na normalnoj/visokoj razini i približno polovica bolesnika bili su spori acetilatori, visoke koncentracije 7-amino-klonazepama u plazmi očekivale su se u 35-40% bolesnika (38/98 u ovoj studiji). Nadalje, utvrđeno je da pacijenti s visokom razinom 7-amino-klonazepama prikazuju simptome odvikavanja (199). Pažljiv i dugotrajan režim odvikavanja može se predložiti za primjenu za pacijente koji imaju normalne razine ekspresije CYP3A4 sa sporim NAT2 acetilatorskim fenotipom kako bi se izbjegli simptomi ustezanja ili minimalizirala težina simptoma.

U zaključku, klonazepam je ogledni primjerak kako genotip (u ovome slučaju NAT2 gen) ima veliki utjecaj u odgovoru, no ne jedini. Svoj utjecaj ima i razina ekspresija CYP3A4, uvelike određena negenetičkim čimbenicima, kao glavna odrednica koncentracije klonazepama u plazmi.

6. IZAZOVI FARMAKOGENOMIKE

Iako se čini da postoji općenito prihvaćanje osnovnog načela farmakogenomike među liječnicima i zdravstvenim radnicima, postoji nekoliko izazova koji usporavaju prihvaćanje, primjenu i standardizaciju farmakogenomike. Neke od zabrinutosti koje su pokrenuli liječnici uključuju:

• ograničenje kako primijeniti genetski test u kliničkoj praksi i liječenju

• opći osjećaj nedostatka dostupnosti testa

• razumijevanje i tumačenje istraživanja zasnovanog na dokazima (engl. evidence-based)

• kombiniranje rezultata ispitivanja s ostalim podacima o pacijentu za optimizaciju recepta

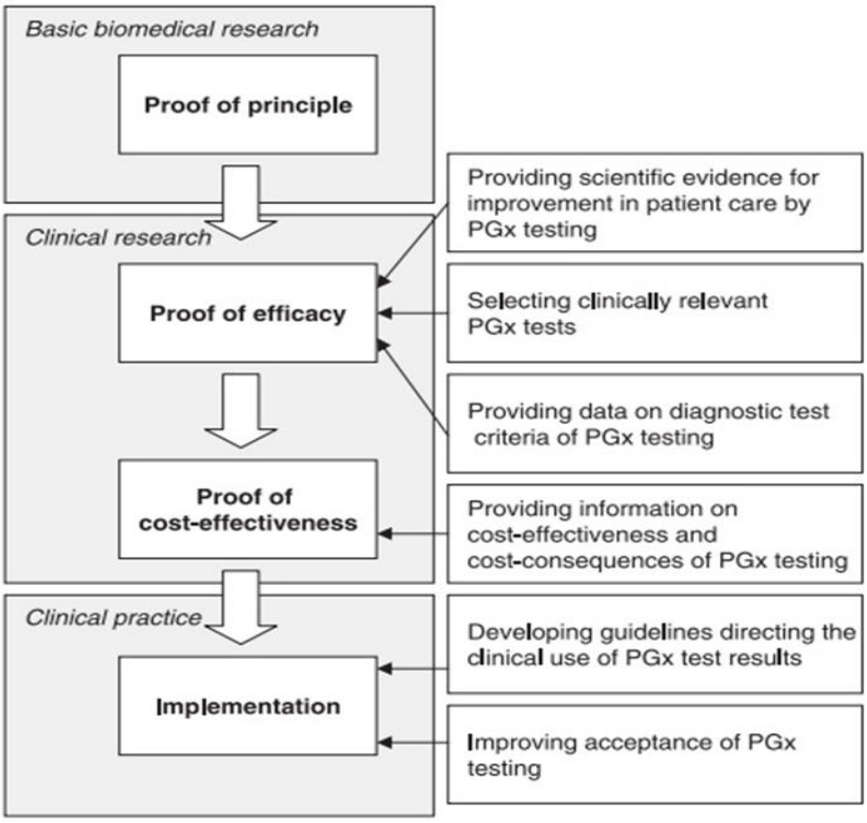
• etička, pravna i socijalna pitanja (210,211).

Pitanja vezana uz dostupnost testa uključuju:

• *nedostatak dostupnosti znanstvenih podataka*: iako je znatan broj DME uključen u metaboličke putove lijekova, samo jedan dio ima dovoljno znanstvenih podataka da bi potvrdila njihova upotrebu u kliničkom okruženju

• *dokazivanje isplativosti farmakogenomike*: publikacije za farmakoekonomiku farmakogenomike su rijetke, stoga trenutno ne postoji dovoljan broj dokaza za potvrđivanje isplativosti i troškovnih posljedica testa (212).

Iako drugi čimbenici pridonose sporom napredovanju farmakogenomike (poput razvijanja smjernica za kliničku uporabu), čini se da su navedeni čimbenici najrasprostranjeniji. Sve značajniji dokazi i smjernice industrijskih tijela za kliničku uporabu farmakogenetike učinili su je populaciji pristupljivoj, preciznoj grani medicini. Troškovi, nadoknada, obrazovanje i laka upotreba na mjestu i dalje ostaju značajne prepreke širokom prihvaćanju. Na slici 1. prikazane su prepreke koje se moraju proći na putu ostvarivanja kliničkog korištenja farmakogenomsko usmjerenog test.



Sl.1. Uzastopne faze i s njima povezani izazovi u farmakogenomici (212).

Tempo biomedicinskih istraživanje je bio toliko brz da su se mnogi liječnici našli nespremni, bilo obukom, bilo iskustvom, uključiti alate medicinske genomike u njihovu svakodnevnu praksu. Stanek i sur. (210) su napravili 2012. godine anonimnu, presječnu nacionalnu anketu s ciljem mjerenja razine znanja i veličine korištenja farmakogenomskih testiranja. Sveukupno, 97,6 % liječnika koji su odgovorili na anketu složilo se da genetske varijacije mogu utjecati na odgovor na lijek, ali samo 10,3 % njih se osjećalo adekvatno informirano o farmakogenomskom ispitivanju. Samo 12,9 % liječnika naručilo je test u prethodnih 6 mjeseci, a 26,4 % očekivalo je naručivanje testa u sljedećih 6 mjeseci. Rani i budući usvojitelji testiranja su vjerojatnije pohađali farmakogenomičku izobrazbu od ostalih ispitanika, ali samo 29,0 % liječnika ukupno je steklo bilo kakvo obrazovanje u području farmakogenomike. Otkrića Staneka i suradnika ističu potrebu za učinkovitijom edukacijom liječnika o kliničkoj vrijednosti, dostupnosti i interpretacija farmakogenomskih testova.

Farmakogenetika je postala kontroverzno pitanje na području bioetike. U rujnu 2015. Vijeće Nuffielda (213) za bioetiku održalo je sastanak kako bi otkrilo i razgovaralo o glavnim nalazima njihovog novoobjavljenog izvješća o etičkim pitanjima povezanim s razvojem u

farmakogenetskim istraživanjima. Kako je izvijestio Corrigan (214), privatnost i povjerljivost glavna su briga. Nadalje, dokazi o koristi ili riziku od genetskog testa mogu biti samo sugestivni, što bi moglo izazvati dileme kod pružatelja usluga. Vijeće navodi (213) da obećanje personalizirane medicine obmanjuje i da će farmakogenetski testovi, umjesto farmakogenetike koja rezultira prilagođenim, preciznim ili personaliziranim liječenjem kao izvorno obećanim, vjerojatno generirati „vjerojatnosnu medicinu“ različitog stupnja. Kao što izvještaj s pravom tvrdi, umjesto da pronađu "'pravi lijek za pravu osobu'", farmakogenetsko će ispitivanje možda moći samo sugerirati određeni lijek za genetski definirane skupine. Isto tako, farmakogenetika može utjecati na razvoj lijekova, gdje posljedično rijetke genetske varijante mogu dobiti manje istraživanja. Zadnja stvar koju svakako treba imati na umu je, kada pogledamo povijest otkrivanja lijekova, da su znanstveni dokazi bili potrebni da dokažu da lijek uistinu djeluje, ali ne i kako djeluje. Stoga se čini da se proces identificiranja gena koji imaju izravan utjecaj na učinak lijeka pokazuje uvelike težim od očekivanog.

7. BUDUĆNOST FARMAKOGENOMIKE

Budućnost farmakogenomike je svijetla, no njezina su ograničenja sve jasnije vidljiva. Od početnog obećavajućeg zaleta, njena klinička aplikacija je naišla na svojevrsni zid. Fabrri i Serrati (215) su 2018. godine izrazili svoje frustracije glede inercije koja je negativno utjecala na razvoj kliničke primjene farmakogenetike antidepresiva i činjenice da su personalizirani tretmani depresije još uvijek manjkavi 20 godina nakon prvih nalaza. No u ovome istraživanju rasprava se nastavlja o mogućim načinima ubrzavanja cijelog procesa prepoznavanja genetičkih biomarkera koji bi zaista bili korisni u vođenju terapije antidepresivima. Mogući način uključuje metodu analiza za proučavanje poligene/omnigene prirode antidepresivnog odgovora. To je izuzetno bitno jer je, u prilog čemu govori istraživanje Boylea i sur. (216), odgovor antidepresiva izuzetno poligenski. Dapače, proučavanje utjecaja jednog gena kandidata smatra se jednom od većih mana farmakogenetskih testova jer jednostavno ne može predvidjeti cjelovitost kompleksnog odgovora na terapiju antidepresiva (215). Mogli bismo reći da se fokus sve više prebacuje s farmakogenetike na farmakogenomiku.

Kako se cijena po genetskom testu smanjuje, povećavat će se razvoj personaliziranih terapija lijekovima. Tehnologija sada omogućuje genetsku analizu stotinu ciljnih gena koji sudjeluju u metabolizmu lijekova i odgovoru za manje od 24 sata za manje od 1000 dolara (217). Ovo je ogroman korak prema uvođenju farmakogenetske tehnologije u svakodnevne medicinske

odluke. Jedna od vodećih tehnologija je svakako probir visoke propusnosti (HTS). Probir visoke propusnosti je metoda za znanstveno eksperimentiranje koja se posebno koristi u otkrivanju lijekova. Korištenjem robotike, softvera za obradu/kontrolu podataka, uređaja za rukovanje tekućinom i osjetljivih detektora, visokopropusni pregled omogućava istraživaču brzo provođenje milijuna kemijskih, genetskih ili farmakoloških testova (218). Funkcionalna genomika koristi mogućnosti HTS za izvršavanje GWAS koji ispituju funkciju svakog gena u kontekstu izbacivanja(engl. knock-out) ili prekomjernog izražavanja gena. Paralelni pristup visokopropusnog probira malih molekula i GWAS-a omogućava istraživačima da izvrše identifikaciju i validaciju mete za određenu bolest ili način djelovanja na razini molekula (218). HTS je svakako jedan od onih znanstvenih polja budućnosti koja imaju osobinu predivno opisanu od strane John Blumea, glavnog znanstvenog časnika za primijenjenu proteomiku. On kaže da se uskoro znanstvenik, ako ne razumije nekakvu statistiku ili osnove tehnologija koje barataju velikim podatcima, on ili ona, neće moći smatrati pravim molekularnim biologom i da će tako jednostavno postati dinosaur. Molekularna biologija i općenito molekularne znanosti smatraju se budućnošću medicine, sredstvom kako se medicina može isprofilirati kao još preciznije umijeće, a bez osnovnih znanja o metodama poput HTS-a, osoba jednostavno gubi korak sa znanošću.

8. ZAKLJUČAK

Rijetko se koja grana medicine susreće s tolikom varijabilnošću u odgovoru na liječenje kao psihijatrija. Od velikog broja stohastičkih i nestohastičkih nuspojava sve do izostanka očekivanog odgovora na terapiju psihofarmacima propisanu u rasponu terapijskih doza. Znanstveni svijet rješenje nekonzistencije nada se pronaći u obećavajućem polju medicine, farmakogenomici. Povezanost između utjecaja genetskih polimorfizma i funkcionalnosti psihofarmaka nije upitna, no veličina utjecaja jednog promatranog polimorfizma ostaje nerazjašnjena. Po svemu sudeći, utjecaj je gena multifaktorski. Postoji mnoštvo postaja, od unosa u tijelo, načina transporta, početnog metabolizma, vezanja na receptor, načina pokrenuto odgovora stanice pa sve do brzine klirensa lijeka, na kojima psihofarmak može, ali i ne mora ući u interakciju s, različitim genom prouzročenim, varijabilnostima tijela pojedinca. Svi ti faktori otežavaju pronalaženje jasno definirane veličine utjecaja pojedinog gena i stvaranja personalizirane, po pacijentu skrojene, medicine. Dodatno, jasnu poveznicu otežavaju, nimalo nebitni, negenetski čimbenici poput spola, dobi, okoliša, DDI-ja, etničke pripadnosti te epigenetike. Uz sve prikazano, bilo obećavajuće bilo otežavajuće, farmakogenomika, te

personalizirano liječenje, stoji kao jedan od glavnih ciljeva u psihijatriji. Ideja potpune kontrole nad procesom liječenja, a i same rezolucije bolesti, nešto je čemu medicina, a time i psihijatrija, kao znanstvena grana mora težiti.

9. ZAHVALE

Prvenstveno bih se htio zahvaliti svome mentoru, prof. dr. sc. Nevenu Henigsbergu, na iskazanom razumijevanju, strpljenju i pomoći iskazanoj tijekom pisanja diplomskog rada. Veliko hvala i obitelji što su mi omogućili uvjete bezbrižnog studiranja, no ponajviše hvala na ponosu kojime su nagradili moj svaki akademski uspjeh. Nadalje, neizmjerno se zahvaljujem svojoj *alma mater*, Medicinskom fakultetu u Zagrebu, svim djelatnicima i kolegama koji ga čine onime što jest, na šest godina ispunjenih znanjem, mudrošću te prije svega srećom.

10. LITERATURA

1. Johnson JA. Pharmacogenetics: potential for individualized drug therapy through genetics. Trends Genet TIG. studeni 2003.;19(11):660–6.

2. Becquemont L. Pharmacogenomics of adverse drug reactions: practical applications and perspectives. Pharmacogenomics. lipanj 2009.;10(6):961–9.

3. Budnitz DS, Lovegrove MC, Shehab N, Richards CL. Emergency Hospitalizations for Adverse Drug Events in Older Americans. N Engl J Med. 24. studeni 2011.;365(21):2002–12.

4. Shepherd G, Mohorn P, Yacoub K, May DW. Adverse Drug Reaction Deaths Reported in United States Vital Statistics, 1999-2006. Ann Pharmacother. 01. veljača 2012.;46(2):169–75.

5. Van Driest S, Shi Y, Bowton E, Schildcrout J, Peterson J, Pulley J, i ostali. Clinically Actionable Genotypes Among 10,000 Patients With Preemptive Pharmacogenomic Testing. Clin Pharmacol Ther. travanj 2014.;95(4):423–31.

6. Ji Y, Skierka JM, Blommel JH, Moore BE, VanCuyk DL, Bruflat JK, i ostali. Preemptive Pharmacogenomic Testing for Precision Medicine. J Mol Diagn. svibanj 2016.;18(3):438–45.

7. Cohen N, urednik. Pharmacogenomics and personalized medicine. Totowa, NJ: Humana Press; 2008. 509 str. (Methods in pharmacology and toxicology).

8. Karczewski KJ, Daneshjou R, Altman RB. Chapter 7: Pharmacogenomics. PLoS Comput Biol. 2012.;8(12):e1002817.

9. Meyer UA. Pharmacogenetics - five decades of therapeutic lessons from genetic diversity. Nat Rev Genet. rujan 2004.;5(9):669–76.

10. de Leon J. Evidence-based medicine versus personalized medicine: are they enemies? J Clin Psychopharmacol. travanj 2012.;32(2):153–64.

11. Subramanian S, Völlm BA, Huband N. Clozapine dose for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev. 14. lipanj 2017.;6:CD009555.

12. Pagani R, Gasparini A, Ielmini M, Caselli I, Poloni N, Ferrari M, i ostali. Twenty years of Lithium pharmacogenetics: A systematic review. Psychiatry Res. kolovoz 2019.;278:42–50.

13. Danielson PB. The cytochrome P450 superfamily: biochemistry, evolution and drug metabolism in humans. Curr Drug Metab. prosinac 2002.;3(6):561–97.

14. Guengerich FP. Cytochrome p450 and chemical toxicology. Chem Res Toxicol. siječanj 2008.;21(1):70–83.

15. Bailey DG, Dresser GK. Interactions between grapefruit juice and cardiovascular drugs. Am J Cardiovasc Drugs Drugs Devices Interv. 2004.;4(5):281–97.

16. Grapefruit and medications [Internet]. Mayo Clinic. [citirano 13. srpanj 2021.]. Dostupno na: https://www.mayoclinic.org/healthy-lifestyle/consumer-health/expert-answers/food-and-nutrition/faq-20057918

17. Nebert DW, Russell DW. Clinical importance of the cytochromes P450. Lancet Lond Engl. 12. listopad 2002.;360(9340):1155–62.

18. Milosavljevic F, Bukvic N, Pavlovic Z, Miljevic C, Pešic V, Molden E, i ostali. Association of CYP2C19 and CYP2D6 Poor and Intermediate Metabolizer Status With Antidepressant and Antipsychotic Exposure: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Psychiatry. 01. ožujak 2021.;78(3):270.

19. Na Takuathung M, Hanprasertpong N, Teekachunhatean S, Koonrungsesomboon N. Impact of *CYP1A2* genetic polymorphisms on pharmacokinetics of antipsychotic drugs: a systematic review and meta-analysis. Acta Psychiatr Scand. siječanj 2019.;139(1):15–25.

20. Hannon J, Hoyer D. Molecular biology of 5-HT receptors. Behav Brain Res. 16. prosinac 2008.;195(1):198–213.

21. Tang H, McGowan OO, Reynolds GP. Polymorphisms of serotonin neurotransmission and their effects on antipsychotic drug action. Pharmacogenomics. 2014.;15(12):1599–609.

22. Baou M, Boumba VA, Petrikis P, Rallis G, Vougiouklakis T, Mavreas V. A review of genetic alterations in the serotonin pathway and their correlation with psychotic diseases and response to atypical antipsychotics. Schizophr Res. siječanj 2016.;170(1):18–29.

23. Souza RP, de Luca V, Meltzer HY, Lieberman JA, Kennedy JL. Influence of serotonin 3A and 3B receptor genes on clozapine treatment response in schizophrenia. Pharmacogenet Genomics. travanj 2010.;20(4):274–6.

24. Rajkumar AP, Poonkuzhali B, Kuruvilla A, Srivastava A, Jacob M, Jacob KS. Outcome definitions and clinical predictors influence pharmacogenetic associations between HTR3A gene polymorphisms and response to clozapine in patients with schizophrenia. Psychopharmacology (Berl). prosinac 2012.;224(3):441–9.

25. Campbell DA, Sundaramurthy D, Markham AF, Pieri LF. Fine mapping of the human 5-HTR2a gene to chromosome 13q14 and identification of two highly polymorphic linked markers suitable for association studies in psychiatric disorders. Genet Test. 1998 1997.;1(4):297–9.

26. Myers RL, Airey DC, Manier DH, Shelton RC, Sanders-Bush E. Polymorphisms in the regulatory region of the human serotonin 5-HT2A receptor gene (HTR2A) influence gene expression. Biol Psychiatry. 15. siječanj 2007.;61(2):167–73.

27. Polesskaya OO, Sokolov BP. Differential expression of the „C“ and „T“ alleles of the 5-HT2A receptor gene in the temporal cortex of normal individuals and schizophrenics. J Neurosci Res. 15. ožujak 2002.;67(6):812–22.

28. Parsons MJ, D’Souza UM, Arranz M-J, Kerwin RW, Makoff AJ. The -1438A/G polymorphism in the 5-hydroxytryptamine type 2A receptor gene affects promoter activity. Biol Psychiatry. 15. rujan 2004.;56(6):406–10.

29. Kato M, Serretti A. Review and meta-analysis of antidepressant pharmacogenetic findings in major depressive disorder. Mol Psychiatry. svibanj 2010.;15(5):473–500.

30. Ansari-Lari MA, Muzny DM, Lu J, Lu F, Lilley CE, Spanos S, i ostali. A gene-rich cluster between the CD4 and triosephosphate isomerase genes at human chromosome 12p13. Genome Res. travanj 1996.;6(4):314–26.

31. Siffert W, Rosskopf D, Siffert G, Busch S, Moritz A, Erbel R, i ostali. Association of a human G-protein beta3 subunit variant with hypertension. Nat Genet. siječanj 1998.;18(1):45–8.

32. Ramamoorthy S, Bauman AL, Moore KR, Han H, Yang-Feng T, Chang AS, i ostali. Antidepressant- and cocaine-sensitive human serotonin transporter: molecular cloning, expression, and chromosomal localization. Proc Natl Acad Sci U S A. 15. ožujak 1993.;90(6):2542–6.

33. SLC6A4 Gene - GeneCards | SC6A4 Protein | SC6A4 Antibody [Internet]. [citirano 12. srpanj 2021.]. Dostupno na: https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=SLC6A4

34. Squire LR, urednik. Fundamental neuroscience. 3rd ed. Amsterdam ; Boston: Elsevier / Academic Press; 2008. 1256 str.

35. Heils A, Teufel A, Petri S, Stöber G, Riederer P, Bengel D, i ostali. Allelic variation of human serotonin transporter gene expression. J Neurochem. lipanj 1996.;66(6):2621–4.

36. Kunugi H, Hattori M, Kato T, Tatsumi M, Sakai T, Sasaki T, i ostali. Serotonin transporter gene polymorphisms: ethnic difference and possible association with bipolar affective disorder. Mol Psychiatry. studeni 1997.;2(6):457–62.

37. Nakamura M, Ueno S, Sano A, Tanabe H. The human serotonin transporter gene linked polymorphism (5-HTTLPR) shows ten novel allelic variants. Mol Psychiatry. siječanj 2000.;5(1):32–8.

38. Durham LK, Webb SM, Milos PM, Clary CM, Seymour AB. The serotonin transporter polymorphism, 5HTTLPR, is associated with a faster response time to sertraline in an elderly population with major depressive disorder. Psychopharmacology (Berl). kolovoz 2004.;174(4):525–9.

39. Smeraldi E, Serretti A, Artioli P, Lorenzi C, Catalano M. Serotonin transporter gene-linked polymorphic region: possible pharmacogenetic implications of rare variants. Psychiatr Genet. kolovoz 2006.;16(4):153–8.

40. Kraft JB, Slager SL, McGrath PJ, Hamilton SP. Sequence analysis of the serotonin transporter and associations with antidepressant response. Biol Psychiatry. 01. rujan 2005.;58(5):374–81.

41. Murphy GM, Hollander SB, Rodrigues HE, Kremer C, Schatzberg AF. Effects of the Serotonin Transporter Gene Promoter Polymorphism onMirtazapine and Paroxetine Efficacy and Adverse Events in Geriatric MajorDepression. Arch Gen Psychiatry. 01. studeni 2004.;61(11):1163.

42. Smits K, Smits L, Peeters F, Schouten J, Janssen R, Smeets H, i ostali. Serotonin transporter polymorphisms and the occurrence of adverse events during treatment with selective serotonin reuptake inhibitors. Int Clin Psychopharmacol. svibanj 2007.;22(3):137–43.

43. Hu X-Z, Rush AJ, Charney D, Wilson AF, Sorant AJM, Papanicolaou GJ, i ostali. Association between a functional serotonin transporter promoter polymorphism and citalopram treatment in adult outpatients with major depression. Arch Gen Psychiatry. srpanj 2007.;64(7):783–92.

44. Wilkie MJV, Smith G, Day RK, Matthews K, Smith D, Blackwood D, i ostali. Polymorphisms in the SLC6A4 and HTR2A genes influence treatment outcome following antidepressant therapy. Pharmacogenomics J. veljača 2009.;9(1):61–70.

45. Perlis RH, Mischoulon D, Smoller JW, Wan Y-JY, Lamon-Fava S, Lin K-M, i ostali. Serotonin transporter polymorphisms and adverse effects with fluoxetine treatment. Biol Psychiatry. 01. studeni 2003.;54(9):879–83.

46. Kronenberg S, Apter A, Brent D, Schirman S, Melhem N, Pick N, i ostali. Serotonin transporter polymorphism (5-HTTLPR) and citalopram effectiveness and side effects in children with depression and/or anxiety disorders. J Child Adolesc Psychopharmacol. prosinac 2007.;17(6):741–50.

47. Ogilvie AD, Battersby S, Bubb VJ, Fink G, Harmar AJ, Goodwim GM, i ostali. Polymorphism in serotonin transporter gene associated with susceptibility to major depression. Lancet Lond Engl. 16. ožujak 1996.;347(9003):731–3.

48. MacKenzie A, Quinn J. A serotonin transporter gene intron 2 polymorphic region, correlated with affective disorders, has allele-dependent differential enhancer-like properties in the mouse embryo. Proc Natl Acad Sci U S A. 21. prosinac 1999.;96(26):15251–5.

49. Hranilovic D, Stefulj J, Schwab S, Borrmann-Hassenbach M, Albus M, Jernej B, i ostali. Serotonin transporter promoter and intron 2 polymorphisms: relationship between allelic variants and gene expression. Biol Psychiatry. lipanj 2004.;55(11):1090–4.

50. Kim H, Lim S-W, Kim S, Kim J-W, Chang YH, Carroll BJ, i ostali. Monoamine transporter gene polymorphisms and antidepressant response in koreans with late-life depression. JAMA. 04. listopad 2006.;296(13):1609–18.

51. Girault J-A, Greengard P. The neurobiology of dopamine signaling. Arch Neurol. svibanj 2004.;61(5):641–4.

52. Usiello A, Baik JH, Rougé-Pont F, Picetti R, Dierich A, LeMeur M, i ostali. Distinct functions of the two isoforms of dopamine D2 receptors. Nature. 09. studeni 2000.;408(6809):199–203.

53. Kapur S, Mamo D. Half a century of antipsychotics and still a central role for dopamine D2 receptors. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. listopad 2003.;27(7):1081–90.

54. Malhotra AK, Murphy GM, Kennedy JL. Pharmacogenetics of psychotropic drug response. Am J Psychiatry. svibanj 2004.;161(5):780–96.

55. Silvestri S, Seeman MV, Negrete JC, Houle S, Shammi CM, Remington GJ, i ostali. Increased dopamine D2 receptor binding after long-term treatment with antipsychotics in humans: a clinical PET study. Psychopharmacology (Berl). listopad 2000.;152(2):174–80.

56. Arinami T, Gao M, Hamaguchi H, Toru M. A functional polymorphism in the promoter region of the dopamine D2 receptor gene is associated with schizophrenia. Hum Mol Genet. travanj 1997.;6(4):577–82.

57. Jönsson EG, Nöthen MM, Grünhage F, Farde L, Nakashima Y, Propping P, i ostali. Polymorphisms in the dopamine D2 receptor gene and their relationships to striatal dopamine receptor density of healthy volunteers. Mol Psychiatry. svibanj 1999.;4(3):290–6.

58. Wu S, Xing Q, Gao R, Li X, Gu N, Feng G, i ostali. Response to chlorpromazine treatment may be associated with polymorphisms of the DRD2 gene in Chinese schizophrenic patients. Neurosci Lett. 07. ožujak 2005.;376(1):1–4.

59. Lencz T, Robinson DG, Xu K, Ekholm J, Sevy S, Gunduz-Bruce H, i ostali. DRD2 promoter region variation as a predictor of sustained response to antipsychotic medication in first-episode schizophrenia patients. Am J Psychiatry. ožujak 2006.;163(3):529–31.

60. Zhang J-P, Lencz T, Malhotra AK. D2 receptor genetic variation and clinical response to antipsychotic drug treatment: a meta-analysis. Am J Psychiatry. srpanj 2010.;167(7):763–72.

61. Jennings L. Antidepressants. U: Grossberg GT, Kinsella LJ, urednici. Clinical Psychopharmacology for Neurologists [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2018 [citirano 13. srpanj 2021.]. str. 45–71. Dostupno na: http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-74604-3_4

62. Ustün TB, Ayuso-Mateos JL, Chatterji S, Mathers C, Murray CJL. Global burden of depressive disorders in the year 2000. Br J Psychiatry J Ment Sci. svibanj 2004.;184:386–92.

63. Blakely RD, Berson HE, Fremeau RT, Caron MG, Peek MM, Prince HK, i ostali. Cloning and expression of a functional serotonin transporter from rat brain. Nature. 07. studeni 1991.;354(6348):66–70.

64. Matthews PR. Efficacy of antidepressants: similar but different. Int J Neuropsychopharmacol. studeni 2011.;14(10):1433–4; author reply 1435-1437.

65. DailyMed - ZOLOFT- sertraline hydrochloride tablet, film coated ZOLOFT- sertraline hydrochloride solution, concentrate [Internet]. [citirano 13. srpanj 2021.]. Dostupno na: https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=fe9e8b7d-61ea-409d-84aa-3ebd79a046b5

66. Hiemke C, Härtter S. Pharmacokinetics of selective serotonin reuptake inhibitors. Pharmacol Ther. siječanj 2000.;85(1):11–28.

67. Walkup JT, Albano AM, Piacentini J, Birmaher B, Compton SN, Sherrill JT, i ostali. Cognitive behavioral therapy, sertraline, or a combination in childhood anxiety. N Engl J Med. 25. prosinac 2008.;359(26):2753–66.

68. March JS, Silva S, Petrycki S, Curry J, Wells K, Fairbank J, i ostali. The Treatment for Adolescents With Depression Study (TADS): long-term effectiveness and safety outcomes. Arch Gen Psychiatry. listopad 2007.;64(10):1132–43.

69. Luft MJ, Lamy M, DelBello MP, McNamara RK, Strawn JR. Antidepressant-Induced Activation in Children and Adolescents: Risk, Recognition and Management. Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care. veljača 2018.;48(2):50–62.

70. Probst-Schendzielorz K, Viviani R, Stingl JC. Effect of Cytochrome P450 polymorphism on the action and metabolism of selective serotonin reuptake inhibitors. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2015.;11(8):1219–32.

71. Wang JH, Liu ZQ, Wang W, Chen XP, Shu Y, He N, i ostali. Pharmacokinetics of sertraline in relation to genetic polymorphism of CYP2C19. Clin Pharmacol Ther. srpanj 2001.;70(1):42–7.

72. Caudle KE, Dunnenberger HM, Freimuth RR, Peterson JF, Burlison JD, Whirl-Carrillo M, i ostali. Standardizing terms for clinical pharmacogenetic test results: consensus terms from the Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC). Genet Med. veljača 2017.;19(2):215–23.

73. Poweleit EA, Aldrich SL, Martin LJ, Hahn D, Strawn JR, Ramsey LB. Pharmacogenetics of Sertraline Tolerability and Response in Pediatric Anxiety and Depressive Disorders. J Child Adolesc Psychopharmacol. lipanj 2019.;29(5):348–61.

74. Bogetto F, Albert U, Maina G. Sertraline treatment of obsessive-compulsive disorder: efficacy and tolerability of a rapid titration regimen. Eur Neuropsychopharmacol J Eur Coll Neuropsychopharmacol. lipanj 2002.;12(3):181–6.

75. Lin J-Y, Jiang M-Y, Kan Z-M, Chu Y. Influence of 5-HTR2A genetic polymorphisms on the efficacy of antidepressants in the treatment of major depressive disorder: a meta-analysis. J Affect Disord. listopad 2014.;168:430–8.

76. Ng CH, Easteal S, Tan S, Schweitzer I, Ho BKW, Aziz S. Serotonin transporter polymorphisms and clinical response to sertraline across ethnicities. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. srpanj 2006.;30(5):953–7.

77. Staeker J, Leucht S, Laika B, Steimer W. Polymorphisms in serotonergic pathways influence the outcome of antidepressant therapy in psychiatric inpatients. Genet Test Mol Biomark. siječanj 2014.;18(1):20–31.

78. Wagstaff AJ, Cheer SM, Matheson AJ, Ormrod D, Goa KL. Paroxetine: an update of its use in psychiatric disorders in adults. Drugs. 2002.;62(4):655–703.

79. Kaye CM, Haddock RE, Langley PF, Mellows G, Tasker TC, Zussman BD, i ostali. A review of the metabolism and pharmacokinetics of paroxetine in man. Acta Psychiatr Scand Suppl. 1989.;350:60–75.

80. Ciraulo DA, Shader RI, urednici. Pharmacotherapy of depression. 2nd ed. New York: Humana Press; 2011. 423 str.

81. Mirtazapine Monograph for Professionals [Internet]. Drugs.com. [citirano 12. srpanj 2021.]. Dostupno na: https://www.drugs.com/monograph/mirtazapine.html

82. Anttila SA, Leinonen EV. A review of the pharmacological and clinical profile of mirtazapine. CNS Drug Rev. 2001.;7(3):249–64.

83. Mirtazapine - Drug Usage Statistics, ClinCalc DrugStats Database [Internet]. [citirano 12. srpanj 2021.]. Dostupno na: https://clincalc.com/DrugStats/Drugs/Mirtazapine

84. de Boer T. The pharmacologic profile of mirtazapine. J Clin Psychiatry. 1996.;57 Suppl 4:19–25.

85. Fisar Z, Hroudová J, Raboch J. Inhibition of monoamine oxidase activity by antidepressants and mood stabilizers. Neuro Endocrinol Lett. 2010.;31(5):645–56.

86. Richelson E. Pharmacology of antidepressants. Mayo Clin Proc. svibanj 2001.;76(5):511–27.

87. de Boer TH, Nefkens F, van Helvoirt A, van Delft AM. Differences in modulation of noradrenergic and serotonergic transmission by the alpha-2 adrenoceptor antagonists, mirtazapine, mianserin and idazoxan. J Pharmacol Exp Ther. svibanj 1996.;277(2):852–60.

88. Catapano LA, Manji HK. G protein-coupled receptors in major psychiatric disorders. Biochim Biophys Acta. travanj 2007.;1768(4):976–93.

89. Neer EJ. Heterotrimeric G proteins: organizers of transmembrane signals. Cell. 27. siječanj 1995.;80(2):249–57.

90. Luttrell LM, Lefkowitz RJ. The role of beta-arrestins in the termination and transduction of G-protein-coupled receptor signals. J Cell Sci. 01. veljača 2002.;115(Pt 3):455–65.

91. Carman CV, Benovic JL. G-protein-coupled receptors: turn-ons and turn-offs. Curr Opin Neurobiol. lipanj 1998.;8(3):335–44.

92. Kendall RT, Luttrell LM. Diversity in arrestin function. Cell Mol Life Sci CMLS. rujan 2009.;66(18):2953–73.

93. Attramadal H, Arriza JL, Aoki C, Dawson TM, Codina J, Kwatra MM, i ostali. Beta-arrestin2, a novel member of the arrestin/beta-arrestin gene family. J Biol Chem. 05. rujan 1992.;267(25):17882–90.

94. Chang HS, Won ES, Lee H-Y, Ham B-J, Kim Y-G, Lee M-S. Association of ARRB1 polymorphisms with the risk of major depressive disorder and with treatment response to mirtazapine. Nutt DJ, Blier P, urednici. J Psychopharmacol (Oxf). svibanj 2015.;29(5):615–22.

95. ClomiPRAMINE Monograph for Professionals [Internet]. Drugs.com. [citirano 12. srpanj 2021.]. Dostupno na: https://www.drugs.com/monograph/clomipramine.html

96. Stahl SM. Mood disorders and antidepressants. Fourth edition. Cambridge: Cambridge University Press; 2013. 138 str.

97. Baldessarini RJ. Chemotherapy in psychiatry: pharmacologic basis of treatments for major mental illness. 3rd ed. New York: Springer; 2013. 269 str.

98. DailyMed - ANAFRANIL- clomipramine hydrochloride capsule [Internet]. [citirano 13. srpanj 2021.]. Dostupno na: https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/lookup.cfm?setid=4074b555-7635-41a9-809d-fae3b3610059

99. Anafranil (clomipramine) dosing, indications, interactions, adverse effects, and more [Internet]. [citirano 13. srpanj 2021.]. Dostupno na: https://reference.medscape.com/drug/anafranil-clomipramine-342938#showall

100. Clomipramine dose-effect study in patients with depression: clinical end points and pharmacokinetics. Danish University Antidepressant Group (DUAG). Clin Pharmacol Ther. kolovoz 1999.;66(2):152–65.

101. Hicks JK, Swen JJ, Thorn CF, Sangkuhl K, Kharasch ED, Ellingrod VL, i ostali. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guideline for CYP2D6 and CYP2C19 genotypes and dosing of tricyclic antidepressants. Clin Pharmacol Ther. svibanj 2013.;93(5):402–8.

102. Antoniazzi S, Tatulli A, Falvella FS, Cigliobianco M, Paoli RA, Cattaneo D, i ostali. The combination of pharmacogenetic and pharmacokinetic analyses to optimize clomipramine dosing in major depression: a case report. J Clin Pharm Ther. veljača 2017.;42(1):119–21.

103. Zhou W, Chang W, Yan Y, Shen L, Li W, Yi Z, i ostali. Pharmacogenetics analysis of serotonin receptor gene variants and clinical response to risperidone in Han Chinese schizophrenic patients. Neurosci Lett. rujan 2018.;683:202–6.

104. de Leon J. Personalizing dosing of risperidone, paliperidone and clozapine using therapeutic drug monitoring and pharmacogenetics. Neuropharmacology. 15. svibanj 2020.;168:107656.

105. American Psychiatric Association, American Psychiatric Association, urednici. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5. 5th ed. Washington, D.C: American Psychiatric Association; 2013. 947 str.

106. Risperidone Monograph for Professionals [Internet]. Drugs.com. [citirano 13. srpanj 2021.]. Dostupno na: https://www.drugs.com/monograph/risperidone.html

107. Tarascon pocket pharmacopoeia 2015 deluxe lab coat edition. [Internet]. Sudbury: Jones & Bartlett Learning; 2014 [citirano 13. srpanj 2021.]. Dostupno na: https://archive.org/details/tarasconpocketph0000unse_b8f6

108. DailyMed - RISPERDAL- risperidone tablet RISPERDAL M-TAB- risperidone tablet, orally disintegrating RISPERDAL- risperidone solution [Internet]. [citirano 13. srpanj 2021.]. Dostupno na: https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=7e117c7e-02fc-4343-92a1-230061dfc5e0

109. Paliperidone [Internet]. [citirano 13. srpanj 2021.]. Dostupno na: https://go.drugbank.com/drugs/DB01267

110. Grant S, Fitton A. Risperidone. A review of its pharmacology and therapeutic potential in the treatment of schizophrenia. Drugs. kolovoz 1994.;48(2):253–73.

111. Hiemke C, Bergemann N, Clement HW, Conca A, Deckert J, Domschke K, i ostali. Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Neuropsychopharmacology: Update 2017. Pharmacopsychiatry. siječanj 2018.;51(1–02):9–62.

112. Hendset M, Molden E, Knape M, Hermann M. Serum concentrations of risperidone and aripiprazole in subgroups encoding CYP2D6 intermediate metabolizer phenotype. Ther Drug Monit. veljača 2014.;36(1):80–5.

113. Gaedigk A, Dinh JC, Jeong H, Prasad B, Leeder JS. Ten Years' Experience with the CYP2D6 Activity Score: A Perspective on Future Investigations to Improve Clinical Predictions for Precision Therapeutics. J Pers Med. 17. travanj 2018.;8(2):E15.

114. Very Important Pharmacogene: CYP2D6 [Internet]. PharmGKB. [citirano 13. srpanj 2021.]. Dostupno na: https://www.pharmgkb.org/vip/PA166170264

115. Jukic MM, Smith RL, Haslemo T, Molden E, Ingelman-Sundberg M. Effect of CYP2D6 genotype on exposure and efficacy of risperidone and aripiprazole: a retrospective, cohort study. Lancet Psychiatry. svibanj 2019.;6(5):418–26.

116. Vandenberghe F, Guidi M, Choong E, von Gunten A, Conus P, Csajka C, i ostali. Genetics-Based Population Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Risperidone in a Psychiatric Cohort. Clin Pharmacokinet. prosinac 2015.;54(12):1259–72.

117. Fond G, d'Albis M-A, Jamain S, Tamouza R, Arango C, Fleischhacker WW, i ostali. The promise of biological markers for treatment response in first-episode psychosis: a systematic review. Schizophr Bull. svibanj 2015.;41(3):559–73.

118. Fone KCF. An update on the role of the 5-hydroxytryptamine6 receptor in cognitive function. Neuropharmacology. studeni 2008.;55(6):1015–22.

119. M N, Patil AN, Pattanaik S, Kaur A, Banerjee D, Grover S. ABCB1 and DRD3 polymorphism as a response predicting biomarker and tool for pharmacogenetically guided clozapine dosing in Asian Indian treatment resistant schizophrenia patients. Asian J Psychiatry. veljača 2020.;48:101918.

120. Samanaite R, Gillespie A, Sendt K-V, McQueen G, MacCabe JH, Egerton A. Biological Predictors of Clozapine Response: A Systematic Review. Front Psychiatry. 2018.;9:327.

121. Haidary HA, Padhy RK. Clozapine. U: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 [citirano 13. srpanj 2021.]. Dostupno na: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535399/

122. Consoli G, Lastella M, Ciapparelli A, Catena Dell'Osso M, Ciofi L, Guidotti E, i ostali. ABCB1 polymorphisms are associated with clozapine plasma levels in psychotic patients. Pharmacogenomics. kolovoz 2009.;10(8):1267–76.

123. Seeman P, Van Tol HH. Dopamine receptor pharmacology. Curr Opin Neurol Neurosurg. kolovoz 1993.;6(4):602–8.

124. Scharfetter J, Chaudhry HR, Hornik K, Fuchs K, Sieghart W, Kasper S, i ostali. Dopamine D3 receptor gene polymorphism and response to clozapine in schizophrenic Pakastani patients. Eur Neuropsychopharmacol J Eur Coll Neuropsychopharmacol. prosinac 1999.;10(1):17–20.

125. Bertilsson L, Carrillo JA, Dahl ML, Llerena A, Alm C, Bondesson U, i ostali. Clozapine disposition covaries with CYP1A2 activity determined by a caffeine test. Br J Clin Pharmacol. studeni 1994.;38(5):471–3.

126. Olesen OV, Linnet K. Contributions of five human cytochrome P450 isoforms to the N-demethylation of clozapine in vitro at low and high concentrations. J Clin Pharmacol. kolovoz 2001.;41(8):823–32.

127. Ruan C-J, Zang Y-N, Wang C-Y, Cheng Y-H, Sun C, Spina E, i ostali. Clozapine Metabolism in East Asians and Caucasians: A Pilot Exploration of the Prevalence of Poor Metabolizers and a Systematic Review. J Clin Psychopharmacol. travanj 2019.;39(2):135–44.

128. Schaber G, Stevens I, Gaertner HJ, Dietz K, Breyer-Pfaff U. Pharmacokinetics of clozapine and its metabolites in psychiatric patients: plasma protein binding and renal clearance. Br J Clin Pharmacol. studeni 1998.;46(5):453–9.

129. Barclay J, McCollum B, Schoretsanitis G, de Leon J. Gemfibrozil May Decrease Norclozapine Elimination: A Case Report. J Clin Psychopharmacol. kolovoz 2019.;39(4):405–7.

130. Kohlrausch FB, Salatino-Oliveira A, Gama CS, Lobato MI, Belmonte-de-Abreu P, Hutz MH. Influence of serotonin transporter gene polymorphisms on clozapine response in Brazilian schizophrenics. J Psychiatr Res. prosinac 2010.;44(16):1158–62.

131. Arranz M, Munro J, Birkett J, Bolonna A, Mancama D, Sodhi M, i ostali. Pharmacogenetic prediction of clozapine response. The Lancet. svibanj 2000.;355(9215):1615–6.

132. Jerling M, Lindström L, Bondesson U, Bertilsson L. Fluvoxamine inhibition and carbamazepine induction of the metabolism of clozapine: evidence from a therapeutic drug monitoring service. Ther Drug Monit. kolovoz 1994.;16(4):368–74.

133. Ingelman-Sundberg M, Mkrtchian S, Zhou Y, Lauschke VM. Integrating rare genetic variants into pharmacogenetic drug response predictions. Hum Genomics. 25. svibanj 2018.;12(1):26.

134. McEwan IJ. The Nuclear Receptor Superfamily at Thirty. Methods Mol Biol Clifton NJ. 2016.;1443:3–9.

135. Arrojo-Romero M, Armas Barbazán C, López-Moriñigo JD, Ramos-Ríos R, Gurpegui M, Martínez-Ortega JM, i ostali. Caffeine consumption in a long-term psychiatric hospital: Tobacco smoking may explain in large part the apparent association between schizophrenia and caffeine use. Schizophr Res. svibanj 2015.;164(1–3):234–41.

136. Ruan C-J, Leon J de. Is there a future for *CYP1A2* pharmacogenetics in the optimal dosing of clozapine? Pharmacogenomics. travanj 2020.;21(6):369–73.

137. Post RM. Treatment of Bipolar Depression: Evolving Recommendations. Psychiatr Clin North Am. ožujak 2016.;39(1):11–33.

138. Squassina A, Manchia M, Del Zompo M. Pharmacogenomics of mood stabilizers in the treatment of bipolar disorder. Hum Genomics Proteomics HGP. 03. kolovoz 2010.;2010:159761.

139. Anderson IM, Haddad PM, Scott J. Bipolar disorder. BMJ. 27. prosinac 2012.;345:e8508.

140. Cade JF. Lithium salts in the treatment of psychotic excitement. 1949. Bull World Health Organ. 2000.;78(4):518–20.

141. Geddes JR, Burgess S, Hawton K, Jamison K, Goodwin GM. Long-Term Lithium Therapy for Bipolar Disorder: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Am J Psychiatry. 01. veljača 2004.;161(2):217–22.

142. Malhi GS, Tanious M, Das P, Berk M. The science and practice of lithium therapy. Aust N Z J Psychiatry. 01. ožujak 2012.;46(3):192–211.

143. Hippocampal morphology in lithium and non-lithium-treated bipolar I disorder patients, non-bipolar co-twins, and control twins. [citirano 13. srpanj 2021.]; Dostupno na: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hbm.21239

144. Agam G, Bersudsky Y, Berry GT, Moechars D, Lavi-Avnon Y, Belmaker RH. Knockout mice in understanding the mechanism of action of lithium. Biochem Soc Trans. listopad 2009.;37(Pt 5):1121–5.

145. Chen G, Manji HK. The extracellular signal-regulated kinase pathway: an emerging promising target for mood stabilizers. Curr Opin Psychiatry. svibanj 2006.;19(3):313–23.

146. Quiroz JA. MOLECULAR EFFECTS of lithium. Mol Interv. 01. listopad 2004.;4(5):259–72.

147. Zarate CA, Singh J, Manji HK. Cellular Plasticity Cascades: Targets for the Development of Novel Therapeutics for Bipolar Disorder. Biol Psychiatry. lipanj 2006.;59(11):1006–20.

148. Malhi GS. The king is dead, long live the king! The restoration of BALANCE. Bipolar Disord. studeni 2010.;12(7):681–4.

149. Rybakowski JK, Dmitrzak-Weglarz M, Suwalska A, Leszczynska-Rodziewicz A, Hauser J. Dopamine D1 Receptor Gene Polymorphism is Associated with Prophylactic Lithium Response in Bipolar Disorder. Pharmacopsychiatry. siječanj 2009.;42(01):20–2.

150. Grof P. Sixty Years of Lithium Responders. Neuropsychobiology. 2010.;62(1):8–16.

151. Maj M, Arena F, Lovero N, Pirozzi R, Kemali D. Factors associated with response to lithium prophylaxis in DSM III major depression and bipolar disorder. Pharmacopsychiatry. rujan 1985.;18(5):309–13.

152. Rybakowski JK. Response to Lithium in Bipolar Disorder: Clinical and Genetic Findings. ACS Chem Neurosci. 13. ožujak 2014.;5(6):413–21.

153. Papiol S, Schulze TG, Alda M. Genetics of Lithium Response in Bipolar Disorder. Pharmacopsychiatry. rujan 2018.;51(05):206–11.

154. Berk M, Dodd S, Kauer-Sant'anna M, Malhi GS, Bourin M, Kapczinski F, i ostali. Dopamine dysregulation syndrome: implications for a dopamine hypothesis of bipolar disorder. Acta Psychiatr Scand Suppl. 2007.;(434):41–9.

155. Cousins DA, Butts K, Young AH. The role of dopamine in bipolar disorder. Bipolar Disord. 2009.;11(8):787–806.

156. Wittenborn JR. Deductive approaches to the catecholamine hypothesis of affective disorders. J Nerv Ment Dis. svibanj 1974.;158(5):320–4.

157. Serretti A, Lilli R, Lorenzi C, Franchini L, Smeraldi E. Dopamine receptor D3 gene and response to lithium prophylaxis in mood disorders. Int J Neuropsychopharmacol. prosinac 1998.;1(2):125–9.

158. Serretti A, Lilli R, Lorenzi C, Franchini L, Di Bella D, Catalano M, i ostali. Dopamine receptor D2 and D4 genes, GABA(A) alpha-1 subunit genes and response to lithium prophylaxis in mood disorders. Psychiatry Res. 30. srpanj 1999.;87(1):7–19.

159. Rybakowski JK, Czerski P, Dmitrzak-Weglarz M, Kliwicki S, Leszczynska-Rodziewicz A, Permoda-Osip A, i ostali. Clinical and pathogenic aspects of candidate genes for lithium prophylactic efficacy. J Psychopharmacol Oxf Engl. ožujak 2012.;26(3):368–73.

160. Lin S-H, Lee L-T, Yang YK. Serotonin and Mental Disorders: A Concise Review on Molecular Neuroimaging Evidence. Clin Psychopharmacol Neurosci. 28. prosinac 2014.;12(3):196–202.

161. Cho HJ, Meira-Lima I, Cordeiro Q, Michelon L, Sham P, Vallada H, i ostali. Population-based and family-based studies on the serotonin transporter gene polymorphisms and bipolar disorder: a systematic review and meta-analysis. Mol Psychiatry. kolovoz 2005.;10(8):771–81.

162. Mynett-Johnson L, Kealey C, Claffey E, Curtis D, Bouchier-Hayes L, Powell C, i ostali. Multimarkerhaplotypes within the serotonin transporter gene suggest evidence of an association with bipolar disorder. Am J Med Genet. 04. prosinac 2000.;96(6):845–9.

163. Collier DA, Stöber G, Li T, Heils A, Catalano M, Di Bella D, i ostali. A novel functional polymorphism within the promoter of the serotonin transporter gene: possible role in susceptibility to affective disorders. Mol Psychiatry. prosinac 1996.;1(6):453–60.

164. Mandelli L, Mazza M, Martinotti G, Di Nicola M, Tavian D, Colombo E, i ostali. Harm avoidance moderates the influence of serotonin transporter gene variants on treatment outcome in bipolar patients. J Affect Disord. prosinac 2009.;119(1–3):205–9.

165. Rybakowski JK, Suwalska A, Czerski PM, Dmitrzak-Weglarz M, Leszczynska-Rodziewicz A, Hauser J. Prophylactic effect of lithium in bipolar affective illness may be related to serotonin transporter genotype. Pharmacol Rep PR. veljača 2005.;57(1):124–7.

166. Serretti A, Malitas PN, Mandelli L, Lorenzi C, Ploia C, Alevizos B, i ostali. Further evidence for a possible association between serotonin transporter gene and lithium prophylaxis in mood disorders. Pharmacogenomics J. 2004.;4(4):267–73.

167. Michelon L, Meira-Lima I, Cordeiro Q, Miguita K, Breen G, Collier D, i ostali. Association study of the INPP1, 5HTT, BDNF, AP-2beta and GSK-3beta GENE variants and restrospectively scored response to lithium prophylaxis in bipolar disorder. Neurosci Lett. 07. kolovoz 2006.;403(3):288–93.

168. Steen VM, Løvlie R, Osher Y, Belmaker RH, Berle JO, Gulbrandsen AK. The polymorphic inositol polyphosphate 1-phosphatase gene as a candidate for pharmacogenetic prediction of lithium-responsive manic-depressive illness. Pharmacogenetics. lipanj 1998.;8(3):259–68.

169. Bremer T, Diamond C, McKinney R, Shehktman T, Barrett TB, Herold C, i ostali. The pharmacogenetics of lithium response depends upon clinical co-morbidity. Mol Diagn Ther. 2007.;11(3):161–70.

170. Mitjans M, Arias B, Jiménez E, Goikolea JM, Sáiz PA, García-Portilla MP, i ostali. Exploring Genetic Variability at PI, GSK3, HPA, and Glutamatergic Pathways in Lithium Response: Association With IMPA2, INPP1, and GSK3B Genes. J Clin Psychopharmacol. listopad 2015.;35(5):600–4.

171. Klein PS, Melton DA. A molecular mechanism for the effect of lithium on development. Proc Natl Acad Sci U S A. 06. kolovoz 1996.;93(16):8455–9.

172. Benedetti F, Serretti A, Pontiggia A, Bernasconi A, Lorenzi C, Colombo C, i ostali. Long-term response to lithium salts in bipolar illness is influenced by the glycogen synthase kinase 3-beta -50 T/C SNP. Neurosci Lett. 07. ožujak 2005.;376(1):51–5.

173. Rybakowski JK, Abramowicz M, Szczepankiewicz A, Michalak M, Hauser J, Czekalski S. The association of glycogen synthase kinase-3beta (GSK-3β) gene polymorphism with kidney function in long-term lithium-treated bipolar patients. Int J Bipolar Disord. 20. lipanj 2013.;1:8.

174. Iwahashi K, Nishizawa D, Narita S, Numajiri M, Murayama O, Yoshihara E, i ostali. Haplotype analysis of GSK-3β gene polymorphisms in bipolar disorder lithium responders and nonresponders. Clin Neuropharmacol. kolovoz 2014.;37(4):108–10.

175. Fernandes BS, Molendijk ML, Köhler CA, Soares JC, Leite CMGS, Machado-Vieira R, i ostali. Peripheral brain-derived neurotrophic factor (BDNF) as a biomarker in bipolar disorder: a meta-analysis of 52 studies. BMC Med. 30. studeni 2015.;13:289.

176. Green EK, Raybould R, Macgregor S, Hyde S, Young AH, O'Donovan MC, i ostali. Genetic variation of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in bipolar disorder: case-control study of over 3000 individuals from the UK. Br J Psychiatry J Ment Sci. siječanj 2006.;188:21–5.

177. Dmitrzak-Weglarz M, Rybakowski JK, Suwalska A, Skibinska M, Leszczynska-Rodziewicz A, Szczepankiewicz A, i ostali. Association studies of the BDNF and the NTRK2 gene polymorphisms with prophylactic lithium response in bipolar patients. Pharmacogenomics. studeni 2008.;9(11):1595–603.

178. Rybakowski JK, Suwalska A, Skibinska M, Dmitrzak-Weglarz M, Leszczynska-Rodziewicz A, Hauser J. Response to lithium prophylaxis: interaction between serotonin transporter and BDNF genes. Am J Med Genet Part B Neuropsychiatr Genet Off Publ Int Soc Psychiatr Genet. 05. rujan 2007.;144B(6):820–3.

179. Luberg K, Wong J, Weickert CS, Timmusk T. Human TrkB gene: novel alternative transcripts, protein isoforms and expression pattern in the prefrontal cerebral cortex during postnatal development. J Neurochem. svibanj 2010.;113(4):952–64.

180. Kripke DF, Mullaney DJ, Atkinson M, Wolf S. Circadian rhythm disorders in manic-depressives. Biol Psychiatry. lipanj 1978.;13(3):335–51.

181. Kripke DF, Nievergelt CM, Joo E, Shekhtman T, Kelsoe JR. Circadian polymorphisms associated with affective disorders. J Circadian Rhythms. 23. siječanj 2009.;7:2.

182. Campos-de-Sousa S, Guindalini C, Tondo L, Munro J, Osborne S, Floris G, i ostali. Nuclear receptor rev-erb-{alpha} circadian gene variants and lithium carbonate prophylaxis in bipolar affective disorder. J Biol Rhythms. travanj 2010.;25(2):132–7.

183. McCarthy MJ, Nievergelt CM, Shekhtman T, Kripke DF, Welsh DK, Kelsoe JR. Functional genetic variation in the Rev-Erbα pathway and lithium response in the treatment of bipolar disorder. Genes Brain Behav. studeni 2011.;10(8):852–61.

184. Rybakowski JK, Dmitrzak-Weglar M, Kliwicki S, Hauser J. Polymorphism of circadian clock genes and prophylactic lithium response. Bipolar Disord. ožujak 2014.;16(2):151–8.

185. Geoffroy PA, Etain B, Lajnef M, Zerdazi E-H, Brichant-Petitjean C, Heilbronner U, i ostali. Circadian genes and lithium response in bipolar disorders: associations with PPARGC1A (PGC-1α) and RORA. Genes Brain Behav. rujan 2016.;15(7):660–8.

186. Perlis RH, Smoller JW, Ferreira MAR, McQuillin A, Bass N, Lawrence J, i ostali. A genomewide association study of response to lithium for prevention of recurrence in bipolar disorder. Am J Psychiatry. lipanj 2009.;166(6):718–25.

187. Seelan RS, Khalyfa A, Lakshmanan J, Casanova MF, Parthasarathy RN. Deciphering the lithium transcriptome: microarray profiling of lithium-modulated gene expression in human neuronal cells. Neuroscience. 19. veljača 2008.;151(4):1184–97.

188. Chen C-H, Lee C-S, Lee M-TM, Ouyang W-C, Chen C-C, Chong M-Y, i ostali. Variant GADL1 and response to lithium therapy in bipolar I disorder. N Engl J Med. 09. siječanj 2014.;370(2):119–28.

189. Song J, Bergen SE, Di Florio A, Karlsson R, Charney A, Ruderfer DM, i ostali. Genome-wide association study identifies SESTD1 as a novel risk gene for lithium-responsive bipolar disorder. Mol Psychiatry. kolovoz 2017.;22(8):1223.

190. Hou L, Heilbronner U, Degenhardt F, Adli M, Akiyama K, Akula N, i ostali. Genetic variants associated with response to lithium treatment in bipolar disorder: a genome-wide association study. Lancet Lond Engl. 12. ožujak 2016.;387(10023):1085–93.

191. Vos T, Flaxman AD, Naghavi M, Lozano R, Michaud C, Ezzati M, i ostali. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. Lancet Lond Engl. 15. prosinac 2012.;380(9859):2163–96.

192. Pujalte D, Bottaï T, Huë B, Alric R, Pouget R, Blayac JP, i ostali. A double-blind comparison of clonazepam and placebo in the treatment of neuroleptic-induced akathisia. Clin Neuropharmacol. lipanj 1994.;17(3):236–42.

193. DailyMed - KLONOPIN- clonazepam tablet [Internet]. [citirano 14. srpanj 2021.]. Dostupno na: https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=542f22e8-dad2-47a8-93b6-30936715d73b

194. Cooper G, urednik. Therapeutic uses of botulinum toxin. Totowa, N.J: Humana; 2007. 238 str.

195. Riss J, Cloyd J, Gates J, Collins S. Benzodiazepines in epilepsy: pharmacology and pharmacokinetics. Acta Neurol Scand. kolovoz 2008.;118(2):69–86.

196. Jenner P, Pratt JA, Marsden CD. Mechanism of action of clonazepam in myoclonus in relation to effects on GABA and 5-HT. Adv Neurol. 1986.;43:629–43.

197. Eschenhof E. [Studies on the disposition of the anticonvulsant clonazepam in the organisms of rat, dog, and man]. Arzneimittelforschung. ožujak 1973.;23(3):390–400.

198. Naestoft J, Larsen NE. Quantitative determination of clonazepam and its metabolites in human plasma by gas chromatography. J Chromatogr. 12. lipanj 1974.;93(1):113–22.

199. Sjö O, Hvidberg EF, Naestoft J, Lund M. Pharmacokinetics and side-effects of clonazepam and its 7-amino-metabolite in man. Eur J Clin Pharmacol. 04. travanj 1975.;8(3–4):249–54.

200. Munakata M, Tsuchiya S. Residual effect of a 7-amino metabolite of clonazepam on GABAA receptor function in the nucleus reticularis thalami of the rat. Epilepsia. listopad 2008.;49(10):1803–8.

201. Seree EJ, Pisano PJ, Placidi M, Rahmani R, Barra YA. Identification of the human and animal hepatic cytochromes P450 involved in clonazepam metabolism. Fundam Clin Pharmacol. 1993.;7(2):69–75.

202. Olivera M, Martínez C, Gervasini G, Carrillo JA, Ramos S, Benítez J, i ostali. Effect of common NAT2 variant alleles in the acetylation of the major clonazepam metabolite, 7-aminoclonazepam. Drug Metab Lett. siječanj 2007.;1(1):3–5.

203. Temesvári M, Kóbori L, Paulik J, Sárváry E, Belic A, Monostory K. Estimation of drug-metabolizing capacity by cytochrome P450 genotyping and expression. J Pharmacol Exp Ther. travanj 2012.;341(1):294–305.

204. García-Martín E, Martínez C, Pizarro RM, García-Gamito FJ, Gullsten H, Raunio H, i ostali. CYP3A4 variant alleles in white individuals with low CYP3A4 enzyme activity. Clin Pharmacol Ther. ožujak 2002.;71(3):196–204.

205. Okubo M, Murayama N, Shimizu M, Shimada T, Guengerich FP, Yamazaki H. CYP3A4 intron 6 C>T polymorphism (CYP3A4*22) is associated with reduced CYP3A4 protein level and function in human liver microsomes. J Toxicol Sci. 2013.;38(3):349–54.

206. Elens L, van Gelder T, Hesselink DA, Haufroid V, van Schaik RHN. CYP3A4*22: promising newly identified CYP3A4 variant allele for personalizing pharmacotherapy. Pharmacogenomics. siječanj 2013.;14(1):47–62.

207. McDonagh EM, Boukouvala S, Aklillu E, Hein DW, Altman RB, Klein TE. PharmGKB summary: very important pharmacogene information for N-acetyltransferase 2. Pharmacogenet Genomics. kolovoz 2014.;24(8):409–25.

208. Hiemke C, Baumann P, Bergemann N, Conca A, Dietmaier O, Egberts K, i ostali. AGNP Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Psychiatry: Update 2011. Pharmacopsychiatry. rujan 2011.;44(6):195–235.

209. Tóth K, Csukly G, Sirok D, Belic A, Kiss Á, Háfra E, i ostali. Optimization of Clonazepam Therapy Adjusted to Patient's CYP3A Status and *NAT2* Genotype. Int J Neuropsychopharmacol. prosinac 2016.;19(12):pyw083.

210. Stanek EJ, Sanders CL, Taber KAJ, Khalid M, Patel A, Verbrugge RR, i ostali. Adoption of Pharmacogenomic Testing by US Physicians: Results of a Nationwide Survey. Clin Pharmacol Ther. ožujak 2012.;91(3):450–8.

211. Ma JD, Lee KC, Kuo GM. Clinical application of pharmacogenomics. J Pharm Pract. kolovoz 2012.;25(4):417–27.

212. Swen JJ, Huizinga TW, Gelderblom H, de Vries EGE, Assendelft WJJ, Kirchheiner J, i ostali. Translating pharmacogenomics: challenges on the road to the clinic. PLoS Med. kolovoz 2007.;4(8):e209.

213. Nuffield Council on Bioethics, urednik. The ethics of research related to healtcare in developing countries. London: Nuffield Council on Bioethics; 2005. 110 str.

214. Corrigan OP. Pharmacogenetics, ethical issues: review of the Nuffield Council on Bioethics Report. J Med Ethics. 01. ožujak 2005.;31(3):144–8.

215. Fabbri C, Serretti A. Clinical application of antidepressant pharmacogenetics: Considerations for the design of future studies. Neurosci Lett. svibanj 2020.;726:133651.

216. Boyle EA, Li YI, Pritchard JK. An Expanded View of Complex Traits: From Polygenic to Omnigenic. Cell. 15. lipanj 2017.;169(7):1177–86.

217. Pharmacogenomics. U: Wikipedia [Internet]. 2021 [citirano 13. srpanj 2021.]. Dostupno na: https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Pharmacogenomics&oldid=1032326567

218. High-throughput screening. U: Wikipedia [Internet]. 2021 [citirano 13. srpanj 2021.]. Dostupno na: https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=High-throughput_screening&oldid=1032175012

11. ŽIVOTOPIS

Ovaj rad napisao je Ivan Mitreković, rođen 18. srpnja 1996. godine u Zagrebu. Pohađao je osnovnu školu Šćitarjevo, Zagrebačka županija. Završio je srednju školu Vladimira Preloga u Zagrebu. Medicinski fakultet na Sveučilištu u Zagrebu upisao je 2015. godine. Od stranih jezika govori engleski i njemački.